



Xeomin[®] (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych

ANALIZA KLINICZNA (AK)

– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ

[REDACTED]

[REDACTED]

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>[REDACTED]</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>[REDACTED]</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>[REDACTED]</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŹNIA 2012 ROKU.....	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	9
STRESZCZENIE	11
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	20
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	20
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	20
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	21
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	22
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	24
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	25
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	26
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	26
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	28
2.9. SYNTEZA DANYCH	29
2.10. SZACOWANIE LICZBY PACJENTÓW CECHUJĄCYCH SIĘ POSZCZEGÓLNYMI WYNIKAMI ZDROWOTNYMI, NA PODSTAWIE ANALIZY DANYCH CIĄGLYCH POCHODZĄCYCH Z ODNALEZIONYCH BADAŃ KLINICZNYCH	32
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	37
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	39
4.1. WSTĘP.....	39
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	39
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI U DOROSŁYCH	42
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI U DOROSŁYCH W PORÓWNANIU DO PLACEBO	42
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI W PORÓWNANIU DO TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY BOTOX®).....	59
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI W PORÓWNANIU DO TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (DYSPO RT®)	89
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ZASTOSOWANIA ALKOHOLU ETYLOWEGO/FENOLU LUB NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO – BSC (ANG. <i>BEST SUPPORTIVE CARE</i>)	104
5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W ZAPOBIEGANIU WYSTĄPIENIA POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO BRAKU INTERWENCJI.....	104
5.6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ [PORÓWNANIE RÓŻNYCH ROZCIEŃCZEŃ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®)]	109
5.7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (DYSPO RT®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI	117

5.8. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POUJAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI U DOROSŁYCH.....	124
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	129
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	129
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	129
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	130
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	130
7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA.....	136
7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®) STOSOWANEJ U PACJENTÓW Z POUJAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ.....	137
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	138
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	138
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	139
9. DYSKUSJA.....	140
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	153
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	158
12. BIBLIOGRAFIA.....	160
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW.....	177
14. ANEKS.....	180
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	180
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	199
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	200
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	201
14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	227
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	228
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	230
14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD.....	241
14.9. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ (WYKRESY DOTYCZĄCE PORÓWAŃ POŚREDNICH ORAZ META-ANALIZ)..	247
14.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS.....	278
14.11. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ.....	278
14.12. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE.....	282
14.13. TABELY POMOCNICZE.....	286

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AQoL	ang. <i>Assessment of Quality of Life</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
ARAT	ang. <i>Action Research Arm Test</i> ; Test oceny zmian funkcjonalności porażonej kończyny
AROM	ang. <i>Active Range of Motion</i> ; Zakres ruchów aktywnych
ASH	ang. <i>Ashworth Scale</i> ; Skala Ashwortha
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsze leczenie wspomagające
BTX-A	Toksyna botulinowa typu A
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBS	ang. <i>Carer Burden Scale</i> ; Skala oceny obciążenia osób opiekujących się pacjentem
CGI	ang. <i>Clinical Global Impression</i> ; Skala oceny ciężkości choroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DAS	ang. <i>Disability Assessment Scale</i> ; Skala oceny stopnia niesprawności
DOPA	3,4-dihydroksyfenyloalanina
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMG	Elektromiografia
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5 Dimensions</i> ; Kwestionariusz EuroQol-5D
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> ; Populacja definiowana jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci
FAT	ang. <i>Frenchay Arm Test</i> ; Skala oceny funkcji kończyny górnej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Agencja do Spraw Żywności i Leków
FIM	ang. <i>Functional Independence Measure</i> ; Pomiar Niezależności Funkcjonalnej
FMAS	ang. <i>Functional Motor Assessment Scale</i> ; Skala oceny funkcjonalności motorycznej
FMS	ang. <i>Fugl-Meyer Scale</i> ; Skala Pomiaru Wydolności Fizycznej po Udarze Mózgu
GAB	ang. <i>Global Assessment of Benefit</i> ;

	Globalna ocena korzyści
GAS	ang. <i>Goal Attainment Scaling</i> ; Skala do oceny realizacji celów terapii
GASS	ang. <i>Global Assessment of Spasticity Scale</i> ; Skala do oceny stanu zdrowia pacjenta ze spastycznością
GATR	ang. <i>Global Assessment of Treatment Response</i> ;
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń badań klinicznych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
INR	ang. International Normalized Ratio; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MAL	ang. <i>Motor Activity Log</i> ; Kwestionariusz oceny funkcji motorycznych
MAS	ang. <i>Modified Ashworth Scale</i> ; Zmodyfikowana Skala Ashwortha
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Heading</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MMAS	ang. <i>Modified Motor Assessment Scale</i> ; Zmodyfikowana Skala Oceny Motoryczności
MOS/SF-36	ang. <i>Medical Outcome Study/ Short Form Health Survey 36</i> ; Krótki 36-punktowy przegląd zdrowia
MRC	ang. <i>Medical Research Council</i> ; Rada badań medycznych
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MRS	ang. <i>Modified Rankin Scale</i> ; Zmodyfikowana Skala Rankina oceniająca stopień niesprawności
N	Liczba pacjentów w grupie badanej/kontrolnej w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych (Anglia)
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NIHSS	ang. <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> ; Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ;

	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PFOM	ang. <i>Patient Functional Outcome Measure</i>
PICO	ang. <i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparatory, wyniki
PICOS	ang. <i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja, komparatory, wyniki, badanie
PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza według protokołu, analiza obejmująca tylko chorych, którzy zakończyli badanie według wcześniej ustalonego protokołu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
PROM	ang. <i>Passive Range of Movement</i> ; Zakres ruchów pasywnych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
REPAS	ang. <i>Resistance to Passive Movement Scale</i> ;
RMA	ang. <i>Rivermead Motor Assessment</i> ; Indeks Motoryczności Rivermead
ROM	ang. <i>Range of Motion</i> ; Zakres ruchów
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAE	ang. <i>Serious Adverse Events</i> ; Poważne działania niepożądane
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SIS	ang. <i>Stroke Impact Scale</i> ; Skala oceny jakości życia po udarze
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Skala oceny natężenia bólu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica
WMFT	ang. <i>Wolf Motor Function Test</i> ; Czynnościowy test motoryczny Wolfa

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [242]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w porównaniu do wybranych komparatorów: inne preparaty zawierające toksynę botulinową typu A – produkty lecznicze Botox® i Dysport®, jak również alkohol etylowy, fenol, najlepsze leczenie wspomagające - BSC (ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [240], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [241] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [242].
- II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono 3 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania produktu leczniczego Xeomin® z: placebo w analizowanej populacji docelowej (Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]), lub brakiem interwencji w populacji pacjentów po udarze, z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców (Hesse i wsp. 2012 [13]-[14]), a także badanie porównujące efektywność różnych rozcieńczeń produktu leczniczego Xeomin® w populacji pacjentów ze spastycznością kończyny górnej (Barnes i wsp. 2010 [15]-[19]). W opracowaniu uwzględniono również wyniki nierandomizowanej, otwartej fazy badania Karnovsky, pozwalającej na długoterminową ocenę efektywności produktu leczniczego Xeomin® w analizowanym wskazaniu [9]-[12]. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Xeomin® względem preparatu Botox® lub Dysport®. Odszukane randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności produktu leczniczego Botox® oraz Dysport® względem placebo umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora w zakresie skuteczności klinicznej pomiędzy produktami leczniczymi Xeomin® vs Botox® oraz porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa pomiędzy produktami leczniczymi Xeomin® vs Botox® oraz Xeomin® vs Dysport®. Zarówno porównanie bezpośrednie, jak i pośrednie efektów klinicznych produktu leczniczego Xeomin® względem alkoholu etylowego/fenolu lub BSC okazało się niemożliwe do przeprowadzenia na podstawie zidentyfikowanych badań. Do analizy włączono również 5 badań o niższej wiarygodności, 2 badania nieopublikowane, 9 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa oraz 28 opracowań (badań) wtórnych.
- III. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wykazała istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Xeomin® nad placebo w zakresie: redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha w obrębie m. in. zginaczy nadgarstka i palców w okresie obserwacji od 2 do 20 tygodni od iniekcji BTX-A, redukcji stopnia niesprawności pacjentów względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS, zmniejszenia stopnia obciążenia opiekunów mierzonego w skali CBS, jak również całkowitej oceny efektów terapii według pacjentów, badaczy i opiekunów. Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji nie różnił się istotnie statystycznie od placebo.
- IV. Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność produktów leczniczych Xeomin® i Botox® w zakresie redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha oraz redukcji stopnia niesprawności pacjentów względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS. Raportowano również brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi pośrednio preparatami w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.
- V. Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem produktów leczniczych Xeomin® i Dysport® w zakresie oceny skuteczności klinicznej okazało się niemożliwe, natomiast profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych nie różnił się istotnie statystycznie.

- VI. Produkt leczniczy Xeomin[®] stosowany w celu zapobiegania poudarowej sztywności mięśni palców wykazał istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną mierzoną oceną napięcia mięśniowego według zmodyfikowanej skali Ashwortha w porównaniu do braku interwencji.
- VII. Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Xeomin[®] mierzona m.in. między innymi redukcją napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, ocenianą w skali Ashwortha oraz redukcją stopnia niesprawności pacjentów, mierzoną w skali DAS, została wykazana w randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym różne stężenia produktu leczniczego Xeomin[®], przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa.
- VIII. Długoterminowa ocena stosowania produktu leczniczego Xeomin[®] w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej potwierdziła skuteczność leku w zakresie redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, ocenianej w skali Ashwortha w 89-tygodniowym okresie obserwacji, podczas którego pacjenci otrzymywali do 6 iniekcji BTX-A.
- IX. Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności, stanowiących badania bez grupy kontrolnej lub opisy przypadków, również potwierdzają skuteczność kliniczną oraz korzystny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin[®] w analizowanym wskazaniu, w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat.
- X. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A (w tym produktu leczniczego Xeomin[®]). Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących terapii zaliczono działania niepożądane występujące w miejscu podania.
- XI. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie toksyny botulinowej typu A w postaci m. in. produktu leczniczego Xeomin[®] w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej wiąże się z redukcją napięcia mięśniowego mierzonego w skali Ashwortha względem poziomu wyjściowego lub podania placebo, a także wpływa na poprawę funkcjonalności oraz biernego zakresu ruchów kończyny.
- XII. Podsumowując, **na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że zastosowanie produktu leczniczego (Xeomin[®]) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej prowadzi do istotnej statystycznej redukcji napięcia mięśniowego oraz redukcji stopnia niesprawności pacjentów względem placebo, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii. W porównaniu pośrednim produkt leczniczy Xeomin[®] wykazuje zbliżoną skuteczność względem produktu leczniczego Botox[®], a profil bezpieczeństwa wszystkich trzech preparatów toksyny botulinowej typu A (Xeomin[®], Botox[®], Dysport[®]) jest porównywalny.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w porównaniu do wybranych komparatorów: inne preparaty zawierające toksynę botulinową typu A – produkty lecznicze Botox® i Dysport®, jak również alkohol etylowy, fenol, najlepsze leczenie wspomagające - BSC (ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [237], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [241] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [242],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) [279], a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE* [255]-[257],
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 1 randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych - badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9],
- 1 randomizowane, pojedynczo zamaskowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem braku interwencji w leczeniu pacjentów po udarze, z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców – badanie Hesse i wsp. 2012 [13]-[14],
- 1 randomizowane, pojedynczo zamaskowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące różne rozcieńczenia toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii (u większości pacjentów tj. u 88% spastyczność spowodowana była udarem) – badanie Barnes i wsp. 2010 [15]-[19],
- 9 randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Botox®) względem placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów, potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z produktem leczniczym Xeomin® – badania: Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Jahangir i wsp. 2007 [26], Boer i wsp. 2008 [27], Meythaler i wsp. 2009 [28], Kaji i wsp. 2010 [29], Marciniak i wsp. 2011 [30], Wolf i wsp. 2012 [31];
- 10 randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Dysport®) względem placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów, potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z produktem leczniczym Xeomin® – badania: Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36]; Hesse i wsp. 1998

[37]; Kong i wsp. 2007 [38]; Marco i wsp. 2007 [39]; McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46],

- 1 nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne dotyczące długoterminowej oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych - badanie Karnovsky i wsp. 2011 [9]-[12],
- 5 badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej [47], [48], [49] oraz opisy przypadków/serii przypadków [50], [51],
- referencje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa: ChPL [52], raporty FDA [54]-[58] oraz inne dowody naukowe [59]-[61],
- opracowania (badania) wtórne: przeglądy systematyczne [70]-[85], przeglądy systematyczne z meta-analizą [62]-[68], przegląd systematyczny bez meta-analizy [69], raporty HTA [86]-[89],
- 2 badania nieopublikowane [90], [91].

Wyniki:

Porównanie bezpośrednie - toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Xeomin®) vs placebo

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne (badanie Karnovsky i wsp. 2009) opisane w referencjach [1]-[9], na podstawie którego bezpośrednio porównano zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® względem placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych. Okres obserwacji w randomizowanej fazie badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wynosił do 20 tygodni od jednorazowej iniekcji BTX-A [1]. Założona, maksymalna dawka toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 wyniosła 400 jednostek, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Xeomin® [52].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że podanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w porównaniu do placebo prowadzi do uzyskania:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano odpowiedź na leczenie definiowaną jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha:
 - w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w: 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - w grupie mięśni zginaczy palców w: 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku); (Autorzy publikacji referencyjnej nie wykazali istotności statystycznej dla wyniku uzyskanego w 12 tygodniu i w czasie wizyty końcowej),
 - w grupie mięśni zginaczy kciuka w: 2, 4 i 12 tygodniu od iniekcji,
 - w grupie mięśni zginaczy łokcia w: 2 i 4 tygodniu od iniekcji,
- istotnej statystycznie ($p < 0,05$) redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzonej w skali Ashwortha w grupie mięśni:
 - zginaczy nadgarstka w: 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - zginaczy palców w: 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji,
 - zginaczy kciuka w: 2 i 4 tygodniu od iniekcji,
 - zginaczy łokcia w: 2, 4 i 12 tygodniu od iniekcji,
 - nawracaczy przedramienia w: 4 i 8 tygodniu od iniekcji,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano redukcję stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w założonym celu terapeutycznym ocenianym w skali DAS w 2, 4, 8 i 12

tygodniu od iniekcji, jak również redukcji stopnia niesprawności w poszczególnych celach terapeutycznych ocenianych w skali DAS i wybranych przez pacjentów:

- radzenie sobie z higieną w 2, 4 i 8 tygodniu od iniekcji,
- radzenie sobie z ubieraniem się w 2 tygodniu od iniekcji,
- możliwość zmiany pozycji kończyny w 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji (Autorzy publikacji referencyjnej nie wykazali istotności statystycznej dla wyniku uzyskanego w 12 tygodniu),
- zmniejszenie odczuwania bólu 2, 4 i 8 tygodni od iniekcji (Autorzy publikacji referencyjnej nie wykazali istotności statystycznej dla wyniku uzyskanego w 8 tygodniu),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższego odsetka pacjentów, u których w ocenie opiekunów nastąpiła poprawa względem wartości początkowych w zakresie mycia dłoni spastycznej kończyny w 4 i 12 tygodniu od iniekcji, w porównaniu do grupy kontrolnej (według analiz statystycznych przeprowadzonych przez Autorów referencji [4] wykazano również istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z poprawą w zakresie wkładania spastycznej kończyny do rękawa w 4 tygodniu od iniekcji względem wartości początkowej),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższego odsetka badaczy i opiekunów, którzy ocenili zastosowaną terapię toksyną botulinową typu A (Xeomin®) jako bardzo dobrą oraz wyższego odsetka pacjentów, który ocenił efekty leczenia toksyną botulinową typu A (Xeomin®) jako dobre,
- istotnej statystycznie ($p < 0,05$) przewagi w odniesieniu do czasu, jaki upłynął od podania toksyny botulinowej typu A do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako okres czasu od iniekcji BTX-A do momentu wystąpienia efektu terapeutycznego oraz w ocenie długości czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®), a podawaniem placebo w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów, u których obserwowano odpowiedź na leczenie, definiowaną jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha:
 - w grupie mięśni zginaczy kciuka w 8 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - w grupie mięśni zginaczy łokcia w 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - w grupie mięśni nawracaczy przedramienia w okresie obserwacji wynoszącym: 2, 4, 8 i 12 tygodni od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej ocenianej w skali Ashwortha w grupie mięśni:
 - zginaczy palców podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - zginaczy kciuka w: 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - zginaczy łokcia w: 8 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - nawracaczy przedramienia w: 2 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- odsetka pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w założonym celu terapeutycznym podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- odsetka pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w poszczególnych celach terapeutycznych ocenianych w skali DAS i wybranych przez pacjentów, takich jak:
 - radzenie sobie z higieną w 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - radzenie sobie z ubieraniem się w 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - możliwość zmiany pozycji kończyny podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - odczuwanie bólu w 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),

- odsetka pacjentów, u których w ocenie opiekunów wystąpiła poprawa względem wartości początkowej w skali oceniającej stopień obciążenia opiekunów (skala CBS):
 - w zakresie mycia dłoni spastycznej kończyny górnej podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - w zakresie obcinania paznokci spastycznej kończyny górnej, mycia dołu pachowego spastycznej kończyny górnej, wkładania spastycznej kończyny górnej do rękawa, nakładania szyny na spastyczną kończynę górną w 4, 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- czasu po jakim następował zanik odpowiedzi na leczenie.

W zakresie profilu bezpieczeństwa, podanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ogółem oraz poszczególne działania niepożądane takie jak: nieukładowe zawroty głowy (ang. *vertigo*), biegunka, dysfagia, wymioty, ból w miejscu podania, gorączka, zapalenie nosogardzieli, kontuzje, hipercholesterolemia, hiperglikemia, układowe zawroty głowy (ang. *dizziness*), napady padaczkowe, ból głowy, nadciśnienie jak i odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ogółem oraz poszczególne działania niepożądane takie jak: dysfagia, ból w miejscu podania, ból głowy). Nie raportowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka zgonu oraz poważnych działań niepożądanych (działania niepożądane ogółem oraz poszczególne działania niepożądane: nieukładowe zawroty głowy (ang. *vertigo*), zapalenie tkanki tłuszczowej, napady padaczkowe, krwiak wewnątrzczaszkowy, niedowład dolnych kończyn, stan padaczkowy, przewlekłe zapalenie oskrzeli, nadciśnienie).

Porównanie pośrednie - toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Xeomin®) vs toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Botox®)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (Xeomin® vs Botox®). Odszukano natomiast 1 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne (badanie Karnovsky i wsp. 2009) opisane w referencjach [1]-[9], dotyczące porównania produktu leczniczego Xeomin® względem placebo w analizowanym wskazaniu oraz 9 opublikowanych, randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo, potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – badania: Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Jahangir i wsp. 2007 [26], Boer i wsp. 2008 [27], Meythaler i wsp. 2009 [28], Kaji i wsp. 2010 [29], Marciniak i wsp. 2011 [30], Wolf i wsp. 2012 [31]. Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań dotyczącą głównie raportowania wyników w odmiennych skalach porównanie pośrednie skuteczności klinicznej produktów leczniczych Xeomin® względem Botox® było możliwe jedynie w oparciu o wyniki badań Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23] w zakresie zmian w ocenie napięcia mięśniowego względem wartości początkowej ocenianych w skali Ashwortha oraz zmian w ocenie stopnia niesprawności pacjentów mierzonych w skali DAS. Do porównań pośrednich dotyczących zmian oceny napięcia mięśniowego wykorzystano dane w postaci parametrów ciągłych przekształcone przez Autorów Analizy z wyników dychotomicznych opisanych w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] oraz dane raportowane w badaniach Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23] w postaci parametrów ciągłych, które zostały przekonwertowane na parametry dychotomiczne.

Okres obserwacji w randomizowanej fazie badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wynosił do 20 tygodni od jednorazowej iniekcji BTX-A [1], w badaniu Brashear i wsp. 2002 [22]-[23] 12 tygodni, natomiast w badaniu Simpson i wsp. 1996 [20]-[21] okres ten

wynosił 16 tygodni. Założona, maksymalna dawka toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 wyniosła 400 jednostek, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Xeomin® [52], w próbach klinicznych Simpson i wsp. 1996 [20]-[21] i Brashear i wsp. 2002 [22]-[23] stosowano produkt leczniczy Botox® w dawce do 300 jednostek, co jest zgodne ze schematem dawkowania podanym w ChPL Botox® (dawka maksymalna wynosi 400 jednostek) [237], [238].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że podanie toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® w porównaniu do toksyny botulinowej typu A zawartej w produkcie leczniczym Botox® prowadzi do uzyskania:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano odpowiedź na leczenie definiowaną jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, oceniana w skali Ashwortha: w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego stopnia redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej w grupie mięśni zginaczy łokcia w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni od iniekcji BTX-A.

Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę produktu leczniczego Botox® względem produktu leczniczego Xeomin® w odniesieniu do:

- wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano odpowiedź na leczenie definiowaną jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, oceniana w skali Ashwortha: w grupie mięśni zginaczy palców w okresie obserwacji wynoszącym 6-8 tygodni oraz 12 tygodni oraz w grupie zginaczy kciuka w okresie obserwacji wynoszącym 6-8 tygodni od iniekcji,
- większego stopnia redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej w grupie mięśni zginaczy palców w okresie obserwacji wynoszącym 6-8 tygodni od iniekcji BTX-A.

Pomiędzy analizowanymi preparatami nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów, u których obserwowano odpowiedź na leczenie, definiowaną jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha w grupie mięśni: zginaczy nadgarstka w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A, zginaczy kciuka w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni od iniekcji, zginaczy łokcia w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 16-20 tygodni od iniekcji BTX-A,
- redukcji napięcia mięśniowego zginaczy nadgarstka w żadnym z analizowanych okresów obserwacji (od 2 do 20 tygodni od iniekcji BTX-A),
- redukcji napięcia mięśniowego zginaczy palców w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni od iniekcji,
- redukcji napięcia mięśniowego zginaczy kciuka w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni od iniekcji,
- redukcji napięcia mięśniowego zginaczy łokcia w okresie obserwacji od 2 do 10-12 tygodni od iniekcji,
- odsetka pacjentów, u których zanotowano redukcję stopnia niesprawności względem wartości początkowej mierzoną w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w okresie obserwacji wynoszącym 6-8 tygodni od iniekcji BTX-A.

Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® względem produktu leczniczego Botox® było możliwe do przeprowadzenia w oparciu o wyniki badań Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Kaji i wsp. 2010 [29] oraz Wolf i wsp. 2012 [31], w których to badaniach podano wyniki liczbowe dotyczące częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych raportowanych oddzielnie dla grupy badanej i oddzielnie dla kontrolnej. Okres obserwacji w randomizowanej fazie badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wynosił do 20 tygodni od jedнокrotnej iniekcji BTX-A [1], a w badaniach dotyczących zastosowania produktu leczniczego Botox® od 12 do 24 tygodni (w badaniu Childers i wsp. 2004 [24]-[25] toksynę botulinową typu A podawano dwukrotnie). Założona, maksymalna dawka toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 wyniosła 400 jednostek, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Xeomin® [52], w próbach klinicznych

dotyczących zastosowania produktu leczniczego Botox[®] stosowano produkt leczniczy Botox[®] w dawce do 360 jednostek, co również jest zgodne ze schematem dawkowania podanym w ChPL Botox[®] (dawka maksymalna wynosi 400 jednostek) [237], [238].

Odnosnie oceny profilu bezpieczeństwa, podanie toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin[®] w porównaniu pośrednim do zastosowania produktu leczniczego Botox[®] wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (zarówno ogółem jak i poszczególne, takie jak: układowe zawroty głowy (ang. *dizziness*) i ból głowy), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem, jak również poważnych działań niepożądanych.

Porównanie pośrednie - toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Xeomin[®]) vs toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Dysport[®])

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (Xeomin[®] vs Dysport[®]). Odszukano natomiast 1 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne (badanie Karnovsky i wsp. 2009) opisane w referencjach [1]-[9], dotyczące porównania produktu leczniczego Xeomin[®] względem placebo w analizowanym wskazaniu oraz 10 opublikowanych, randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport[®]) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo, potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – badania: Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36]; Hesse i wsp. 1998 [37]; Kong i wsp. 2007 [38]; Marco i wsp. 2007 [39]; McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46]. Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań dotyczącą głównie raportowania wyników w odmiennych skalach porównanie pośrednie skuteczności klinicznej produktów leczniczych Xeomin[®] względem Dysport[®] było niemożliwe do przeprowadzenia.

Przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin[®] względem produktu leczniczego Dysport[®] okazało się możliwe na podstawie wyników badań: Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Bakheit i wsp. 2000 [32], Bakheit i wsp. 2001 [33], Bhakta i wsp. 2000, 2006 [34], Kong i wsp. 2007 [38], McCrory i wsp. 2009 [40], Suputtitada i wsp. 2005 [44], Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46], w których to badaniach podano wyniki liczbowe dotyczące częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych raportowane oddzielnie dla grupy badanej i oddzielnie dla kontrolnej. Okres obserwacji w randomizowanej fazie badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wynosił do 20 tygodni od jedнокrotnej iniekcji BTX-A [1], w badaniach dotyczących zastosowania produktu leczniczego Botox[®] od 4 do 24 tygodni (w badaniu McCrory i wsp. 2009 [40] toksynę botulinową typu A podawano dwukrotnie). W próbach klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Dysport[®] uwzględniono jedynie wyniki dotyczące stosowania dawek produktu leczniczego Dysport[®] zgodnych z ChPL Dysport[®] (dawka maksymalna wynosi 1000 jednostek) [239].

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, podanie toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin[®] w porównaniu pośrednim z produktem leczniczym Dysport[®] wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (zarówno ogółem jak i poszczególne, takie jak: ból w miejscu podania, kontuzje/przypadkowe urazy, napady padaczkowe i układowe zawroty głowy (ang. *dizziness*)), działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem, jak również poważne działania niepożądane.

Porównanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin[®]) względem zastosowania alkoholu etylowego/fenolu lub najlepszego leczenia wspomagającego - BSC (ang. Best Supportive Care)

Porównanie bezpośrednio lub pośrednio produktu leczniczego Xeomin® vs alkohol etylowy/fenol, jak również względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w analizowanym wskazaniu było niemożliwe do przeprowadzenia, zarówno w zakresie oceny skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, ze względu na brak zidentyfikowania badań potencjalnie przydatnych w przeprowadzeniu takiego porównania.

Porównanie bezpośrednio - toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Xeomin®) vs brak interwencji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne (badanie Hesse i wsp. 2012) opisane w referencjach [13]-[14], na podstawie którego bezpośrednio porównano zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® względem braku interwencji w leczeniu pacjentów po udarze, z niefunkcyjną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców. Okres obserwacji w badaniu Hesse i wsp. 2012 wynosił 6 miesięcy od jednorazowej iniekcji BTX-A. Maksymalna dawka toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w badaniu Hesse i wsp. 2012 wyniosła 150 jednostek, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Xeomin® [52]. W badaniu Hesse i wsp. 2012 nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że podanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w porównaniu do braku interwencji prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) przewagi w zakresie:

- oceny napięcia mięśniowego przeprowadzanej w skali MAS w grupie mięśni palców w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny spastyczności dokonywanej poprzez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny, przeprowadzanej w skali REPAS w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji (Autorzy publikacji referencyjnej nie wykazali istotności statystycznej w ocenie tego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy od iniekcji),
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie wkładania ręki do rękawiczki w 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie obcinania paznokci w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie odczuwania bólu podczas prostowania nadgarstka i palców w 6 miesiącu od iniekcji,
- całkowitej oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji.

Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do:

- oceny funkcji kończyny górnej mierzonej w skali Fugl-Meyer w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie mycia dłoni i wkładania kończyny do rękawa w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie: wkładania ręki do rękawiczki, odczuwania bólu podczas prostowania nadgarstka oraz odczuwania bólu podczas prostowania palców w 4 tygodniu od iniekcji,
- wszystkich analizowanych punktów końcowych w momencie rozpoczęcia badania.

Porównanie bezpośrednio - toksyna botulinowa typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowana w różnych rozcieńczeniach

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne (badanie Barnes i wsp. 2010) opisane w referencjach [15]-[19], dotyczące bezpośredniego porównania różnych rozcieńczeń produktu leczniczego Xeomin® (20 jednostek/ml względem 50 jednostek/ml), w leczeniu pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii (u większości pacjentów tj. u 88% spastyczność spowodowana była udarem).

Okres obserwacji w badaniu Barnes i wsp. 2010 wynosił 20 tygodni od jednorazowej iniekcji BTX-A. Maksymalna docelowa dawka toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w badaniu Barnes i wsp. 2010 [15]-[19] wyniosła 400 jednostek, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Xeomin® [52].

Przeprowadzona przez Autorów badania referencyjnego analiza statystyczna wykazała, iż toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) podawana w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml wykazuje nie mniejszą skuteczność kliniczną względem zastosowania rozcieńczenia 50 jednostek/ml w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących redukcję stopnia niesprawności względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS, w 4 tygodniu terapii zarówno w populacji PP jak i FAS. W populacji PP w 12 tygodniu terapii redukcję w zakresie oceny niesprawności pacjentów względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS raportowało nadal 43,6% chorych w populacji ogólnej. W 4 tygodniu od rozpoczęcia badania wyniki całkowitej oceny skuteczności zastosowanej terapii zostały wysoko ocenione zarówno przez pacjentów (80,2%), jak i badaczy (89,0%) [15].

Autorzy publikacji referencyjnej podali, iż działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 73 (38%) chorych. Do działań niepożądanych występujących z częstotliwością $\geq 2\%$ należały: padaczka (3,1%), nudności (2,1%) oraz krwaki w miejscu podania (2,1%). Wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia nudności i krwaków w miejscu podania w wyniku podania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem rozcieńczenia 50 jednostek/ml.

Długoterminowa ocena efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 wiarygodne, opublikowane, nierandomizowane badanie kliniczne (badanie Karnovsky i wsp. 2011) opisane w referencjach [9]-[12], stanowiące otwartą, przedłużoną fazę badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], w ramach której oceniano długoterminowe efekty stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych. Okres obserwacji w badaniu Karnovsky i wsp. 2011 wynosił do 89 tygodni (podczas tego okresu obserwacji pacjenci otrzymali do 6 iniekcji BTX-A).

W okresie obserwacji wnoszącym do 20 tygodni od ostatniej iniekcji, redukcję napięcia mięśniowego względem wartości początkowej (na początku fazy otwartej) mierzonej w skali Ashwortha raportowano dla: 37,5% ($p < 0,0001$); 32,8% ($p = 0,0003$); 36% ($p = 0,0002$); 26,6% ($p = 0,47$) i 47,5% ($p = 0,0001$) pacjentów w odniesieniu do odpowiednio: zginaczy nadgarstka, zginaczy palców, zginaczy łokcia, zginaczy kciuka i nawracaczy przedramienia. Autorzy publikacji referencyjnej podali, iż wyniki dotyczące redukcji stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS (w założonym celu terapeutycznym) były istotne statystycznie względem wartości początkowej ($p < 0,0001$) po 4 pierwszych iniekcjach otwartej fazy badania. W ocenie poszczególnych celów terapeutycznych mierzonych w skali DAS obserwowano istotną statystycznie redukcję stopnia niesprawności pacjentów względem wartości początkowej po 4 pierwszych iniekcjach BTX-A w zakresie: higieny, ubierania i pozycji kończyny, z kolei poprawę w zakresie zmniejszenia odczuwania bólu wykazano dla 3 pierwszych iniekcji otwartej fazy badania ($p < 0,0001$).

Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do wycofania z dalszego udziału w badania obejmowały: ból w miejscu podania u 2 pacjentów oraz dysfagię u 1 chorego. Badacze ocenili bezpieczeństwo terapii jako dobre lub bardzo dobre wobec ponad 95% pacjentów podczas pierwszych 4 sesji iniekcji fazy otwartej badania oraz u ponad 90% pacjentów na zakończenie badania (po ostatniej sesji podania). Większość działań niepożądanych raportowano podczas 2 pierwszych sesji podań (u 31,7% pacjentów po pierwszej iniekcji oraz 31% chorych po drugiej iniekcji). Większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych wobec toksynie botulinowej typu A (Xeomin®) w surowicy krwi w momencie zakończenia badania.

Badania o niższej wiarygodności (badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków):

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [47], [48], [49], [50], [51]. Produkt leczniczy Xeomin® może stanowić również skuteczną i

bezpieczną formę kontynuacji wcześniejszego leczenia produktem leczniczym Botox® [47], a pacjenci wtórnie nie odpowiadający na leczenie za pomocą dotychczas stosowanych preparatów toksyny botulinowej typu A mogą ponownie osiągać korzyści kliniczne po rozpoczęciu przyjmowania produktu leczniczego Xeomin®, który jest wolny od białek kompleksujących i wykazuje niewielką immunogenność [51].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [52]-[61] wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Zastosowanie toksyny botulinowej typu A związane jest przede wszystkim z występowaniem działań w miejscu podania (miejscowy ból, odczyn zapalny, parestezja, niedoczulica, tkliwość uciskowa, obrzęk, rumień, miejscowe krwawienie i (lub) siniaczenie) [52]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Xeomin® zaliczono również: suchość w ustach, dyskomfort lub ból w miejscu podania, zmęczenie, ból głowy, ból szyi, słabość mięśni, zaburzenia widzenia [54]. Należy podkreślić, iż działania niepożądane towarzyszące terapii toksyną botulinową typu A występują rzadko i mają zwykle charakter przemijający.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej powoduje zmniejszenie napięcia mięśniowego mierzonego w skali Ashwortha względem poziomu wyjściowego lub względem podania placebo, a ponadto wpływa na poprawę funkcjonalności oraz biernego zakresu ruchów kończyny [70]. W odniesieniu do produktu leczniczego Xeomin® wykazano wyższą trwałość preparatu w porównaniu z innymi lekami zawierającymi toksynę botulinową typu A, jak również brak immunogenności produktu leczniczego Xeomin® [81].

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, zastosowanie toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej wskazuje na istotną statystycznie względem placebo redukcję napięcia mięśni kończyny górnej względem wartości początkowej (w grupie mięśni zginaczy nadgarstka oraz palców efekt ten utrzymywał się do 20 tygodnia od iniekcji BTX-A), jak również poprawę w zakresie redukcji stopnia niesprawności pacjentów w porównaniu do placebo. Porównanie pośrednie pomiędzy produktem leczniczym Xeomin® i Botox® w zakresie redukcji napięcia mięśni kończyny górnej, mierzonej w skali Ashwortha wykazało porównywalną skuteczność obydwu leków, z kolei porównanie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® z produktem leczniczym Dysport® i alkoholem etylowym/fenolem lub BSC okazało się niemożliwe do przeprowadzenia. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® jest korzystny i porównywalny z placebo, a także zbliżony do innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (Botox® i Dysport®). Skuteczność kliniczna oraz dobry profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® zostały potwierdzone podczas 89-tygodniowego okresu obserwacji, podczas którego chorzy z poudarową spastycznością kończyny górnej otrzymywali do 6 iniekcji BTX-A. Dodatkowo, terapia produktem leczniczym Xeomin® nie prowadziła do wytworzenia przeciwciał neutralizujących toksynę botulinową typu A, co wskazuje, że analizowany preparat (będący produktem białkowym) cechuje się dobrą tolerancją i znikomą immunogennością.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Xeomin[®] (toksyna botulinowa typu A) w porównaniu do wybranych komparatorów: inne preparaty zawierające toksynę botulinową typu A tj. produkty lecznicze Botox[®] i Dysport[®], jak również alkohol etylowy, fenol, najlepsze leczenie wspomagające - BSC (ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [237], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [241] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [242].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

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

oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

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

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [237] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy, opracowania HTA czy analizy zbiorcze dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,

- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerydy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 16.10.-22.10.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie

medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

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

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

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

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

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

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 16.10.-22.10.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią dorośli chorzy z poudarową spastycznością kończyny górnej,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi podanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A),
- (C) komparatory/ technologie opcjonalne (ang. *comparison*) – inne preparaty zawierające toksynę botulinową typu A – produkty lecznicze Botox® i Dysport®, jak również alkohol etylowy, fenol, najlepsze leczenie wspomagające - BSC (ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (m.in. odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o 1, 2, 3, 4 punkty względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dla poszczególnych grup mięśni; redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha, podana w postaci parametrów ciągłych; ocena spastyczności dokonywana przez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny w skali REPAS (ang. *Resistance to Passive Movement Scale*); ocena funkcji kończyny górnej w skali Fugl-Meyer; zmiana względem wartości początkowej w zakresie ruchu aktywnego (ang. *Active Range of Motion*; AROM) oraz pasywnego (ang. *Passive Range of Motion*; PROM); odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*); redukcja stopnia niesprawności względem wartości początkowej, mierzona w skali DAS w założonym celu terapeutycznym oraz w poszczególnych celach terapeutycznych; odsetek pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali obciążenia osób opiekujących się pacjentem (ang. *Carer Burden Scale*; CBS); całkowita ocena efektów terapii (raportowana przez pacjentów, badaczy i opiekunów); ocena czynności życia codziennego mierzona wskaźnikiem Barthel'a; ocena natężenia bólu; ocena jakości życia; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; czas do zaniknięcia odpowiedzi na leczenie; czas po jakim konieczne było wznowienie leczenia oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ogółem (bez względu na związek z zastosowanym leczeniem oraz związanych z zastosowanym leczeniem); poważnych działań niepożądanych (ogółem oraz poszczególnych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne czy opisy przypadków).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli chorzy z poudarową spastycznością kończyny górnej,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) względem wybranych komparatorów, a w przypadku braku porównania bezpośredniego badania przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych schematów terapeutycznych,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

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

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

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań

przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

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

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

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

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań

o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

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

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [237].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5) [279], w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwi uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [255], [256], [257].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

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

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

Dane jakościowe:

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

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,

- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności (95% CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [245].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) w przypadku porównania pośredniego/ meta-analizy wyników lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań, z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

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

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

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

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

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

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [246]-[252].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [248] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [249], [251], [252].

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

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

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

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

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

, gdzie:

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

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

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

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

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

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

2.10. SZACOWANIE LICZBY PACJENTÓW CECHUJĄCYCH SIĘ POSZCZEGÓLNYMI WYNIKAMI ZDROWOTNYMI, NA PODSTAWIE ANALIZY DANYCH CIĄGŁYCH POCHODZĄCYCH Z ODNALEZIONYCH BADAŃ KLINICZNYCH

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatorów oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnych sposobów postępowania (komparatorów) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [243].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli chorzy z poudarową spastycznością kończyny górnej. Warto podkreślić, że populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeomin® [52] oraz spełnia kryteria włączenia i wykluczenia w ramach programu lekowego NFZ proponowanego przez Wnioskodawcę

[244] (szczegółowe omówienie tych kryteriów zostało przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [243]).

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A).

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią: inne preparaty zawierające toksynę botulinową typu A – produkty lecznicze Botox® i Dysport®, jak również alkohol etylowy, fenol, najlepsze leczenie wspomagające - BSC (ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o 1, 2, 3, 4 punkty względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha dla poszczególnych grup mięśni,
 - redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha, podana w postaci parametrów ciągłych,
 - ocena spastyczności dokonywana przez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny w skali REPAS (ang. *Resistance to Passive Movement Scale*),
 - ocena funkcji kończyny górnej w skali Fugl-Meyer,
 - zmiana względem wartości początkowej w zakresie ruchu aktywnego (ang. *Active Range of Motion*; AROM) oraz pasywnego (ang. *Passive Range of Motion*; PROM),
 - odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności względem wartości początkowej, mierzona w skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*),
 - redukcja stopnia niesprawności względem wartości początkowej, mierzona w skali DAS w założonym celu terapeutycznym oraz w poszczególnych celach terapeutycznych,
 - odsetek pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali obciążenia osób opiekujących się pacjentem (ang. *Carer Burden Scale*; CBS),
 - całkowita ocena efektów terapii (raportowana przez pacjentów, badaczy i opiekunów),
 - ocena czynności życia codziennego mierzona wskaźnikiem Barthel'a,
 - ocena natężenia bólu,
 - ocena jakości życia,
 - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
 - czas do zaniknięcia odpowiedzi na leczenie,
 - czas po jakim konieczne było wznowienie leczenia.
- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ogółem (bez względu na związek z zastosowanym leczeniem oraz związanych z zastosowanym leczeniem),

- o poważnych działań niepożądanych (ogółem oraz poszczególnych).

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

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja i ekstrakcja danych była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (J.K., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby P.K.

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści.

Populacja	Badanie	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Pierwotne, randomizowane badania kliniczne o najwyższej wiarygodności					
Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści	Karnovsky i wsp. 2009	Faza RCT - Xeomin® vs placebo	Bezpośrednie	-	[1]-[9]
	Karnovsky i wsp. 2011	Faza non-RCT, otwarta - Xeomin®	-	-	[9]-[12]
Dorośli pacjenci po udarze, z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców	Hesse i wsp. 2012	Xeomin® vs brak interwencji	Bezpośrednie	-	[13]-[14]
Dorośli pacjenci ze spastycznością kończyny górnej (w 88% poudarową)	Barnes i wsp. 2010	Xeomin® w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml vs Xeomin® w rozcieńczeniu 50 jednostek/ml	Bezpośrednie	-	[15]-[19]
Populacja	Porównanie		Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej	Botox® vs placebo		Bezpośrednie	-	[20]-[21]; [22]-[23]; [24]-[25]; [26]; [27]; [28]; [29]; [30]; [31]
	Dysport® vs placebo		Bezpośrednie	-	[32]; [33]; [34]-[36]; [37]; [38]; [39]; [40]-[43]; [44]; [45]; [46]
Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej	Xeomin® vs Botox®		Pośrednie	placebo	Porównanie skuteczności klinicznej: [1]-[9] vs [20]-[21]; [22]-[23] Porównanie profilu bezpieczeństwa: [1]-[9] vs [22]-[23]; [24]-[25]; [29]; [31]
	Xeomin® vs Dysport®		Pośrednie	placebo	Porównanie profilu bezpieczeństwa: [32]; [33]; [34]; [38]; [40]; [44]; [45]; [46]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie		Referencja	
Badania o niższej wiarygodności					
Pacjenci ze spastycznością	Bez grupy kontrolnej –	Xeomin®		[47], [48]	

kończyny górnej	prospektywne		
	Bez grupy kontrolnej – retrospektywne	Xeomin®	[49]
	Opis przypadku/ opisy przypadków	Xeomin®	[50], [51]
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych)			
Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej	Badania w toku	Xeomin®	[90], [91]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci leczeni produktem leczniczym Xeomin®	EMA (ChPL, EPAR)	Toksyna botulinowa typu A	[52]
	Raporty FDA		[54]-[58]
	Raporty <i>Health Canada</i>		Brak
	Inne dowody naukowe		[59]-[61]
	Raporty <i>Thompson Micromedex®, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, URPL</i>	-	Brak
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej i dolnej	Przeglądy systematyczne	Toksyna botulinowa typu A	[70]-[85]
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą		[62]-[68]
	Meta-analizy		[69]
	Raporty HTA		[86]-[89]

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

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

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w porównaniu do placebo – badanie Karnovsky i wsp. 2009, którego randomizowana faza opisana została w 9 referencjach pierwotnych [1]-[9] (1 publikacja pełnotekstowa [1], 1 prezentacja ustna [3] oraz 3 raporty z badania [4]-[6] dostarczone przez Zamawiającego, 3 abstrakty konferencyjne [7]-[9] oraz dane z rejestru badań klinicznych [2]). Wyniki otwartej, nierandomizowanej, przedłużonej fazy badania Karnovsky i wsp. 2009 opisane zostały w rozdziale 5.9.

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych, danych z rejestrów badań klinicznych czy prezentacji ustnych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej opisującej pierwotne wyniki randomizowanej fazy badania Karnovsky i wsp. 2009 [1], uzupełniając je o dane nieuwzględnione w tej publikacji, a przedstawione w raportach z badania dostarczonych przez Zamawiającego [4]-[6] oraz raporcie z badania przedstawionym na stronie rejestru badań klinicznych [2]. Wyniki opisane w abstraktach konferencyjnych [7]-[9] pokrywały się z wynikami zaprezentowanymi w referencji pełnotekstowej [1] oraz raportach z badania dostarczonych przez Zamawiającego [4]-[6].

Okres obserwacji w randomizowanej fazie badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wynosił do 20 tygodni od jedнокrotnej iniekcji BTX-A [1].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu Karnovsky i wsp. 2009.

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9].

Punkt końcowy
Skuteczność kliniczna
Odpowiedź na leczenie - główny punkt końcowy badania (odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dla zginaczy nadgarstka w 4 tygodniu od iniekcji)
Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dla zginaczy nadgarstka, palców, kciuka, łokcia oraz nawracaczy przedramienia w 2, 4, 8, 12 tygodniu oraz do 20 tygodnia od iniekcji BTX-A
Redukcja napięcia mięśniowego oceniana w skali Ashwortha i przedstawiona w postaci parametrów ciągłych (obliczona przez Autorów Analizy Klinicznej - na podstawie odsetka pacjentów raportujących zmianę siły mięśniowej o 0, 1, 2, 3, 4 punkty względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha, obliczono średnią ważoną liczbę chorych uzyskujących zmianę napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, w postaci parametrów ciągłych. Do powyższych obliczeń wykorzystano nieopublikowane dane dostarczone przez Zamawiającego oraz przedstawione na stronie rejestrów badań klinicznych)
Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w założonym celu terapeutycznym oraz w poszczególnych celach terapeutycznych. Ocena stopnia niesprawności w skali DAS (ang. <i>Disability Assessment Scale</i> , 0 – brak niesprawności, 3 – poważna niesprawność), obejmowała 4 cele terapeutyczne, takie jak: radzenie sobie z higieną, ubieraniem się, możliwość zmiany pozycji kończyny i odczuwanie bólu. Przed rozpoczęciem leczenia każdy pacjent wybierał jeden z 4 powyższych parametrów jako swój główny cel terapeutyczny
Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali CBS. Ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS (ang. <i>Carer Burden Scale</i>) obejmowała: higienę dłoni, obcinanie paznokci, higienę pachy i wkładanie spastycznej kończyny górnej do rękawa. Dodatkowo oceniano nakładanie szyny/usztywniacza na spastyczną kończynę. Trudności w wykonywaniu powyższych zadań były oceniane w skali od 0 – brak trudności w wykonywaniu powyższych czynności do 4 – brak możliwości wykonania czynności przez opiekunów, podczas wizyty początkowej i końcowej oraz w 4 i 12 tygodniu od iniekcji
Całkowita ocena efektów zastosowanej terapii w 4-stopniowej skali (wartość 1 – ocena bardzo dobra, wartość 4 – ocena słaba), była przeprowadzona przez badaczy, pacjentów i opiekunów podczas ostatniej wizyty
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (czas jaki upłynął od iniekcji BTX-A do wystąpienia efektu terapeutycznego – w ocenie pacjentów)
Czas do zaniknięcia odpowiedzi na leczenie (czas jaki upłynął od iniekcji BTX-A do zaniku efektu terapeutycznego – w ocenie pacjentów)
Czas po jakim konieczne było wznowienie leczenia (czas jaki upłynął od iniekcji BTX-A do konieczności ponownego zastosowania toksyny botulinowej typu A –powtórna iniekcja była ustalana wspólnie przez pacjenta i badacza)
Profil bezpieczeństwa (oceniany zgodnie z klasyfikacją <i>MedDRA Chantilly, VA</i> , wersja 9.)
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne)
Poważne działania niepożądane (ogółem i poszczególne)

Opis badania: Po tygodniu okresu wstępnego pacjenci zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej toksynę botulinową typu A (Xeomin®) lub placebo. Toksynę podawano do wszystkich mięśni odpowiedzialnych za zgięcie nadgarstka i zaciśnięcie pięści. Inne spastyczne mięśnie kończyny górnej były poddawane terapii w zależności od indywidualnych potrzeb. 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.

W badaniu Karnovsky i wsp. 2009 wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Populacja ITT obejmowała 73 chorych w grupie badanej oraz 75 w grupie kontrolnej (placebo). Ocenę

bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (ang. *Safety Population*) obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali leczenie (N=73 w grupie badanej i N=75 w grupie kontrolnej). Raportowane działania niepożądane oceniano na podstawie klasyfikacji *MedDRA Chantilly, VA*, wersja 9.1.

Maksymalna docelowa dawka leku wynosiła 400 jednostek. Mediana podawanej dawki toksyny botulinowej typu A wyniosła 320 jednostek (średnia: 307 jednostek, zakres: 80-435 jednostek). W tabeli poniżej przedstawiono dawki preparatu Xeomin® podawane do poszczególnych grup mięśni w badaniu Karnovsky i wsp. 2009.

Tabela 3. Dawki preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawane do poszczególnych grup mięśni, w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 dotyczącym leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.

Grupa mięśni	Dawka preparatu Xeomin®, średnia±SD (jednostki [U])
Zgięty nadgarstek	90 ± 0
<i>Flexor carpi radialis</i> (zginacz promieniowy nadgarstka)	50 ± 0
<i>Flexor carpi ulnaris</i> (zginacz łokciowy nadgarstka)	40 ± 0
Zaciśnięta pięść	80 ± 0
<i>Flexor digitorum superficialis</i> (zginacz powierzchniowy palców)	40 ± 0
<i>Flexor digitorum profundus</i> (zginacz głęboki palców)	40 ± 0
Zgięty łokieć	142,4 ± 30,2
<i>Brachioradialis</i> (mięsień ramiennie-promieniowy)	59,7 ± 1,7
<i>Biceps</i> (mięsień dwugłowy)	80 ± 0
<i>Brachialis</i> (mięsień ramienny)	50 ± 0
Nawrócone przedramię	47 ± 15,9
<i>Pronator quadratus</i> (mięsień nawrotny czworoboczny)	25 ± 0
<i>Pronator teres</i> (mięsień nawrotny obły)	40 ± 0
Kciuk	25,4 ± 10,3
<i>Flexor pollicis longus</i> (zginacz długi kciuka)	20 ± 0
<i>Adductor pollicis</i> (przywodziciel kciuka)	10 ± 0
<i>Flexor pollicis brevis/opponens</i> (zginacz krótki kciuka / przeciwstawiacz kciuka)	10 ± 0

Założona, maksymalna dawka toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 wyniosła 400 jednostek, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Xeomin® [52]. Podobnie, dawki toksyny botulinowej typu A podawane do poszczególnych grup mięśni zgodne były ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Xeomin® [52]. Jeden pacjent biorący udział w badaniu otrzymał wyższą niż maksymalna zalecana dawkę produktu leczniczego Xeomin® (435 jednostek).

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ U DOROSŁYCH W PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® przedstawiono przede wszystkim na podstawie: publikacji pełnotekstowej do badania Karnovsky i wsp. 2009 [1], materiałów dostarczonych przez Zamawiającego [4], [6] oraz protokołu opublikowanego na stronach rejestru badań klinicznych [2], dla okresu obserwacji trwającego do 20 tygodni od jedнокrotnej iniekcji toksyny botulinowej typu A (Xeomin®).

5.1. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w porównaniu do placebo



Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2009.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Xeomin® n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Redukcja napięcia mięśniowego o ≥1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha							
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie nadgarstka (zginacze nadgarstka)	tydzień 2	[1], [2], [4]	45/73 (61,6)	22/73 (30,1)	RB = 2,05 [1,38; 3,03]	<0,05 < 0,001#	4 [3; 7]
	tydzień 4		50/73 (68,5)	27/73 (37,3)	RB = 1,85 [1,32; 2,60]	<0,05 < 0,001#	4 [3; 7]
	tydzień 8		49/73 (67,1)	22/73 (30,1)	RB = 2,23 [1,52; 3,27]	<0,05 < 0,001#	3 [2; 5]
	tydzień 12		31/73 (42,5)	18/73 (24,7)	RB = 1,72 [1,06; 2,79]	<0,05 0,026#	6 [4; 41]
	do 20 tygodnia		29/73 (39,7)	14/73 (19,2)	RB = 2,07 [1,20; 3,59]	<0,05 0,007	5 [3; 18]
Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie pięści (zginacze palców)	tydzień 2		50/73 (68,5)	22/75 (29,3)	RB = 2,33 [1,59; 3,43]	<0,05 < 0,001#	3 [2; 5]
	tydzień 4		50/73 (68,5)	27/75 (36,0)	RB = 1,90 [1,35; 2,67]	<0,05 0,001#	4 [3; 7]
	tydzień 8		44/73 (60,3)	27/75 (36,0)	RB = 1,67 [1,17; 2,39]	<0,05 0,008#	5 [3; 13]
	tydzień 12		35/73 (47,9)	23/75 (30,7)	RB = 1,56 [1,03; 2,37]	<0,05 0,079#	6 [4; 67]
	do 20 tygodnia		28/73 (38,4)	17/75 (22,7)	RB = 1,69 [1,02; 2,82]	<0,05 0,128#	7 [4; 122]
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie kciuka (zginacze kciuka)	tydzień 2		16/26 (61,5)	6/31 (25,8)	RB = 3,18 [1,46; 6,94]	<0,05 0,002#	3 [2; 11]
	tydzień 4		17/26 (65,4)	9/31 (35,5)	RB = 2,25 [1,21; 4,18]	<0,05 0,004#	4 [2; 23]
	tydzień 8		14/26 (53,8)	12/31 (45,2)	RB = 1,39 [0,79; 2,46]	>0,05 0,128#	-
	tydzień 12		14/26 (53,8)	8/31 (32,3)	RB = 2,09 [1,04; 4,18]	<0,05 0,015#	4 [2; 41]

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Xeomin® n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	do 20 tygodnia		11/26 (42,3)	8/31 (32,3)	RB = 1,64 [0,78; 3,46]	>0,05 0,294#	-
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie łokcia (zginacze łokcia)	tydzień 2		32/54 (59,3)	15/55 (27,3)	RB = 2,17 [1,34; 3,53]	<0,05 0,001#	4 [3; 8]
	tydzień 4		34/54 (63,0)	21/55 (38,2)	RB = 1,65 [1,11; 2,44]	<0,05 0,009#	5 [3; 17]
	tydzień 8		27/54 (50,0)	22/55 (40,0)	RB = 1,25 [0,82; 1,90]	>0,05 0,323#	-
	tydzień 12		23/54 (42,6)	16/55 (29,1)	RB = 1,46 [0,87; 2,45]	>0,05 0,225#	-
	do 20 tygodnia		21/54 (38,9)	14/55 (25,5)	RB = 1,53 [0,87; 2,68]	>0,05 0,169#	-
Grupa mięśni odpowiadająca za pronację przedramienia (nawracacze przedramienia)	tydzień 2		16/35 (45,7)	10/38 (26,3)	RB = 1,74 [0,91; 3,30]	>0,05 0,051#	-
	tydzień 4		19/35 (54,3)	12/38 (31,6)	RB = 1,72 [0,98; 3,00]	>0,05 0,057#	-
	tydzień 8		18/35 (51,4)	11/38 (28,9)	RB = 1,78 [0,98; 3,22]	>0,05 0,048#	-
	tydzień 12		12/35 (34,3)	11/38 (28,9)	RB = 1,18 [0,60; 2,33]	>0,05 0,185#	-
	do 20 tygodnia		10/35 (28,6)	10/38 (26,3)	RB = 1,09 [0,51; 2,29]	>0,05 0,394#	-
Redukcja stopnia niesprawności pacjentów o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali DAS w założonym celu terapeutycznym&							
Tydzień 2			29/73 (39,8)	9/75 (12,0)	RB = 3,31 [1,69; 6,50]	<0,05	4 [3; 8]
Tydzień 4			33/73 (45,2)	16/75 (21,3)	RB = 2,12 [1,28; 3,50]	<0,05	5 [3; 12]
Tydzień 8		[2], [4]	33/73 (45,2)	16/75 (21,3)	RB = 2,12 [1,28; 3,50]	<0,05	5 [3; 12]
Tydzień 12			28/73 (38,4)	12/75 (16,0)	RB = 2,40 [1,32; 4,34]	<0,05	5 [3; 13]
Wizyta końcowa			22/73 (30,1)	15/75 (20,0)	RB = 1,51 [0,85; 2,67]	>0,05	-
Redukcja stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w poszczególnych celach terapeutycznych							
Tydzień 2	higiena	[2], [4]	20/73 (27,3)	8/75 (10,6)	RB = 2,57 [1,24; 5,42]	<0,05 0,011#	6 [4; 24]

5.1. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w porównaniu do placebo



Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Xeomin® n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	ubieranie		20/73 (27,4)	5/75 (6,7)	RB = 4,11 [1,71; 10,17]	<0,05 0,003#	5 [4; 12]
	pozycja kończyny		25/73 (34,2)	8/75 (10,7)	RB = 3,21 [1,60; 6,63]	<0,05 0,009#	5 [3; 10]
	ból		16/73 (21,9)	5/75 (6,7)	RB = 3,29 [1,33; 8,32]	<0,05 0,040#	7 [4; 24]
Tydzień 4	higiena		22/73 (30,1)	12/75 (16,0)	RB = 1,88 [1,03; 3,52]	<0,05 0,050#	8 [4; 184]
	ubieranie		17/73 (23,2)	17/75 (22,7)	RB = 1,03 [0,57; 1,84]	>0,05 0,874#	-
	pozycja kończyny		32/73 (43,8)	11/75 (14,6)	RB = 2,99 [1,67; 5,49]	<0,05 0,001#	4 [3; 7]
	ból		21/73 (28,8)	6/75 (8,0)	RB = 3,60 [1,60; 8,30]	<0,05 0,042#	5 [4; 12]
Tydzień 8	higiena		24/ 73 (32,8)	13/75 (17,3)	RB = 1,90 [1,07; 3,44]	<0,05 0,036#	7 [4; 64]
	ubieranie		20/73 (27,4)	15/75 (20,0)	RB = 1,37 [0,77; 2,46]	>0,05 0,340#	-
	pozycja kończyny		30/73 (41,1)	11/75 (14,6)	RB = 2,80 [1,56; 5,18]	<0,05 0,003#	4 [3; 9]
	ból		17/73 (23,3)	8/75 (10,6)	RB = 2,18 [1,03; 4,70]	<0,05 0,236#	8 [4; 191]
Tydzień 12	higiena		16/73 (22,0)	13/75 (17,3)	RB = 1,26 [0,66; 2,42]	>0,05 0,352#	-
	ubieranie		20/73 (27,4)	16/75 (21,3)	RB = 1,28 [0,73; 2,27]	>0,05 0,453#	-
	pozycja kończyny		22/73 (30,1)	12/75 (16,0)	RB = 1,88 [1,03; 3,52]	<0,05 0,077#	8 [4; 184]
	ból		16/73 (21,9)	10/75 (13,3)	RB = 1,64 [0,81; 3,35]	>0,05 0,297#	-
Wizyta końcowa		higiena	13/73 (17,8)	11/75 (14,6)	RB = 1,21 [0,59; 2,50]	>0,05 0,649#	-

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Xeomin® n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	ubieranie		16/73 (21,9)	18/75 (24,0)	RB = 0,91 [0,51; 1,64]	>0,05 0,691#	-
	pozycja kończyny		23/73 (31,5)	17/75 (22,7)	RB = 1,39 [0,82; 2,38]	>0,05 0,454#	-
	ból		16/73 (21,9)	9/75 (12,0)	RB = 1,83 [0,88; 3,83]	>0,05 0,330#	-
Zmniejszenie stopnia obciążenia opiekunów względem wartości początkowej, oceniane w skali CBS							
Mycie dłoni spastycznej kończyny górnej	tydzień 4	[2], [4]	18*/73 (24,6)	9*/75 (12,0)	RB = 2,05 [1,01; 4,24]	<0,05 0,028#	8 [4; 569]
	tydzień 12		14*/73 (19,1)	5*/75 (6,6)	RB = 2,88 [1,14; 7,39]	<0,05 0,069#	8 [5; 56]
	do 20 tygodnia		10*/73 (13,7)	4*/75 (5,3)	RB = 2,57 [0,90; 7,49]	>0,05 0,197#	-
Obcinanie paznokci spastycznej kończyny górnej	tydzień 4		17*/73 (23,3)	12*/75 (16,0)	RB = 1,46 [0,76; 2,81]	>0,05 0,757#	-
	tydzień 12		13*/73 (17,8)	15*/75 (20,0)	RB = 0,89 [0,46; 1,72]	>0,05 0,589#	-
	do 20 tygodnia		13*/73 (17,8)	13*/75 (17,3)	RB = 1,03 [0,52; 2,04]	>0,05 0,913#	-
Mycie dołu pachowego spastycznej kończyny górnej	tydzień 4		14*/73 (19,2)	8*/75 (10,7)	RB = 1,80 [0,82; 3,97]	>0,05 0,125#	-
	tydzień 12		13*/73 (17,8)	9*/75 (12,0)	RB = 1,48 [0,69; 3,21]	>0,05 0,597#	-
	do 20 tygodnia		13*/73 (17,8)	8*/75 (10,7)	RB = 1,67 [0,76; 3,73]	>0,05 0,459#	-
Wkładanie spastycznej kończyny górnej do rękawa	tydzień 4		20*/73 (27,4)	12*/75 (16,0)	RB = 1,71 [0,92; 3,24]	>0,05 0,021#	-
	tydzień 12	19*/73 (26,0)	16*/75 (21,3)	RB = 1,22 [0,69; 2,17]	>0,05 0,327#	-	
	do 20 tygodnia	19*/73 (26,0)	14*/75 (18,6)	RB = 1,39 [0,77; 2,56]	>0,05 0,112#	-	
Nakładanie szyny na spastyczną kończynę	tydzień 4	6/73 (8,2)	2*/75 (2,6)	RB = 3,08 [0,74; 13,09]	>0,05 0,161#	-	

5.1. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w porównaniu do placebo



Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Xeomin® n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
górną	tydzień 12		4*/73 (5,5)	3*/75 (4,0)	RB = 1,37 [0,35; 5,33]	>0,05 0,483#	-
	do 20 tygodnia		4*/73 (5,5)	3*/75 (4,0)	RB = 1,37 [0,35; 5,33]	>0,05 0,327#	-
Całkowita ocena efektów terapii (według badaczy)							
Bardzo dobra		[2], [4]	11/73 (15,1)	2/75 (2,7)	RB = 5,65 [1,47; 22,28]	<0,05	9 [5; 28]
Dobra			32/73 (43,8)	24/75 (32,0)	RB = 1,37 [0,91; 2,09]	>0,05	-
Umiarkowana			14/73 (19,2)	12/75 (16,0)	RB = 1,20 [0,60; 2,39]	>0,05	-
Słaba			15/73 (20,5)	35/75 (46,7)	RR = 0,44 [0,26; 0,72]	<0,05	NNH=4 [3; 10]
Całkowita ocena efektów terapii (według pacjentów)							
Bardzo dobra		[2]	7/73 (9,6*)	2/75 (2,7*)	RB = 3,60 [0,88; 14,93]	>0,05	-
Dobra			41/73 (56,2*)	21/75 (28,0*)	RB = 2,01 [1,34; 3,07]	<0,05	4 [3; 9]
Umiarkowana			9/73 (12,3*)	17/75 (22,7*)	RB = 0,54 [0,26; 1,11]	>0,05	-
Słaba			15/73 (20,5*)	33/75 (44,0*)	RR = 0,47 [0,28; 0,77]	<0,05	NNH=5 [3; 12]
Całkowita ocena efektów terapii (według opiekunów)							
Bardzo dobra		[2]	8/73 (11,0*)	2/75 (2,7*)	RB = 4,11 [1,03; 16,77]	<0,05	13 [6; 483]
Dobra			21/73 (28,8*)	17/75 (22,7*)	RB = 1,27 [0,74; 2,20]	>0,05	-
Umiarkowana			9/73 (12,3*)	10/75 (13,3*)	RB = 0,92 [0,41; 2,09]	>0,05	-
Słaba			8/73 (11,0*)	24/75 (32,0*)	RR = 0,34 [0,17; 0,69]	<0,05	NNH=5 [3; 13]

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. #wartości podane w publikacjach referencyjnych. & - jako główny cel terapeutyczny pacjenci zwykle wybierali poprawę sprawności w zakresie: ubierania się – 60 pacjentów (40,5% chorych) i zmiany pozycji kończyny – 54 pacjentów (36,5%), ponadto 30 pacjentów (20,3%) wybrało poprawę sprawności w czynnościach związanych z higieną, a 5 pacjentów (3,4%) – zmniejszenie odczuwania bólu.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2009**.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Xeomin® średnia±SD [95% CI]**	Grupa kontrolna placebo średnia±SD [95% CI]**	MD [95% CI]*	Wartość p*
Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha					
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie nadgarstka (zginacze nadgarstka)	tydzień 2	-0,78±0,84 [-0,97; -0,59]; N=73	-0,33±0,57 [-0,46; -0,20]; N=73	-0,45 [-0,68; -0,22]	<0,05
	tydzień 4	-0,88±0,83 [-1,07; -0,69]; N=73	-0,39±0,70 [-0,55; -0,23]; N=72	-0,49 [-0,74; -0,24]	<0,05
	tydzień 8	-0,86±0,86 [-1,06; -0,66]; N=72	-0,32±0,70 [-0,48; -0,16]; N=72	-0,54 [-0,80; -0,28]	<0,05
	tydzień 12	-0,56±0,88 [-0,77; -0,36]; N=71	-0,20±0,68 [-0,36; -0,04]; N=71	-0,36 [-0,62; -0,10]	<0,05
	do 20 tygodnia	-0,38±0,69 [-0,54; -0,22]; N=72	-0,10±0,59 [-0,24; 0,04]; N=71	-0,28 [-0,49; -0,07]	<0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie pięści (zginacze palców)	tydzień 2	-0,88±0,92 [-1,09; -0,67]; N=73	-0,28±0,63 [-0,42; -0,14]; N=75	-0,60 [-0,85; -0,35]	<0,05
	tydzień 4	-1,01±1,00 [-1,24; -0,78] N=73	-0,39±0,74 [-0,56; -0,22] N=74	-0,62 [-0,90; -0,34]	<0,05
	tydzień 8	-0,90±0,97 [-1,13; -0,68]; N=72	-0,35±0,71 [-0,51; -0,19]; N=74	-0,55 [-0,83; -0,27]	<0,05
	tydzień 12	-0,63±0,94 [-0,85; -0,42]; N=71	-0,27±0,68 [-0,43; -0,12]; N=73	-0,36 [-0,63; -0,09]	<0,05
	do 20 tygodnia	-0,35±0,71 [-0,51; -0,18]; N=72	-0,18±0,61 [-0,32; -0,04]; N=73	-0,17 [-0,39; 0,05]	>0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie kciuka (zginacze kciuka)	tydzień 2	-0,73±0,72 [-1,00; -0,46] N=26	-0,26±0,62 [-0,48; -0,04] N=31	-0,47 [-0,82; -0,12]	<0,05
	tydzień 4	-0,89±0,82 [-1,20; -0,57] N=26	-0,40±0,73 [-0,66; -0,14] N=30	-0,49 [-0,90; -0,08]	<0,05
	tydzień 8	-0,73±0,93 [-1,09; -0,38]; N=26	-0,47±0,82 [-0,77; -0,17]; N=29	-0,26 [-0,73; 0,21]	>0,05
	tydzień 12	-0,72±0,78 [-1,03; -0,41]; N=25	-0,24±1,05 [-0,63; -0,15]; N=28	-0,48 [-0,97; 0,01]	>0,05
	do 20 tygodnia	-0,48±0,76 [-0,78; -0,18]; N=25	-0,21±1,00 [-0,56; -0,16]; N=28	-0,27 [-0,75; 0,21]	>0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie łokcia (zginacze łokcia)	tydzień 2	-0,69±0,69 [-0,87; -0,50]; N=54	-0,26±0,52 [-0,39; -0,12]; N=55	-0,43 [-0,66; -0,20]	<0,05
	tydzień 4	-0,72±0,68 [-0,90; -0,54];	-0,36±0,64 [-0,53; -0,20];	-0,36 [-0,61; -0,11]	<0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Xeomin® średnia±SD [95% CI]**	Grupa kontrolna placebo średnia±SD [95% CI]**	MD [95% CI]*	Wartość p*
		N=54	N=55		
tydzień 8		-0,66±0,82 [-0,88; -0,44]; N=53	-0,40±0,68 [-0,58; -0,22]; N=55	-0,26 [-0,54; 0,02]	>0,05
tydzień 12		-0,52±0,72 [-0,71; -0,33]; N=54	-0,26±0,57 [-0,41; -0,11]; N=54	-0,26 [-0,50; -0,02]	<0,05
do 20 tygodnia		-0,41±0,65 [-0,58; -0,23]; N=54	-0,20±0,57 [-0,36; 0,05]; N=54	-0,21 [-0,44; 0,02]	>0,05
Grupa mięśni odpowiadająca za pronację przedramienia (nawracacze przedramienia)	tydzień 2	-0,51±0,76 [-0,77; -0,26] N=35	-0,24±0,53 [-0,41; -0,07] N=38	-0,27 [-0,57; 0,03]	>0,05
	tydzień 4	-0,66±0,78 [-0,92; -0,40] N=35	-0,30±0,56 [-0,48; -0,12] N=37	-0,36 [-0,67; -0,05]	<0,05
	tydzień 8	-0,60±0,84 [-0,88; -0,32]; N=35	-0,27±0,55 [-0,45; -0,09]; N=37	-0,33 [-0,66; -0,004]	<0,05
	tydzień 12	-0,38±0,70 [-0,62; -0,15]; N=34	-0,17±0,71 [-0,40; 0,06]; N=36	-0,21 [-0,54; 0,12]	>0,05
	do 20 tygodnia	-0,27±0,67 [-0,49; -0,04]; N=34	-0,11±0,77 [-0,36; 0,14]; N=36	-0,16 [-0,50; 0,18]	>0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. ** wartości ciągłe dotyczące redukcji napięcia mięśniowego w analizowanych grupach obliczono na podstawie odsetka pacjentów raportujących zmianę siły mięśniowej o 0, 1, 2, 3, 4 punkty względem wartości początkowej, jako średnią ważoną liczbę chorych uzyskujących zmianę ciągłą ocenianą w skali Ashwortha.

W grupie badanej przyjmującej produkt leczniczy Xeomin® wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy odsetek pacjentów, u których obserwowano odpowiedź na leczenie definiowaną jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo:

- w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w: 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- w grupie mięśni zginaczy palców w: 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku); (Autorzy publikacji referencyjnej nie wykazali istotności statystycznej dla wyniku uzyskanego w 12 tygodniu i w czasie wizyty końcowej),
- w grupie mięśni zginaczy kciuka w: 2, 4 i 12 tygodniu od iniekcji,
- w grupie mięśni zginaczy łokcia w: 2 i 4 tygodniu od iniekcji.

Zastosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) wiązało się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzoną w skali Ashwortha w porównaniu z placebo w grupie mięśni:

- zginaczy nadgarstka w: 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- zginaczy palców w: 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji,
- zginaczy kciuka w: 2 i 4 tygodniu od iniekcji,
- zginaczy łokcia w: 2, 4 i 12 tygodniu od iniekcji,
- nawracaczy przedramienia w: 4 i 8 tygodniu od iniekcji.

Wykazano **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **przewagę zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) względem placebo w zakresie redukcji stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w założonym celu terapeutycznym ocenianym w skali DAS w 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji, jak również redukcji stopnia niesprawności w poszczególnych celach terapeutycznych ocenianych w skali DAS i wybranych przez pacjentów:**

- radzenie sobie z higieną w 2, 4 i 8 tygodniu od iniekcji,
- radzenie sobie z ubieraniem się w 2 tygodniu od iniekcji,
- możliwość zmiany pozycji kończyny w 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji (Autorzy publikacji referencyjnej nie wykazali istotności statystycznej dla wyniku uzyskanego w 12 tygodniu),
- zmniejszenie bólu 2, 4 i 8 tygodni od iniekcji (Autorzy publikacji referencyjnej nie wykazali istotności statystycznej dla wyniku uzyskanego w 8 tygodniu).

W odniesieniu do stopnia obciążenia osób opiekujących się pacjentem, w grupie badanej raportowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **wyższy odsetek pacjentów, u których w ocenie opiekunów nastąpiła poprawa względem wartości początkowych w zakresie mycia dłoni spastycznej kończyny w 4 i 12 tygodniu od iniekcji, w porównaniu do grupy kontrolnej.** Według analiz statystycznych przeprowadzonych przez Autorów referencji [4] wykazano również istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z poprawą w zakresie wkładania spastycznej kończyny do rękawa w 4 tygodniu od iniekcji względem wartości początkowej.

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **więcej badaczy i opiekunów oceniło zastosowaną terapię toksyną botulinową typu A (Xeomin®) jako bardzo dobrą**, podczas gdy istotnie statystycznie mniej badaczy, pacjentów i opiekunów oceniło ją jako słabą w odniesieniu do placebo. Podobnie, istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów ocenił efekty leczenia toksyną botulinową typu A (Xeomin®) jako dobre w porównaniu do zastosowania placebo.

Autorzy Analizy Klinicznej nie wykazali istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) a podawaniem placebo w zakresie:

- odsetka pacjentów, u których obserwowano odpowiedź na leczenie, definiowaną jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej mierzonej w skali Ashwortha:
 - w grupie mięśni zginaczy kciuka w 8 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - w grupie mięśni zginaczy łokcia w 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - w grupie mięśni nawracaczy przedramienia w okresie obserwacji wynoszącym: 2, 4, 8 i 12 tygodni od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej ocenianej w skali Ashwortha w grupie mięśni:
 - zginaczy palców podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - zginaczy kciuka w: 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - zginaczy łokcia w: 8 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - nawracaczy przedramienia w: 2 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- odsetka pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej mierzonej w skali DAS w założonym celu terapeutycznym podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- odsetka pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w poszczególnych celach terapeutycznych ocenianych w skali DAS i wybranych przez pacjentów, takich jak:
 - radzenie sobie z higieną w 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - radzenie sobie z ubieraniem się w 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - możliwość zmiany pozycji kończyny podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - odczuwanie bólu w 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- odsetka pacjentów, u których w ocenie opiekunów wystąpiła poprawa względem wartości początkowej w skali oceniającej stopień obciążenia opiekunów (skala CBS):
 - w zakresie mycia dłoni spastycznej kończyny górnej podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
 - w zakresie obcinania paznokci spastycznej kończyny górnej, mycia dołu pachowego spastycznej kończyny górnej, wkładania spastycznej kończyny górnej do rękawa, nakładania szyny na

spastyczną kończynę górną w 4, 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku).

Nie raportowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do: odsetka badaczy oceniających zastosowaną terapię jako dobrą lub umiarkowaną, odsetka pacjentów oceniających zastosowaną terapię jako bardzo dobrą lub umiarkowaną oraz odsetka opiekunów oceniających zastosowaną terapię jako dobrą lub umiarkowaną.

Obliczone parametry NNT wskazują, w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści zastosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) zamiast placebo u:

- 4 pacjentów wiąże się z: redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dodatkowo u jednego chorego w: grupie zginaczy nadgarstka w 2 i 4 tygodniu od iniekcji, grupie zginaczy palców w 4 tygodniu od iniekcji, grupie zginaczy kciuka w 4 i 12 tygodniu od iniekcji, grupie zginaczy łokcia w 2 tygodniu od iniekcji,
- 3 pacjentów wiąże się z: redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dodatkowo u jednego chorego w: grupie zginaczy nadgarstka w 8 tygodniu od iniekcji, grupie zginaczy palców w 2 tygodniu od iniekcji, grupie zginaczy kciuka w 2 tygodniu od iniekcji,
- 6 pacjentów wiąże się z: redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dodatkowo u jednego chorego w: grupie zginaczy nadgarstka i palców w 12 tygodniu od iniekcji,
- 5 pacjentów wiąże się z: redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dodatkowo u jednego chorego w: grupie zginaczy nadgarstka podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku), grupie zginaczy palców w 8 tygodniu od iniekcji, grupie zginaczy łokcia w 4 tygodniu od iniekcji,
- 7 pacjentów wiąże się z: redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dodatkowo u jednego chorego w grupie zginaczy palców podczas końcowej wizyty (do 20 tygodnia od podania leku),
- 4 pacjentów wiąże się z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS w założonym celu terapeutycznym dodatkowo u jednego chorego w 2 tygodniu od iniekcji,
- 5 pacjentów wiąże się z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS w założonym celu terapeutycznym dodatkowo u jednego chorego w 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji,

- 6 pacjentów wiąże się z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS dodatkowo u jednego chorego w zakresie radzenia sobie z higieną w 2 tygodniu od iniekcji,
- 5 pacjentów wiąże się z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS dodatkowo u jednego chorego w zakresie: radzenia sobie z ubieraniem w 2 tygodniu od iniekcji, możliwością zmiany pozycji kończyny w 2 tygodniu od iniekcji, odczuwania bólu w 4 tygodniu od iniekcji,
- 7 pacjentów wiąże się z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS dodatkowo u jednego chorego w zakresie: odczuwania bólu w 2 tygodniu od iniekcji, radzenia sobie z higieną w 8 tygodniu od iniekcji,
- 8 pacjentów wiąże się z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS dodatkowo u jednego chorego w zakresie: radzenia sobie z higieną w 4 tygodniu od iniekcji, odczuwaniem bólu w 8 tygodniu od iniekcji, możliwością zmiany pozycji kończyny w 12 tygodniu od iniekcji,
- 4 pacjentów wiąże się z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS dodatkowo u jednego chorego w zakresie możliwości zmiany pozycji kończyny w 4 i 8 tygodniu od iniekcji,
- 8 pacjentów wiąże się z poprawą względem wartości początkowej w skali oceniającej stopień obciążenia opiekunów (skala CBS) w zakresie możliwości mycia dłoni spastycznej kończyny górnej dodatkowo u jednego chorego w 4 i 12 tygodniu od iniekcji,
- 9 pacjentów wiąże się z bardzo dobrą całkowitą oceną efektów terapii przez jednego chorego (według badaczy) w okresie do 20 tygodnia od iniekcji,
- 4 pacjentów wiąże się z dobrą całkowitą oceną efektów terapii przez jednego chorego (według pacjentów) w okresie do 20 tygodnia od iniekcji,
- 13 pacjentów wiąże się z bardzo dobrą całkowitą oceną efektów terapii przez jednego chorego (według opiekunów) w okresie do 20 tygodnia od iniekcji.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2009.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Xeomin® mediana [95% CI] N=73	Grupa kontrolna placebo mediana [95% CI] N=75	HR [95% CI]	Wartość p#
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (dni)	[4]	4,0 [3,0; 7,0]	20,0 [10,0; nie oszacowano]	Bd.	<0,001
Czas do zaniku odpowiedzi na leczenie (tygodnie)		10,0 [9,0; 11,0]	10,0 [10,0; 11,0]	Bd.	0,733
Długość trwania odpowiedzi (dni)		87 [86,0; 94,0]	84 [0,0; 84,0]	Bd.	0,004

* brak możliwości obliczenia wartości HR ze względu na brak wystarczających danych. #wartości podane w publikacji referencyjnej. Bd. - brak danych.

Autorzy badania referencyjnego wykazali **istotną statystycznie** ($p < 0,001$) **przewagę produktu leczniczego Xeomin® względem placebo, w odniesieniu do czasu, jaki upłynął od podania toksyny botulinowej typu A do uzyskania odpowiedzi na leczenie**, definiowanej jako okres czasu od iniekcji BTX-A do momentu wystąpienia efektu terapeutycznego – w subiektywnej ocenie pacjentów. Wykazano również **istotną statystycznie** ($p = 0,004$) **przewagę toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) względem placebo w ocenie długości czasu trwania odpowiedzi na leczenie**. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu po jakim następował zanik odpowiedzi na leczenie.

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI U DOROSŁYCH W PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® przedstawiono przede wszystkim na podstawie: publikacji pełnotekstowej do badania Karnovsky i wsp. 2009 [1], materiałów dostarczonych przez Zamawiającego [5] oraz protokołu opublikowanego na stronach rejestru badań klinicznych [2], dla okresu obserwacji trwającego do 20 tygodni od jedнокrotnej iniekcji toksyny botulinowej typu A (Xeomin®).

Tabela 7. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2009.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Xeomin® n (%) N=73	Grupa kontrolna placebo n (%) N=75	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% % CI]
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem						
Ogółem	[5]	20 (27,4)	17 (22,7)	1,21 [0,69; 2,12]	>0,05	-
	[1]	21 (28,8)	20 (26,7)	1,08 [0,64; 1,82]		
Zawroty głowy (ang. vertigo)	[5]	1 (1,4)	0 (0,0)	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]		
Biegunka	[1], [2], [5]	2 (2,7)	2 (2,7)	1,03 [0,15; 7,10]		
Dysfagia	[5]	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]		
Wymioty	[1], [2], [5]	0 (0,0)	2 (2,7)	Peto OR = 0,14 [0,01; 2,21]		
Ból w miejscu podania	[5]	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]		
Gorączka		0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]		
Zapalenie nosogardzieli		1 (1,4)	0 (0,0)	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]		
Kontuzje	[1], [2], [5]	1 (1,4)	2 (2,7)	0,51 [0,05; 5,54]		
Hipercholesterolemia		2 (2,7)	1 (1,3)	2,05 [0,19; 22,17]		
Hiperglikemia		3 (4,1)	0 (0,0)	Peto OR = 7,81 [0,80; 76,27]		
Zawroty głowy o charakterze układowym (ang. dizziness)	[5]	0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]		
Napady padaczkowe #	[1], [5]	2 (2,7)	0 (0,0)	Peto OR = 7,70 [0,48; 124,32]		
Ból głowy	[1], [2], [5]	2 (2,7)	1 (1,3)	2,05 [0,19; 22,17]		
Nadciśnienie	[5]	1 (1,4)	1 (1,3)	1,03 [0,07; 16,12]		
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem						
Ogółem	[5]	2 (2,7)	3 (4,0)	0,68 [0,12; 3,98]	>0,05	-
Dysfagia		0 (0,0)	1 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]		
Ból w miejscu podania		0 (0,0)	1 (1,3)			
Ból głowy		1 (1,4)	0 (0,0)	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]		
Poważne działania niepożądane						
Ogółem	[2]	4 (5,5)	1 (1,3)	4,11 [0,47; 35,9]	>0,05	-
Zawroty głowy o charakterze nieukładowym i etiologii ośrodkowej (ang. vertigo)		1 (1,4)	0 (0,0)	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]		
Zapalenie tkanki tłuszczowej		1 (1,4)	0 (0,0)			
Napady padaczkowe		1 (1,4)	0 (0,0)			

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Xeomin® n (%) N=73	Grupa kontrolna placebo n (%) N=75	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Krwiak wewnątrzczaszkowy		0	1 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]		
Parapeza (niedowład kończyn dolnych)		1 (1,4)	0 (0,0)	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]		
Stan padaczkowy		1 (1,4)	0 (0,0)			
Przewlekłe zapalenie oskrzeli		1 (1,4)	0 (0,0)			
Nadciśnienie		1 (1,4)	0 (0,0)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. #działanie występujące u pacjentów z rozpoznaną padaczką raportowaną jako choroba współistniejąca.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) i placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ogółem oraz poszczególne działania niepożądane takie jak: nieukładowe zawroty głowy (ang. *vertigo*), biegunka, dysfagia, wymioty, ból w miejscu podania, gorączka, zapalenie nosogardzieli, kontuzje, hipercholesterolemia, hiperglikemia, układowe zawroty głowy (ang. *dizziness*), napady padaczkowe, ból głowy, nadciśnienie, jak i odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ogółem oraz poszczególne działania niepożądane takie jak: dysfagia, ból w miejscu podania, ból głowy). Nie raportowano również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka zgonu oraz poważnych działań niepożądanych (działania niepożądane ogółem oraz poszczególne działania niepożądane: nieukładowe zawroty głowy (ang. *vertigo*), zapalenie tkanki tłuszczowej, napady padaczkowe, krwiak wewnątrzczaszkowy, niedowład dolnych kończyn, stan padaczkowy, przewlekłe zapalenie oskrzeli, nadciśnienie).

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ W PORÓWNANIU DO TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY BOTOX®)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (Xeomin® vs Botox®) w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym przeszukano ponownie bazy danych w celu odnalezienia badań klinicznych pozwalających na porównanie pośrednie produktów leczniczych Xeomin® vs Botox® z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Odszukano jedno, opublikowane,

randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych w porównaniu do placebo – badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] opisane w rozdziale 5.1. Odnaleziono również 9 opublikowanych, randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo – badania: Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Jahangir i wsp. 2007 [26], Boer i wsp. 2008 [27], Meythaler i wsp. 2009 [28], Kaji i wsp. 2010 [29], Marciniak i wsp. 2011 [30], Wolf i wsp. 2012 [31].

Zestawienie charakterystyki wszystkich badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin® vs Botox®) z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8. Charakterystyka badań klinicznych (dotycząca metodyki badania oraz włączonej populacji) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Badanie	Rodzaj badania	Przyczyna spastyczności kończyny górnej	Liczebność grup, grupa badana vs kontrolna#	Średni wiek pacjentów (lata), grupa badana vs kontrolna##	Średni czas od udaru (miesiące)* grupa badana vs kontrolna##	Początkowe napięcie mięśniowe	Ocena w skali Jadad	Populacja w której podano wyniki dla skuteczności
Xeomin®								
Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]	RCT, wieloośrodkowe, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane <i>superiority</i>	Udar (100%)	73 vs 75	58,1 vs 53,3	60,9 vs 49,2 (średni czas od diagnozy spastyczności)	ASH≥2	4/5	ITT
Botox®								
Simpson i wsp. 1996 [20]-[21]	RCT, wieloośrodkowe, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>	Udar (100%)	27 vs 10	59 (podane dla wszystkich grup łącznie)	37 (podane dla wszystkich grup łącznie)	ASH≥2,5	3/5	Nie podano
Brashear i wsp. 2002 [22]-[23]	RCT, wieloośrodkowe, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>	Udar (100%)	64 vs 62	61 vs 62	55,2 vs 58,8 (średni czas trwania spastyczności)	ASH≥2 (zginacze palców) ASH=3 lub 4 (zginacze nadgarstka)	4/5	Wszyscy pacjenci którzy ukończyli okres obserwacji
Childers i wsp. 2004 [24]-[25]	RCT, wieloośrodkowe, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>	Udar (100%)	65 vs 26	59,8 vs 60,6	25,5 vs 26,6	MAS≥3 (zginacze nadgarstka) MAS≥2 (zginacze łokcia)	5/5	Wszyscy pacjenci którzy ukończyli otrzymali leczenie i ukończyli przynajmniej 6-tygodniowy okres obserwacji
Jahangir i wsp. 2007 [26]	RCT, jednoośrodkowe, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>	Udar (100%)	27 vs 25	60,5 vs 61,1	49,7 vs 40,4	MAS≥2	2/5	Nie podano
Boer i wsp. 2008 [27]	RCT, wieloośrodkowe, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>	Udar (100%)	11 vs 11	58,5 vs 56,3	9,3 vs 4,9 (mediana)	MAS≥1	3/5	Nie podano
Meythaler i wsp. 2009	RCT, jednoośrodkowe, grupy skrzyżowane,	Udar (100%)	11 vs 10	55,6 vs 51,9	Nie podano	ASH>3	4/5	Pacjenci, którzy ukończyli

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®)



[28]	podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>							badanie
Kaji i wsp. 2010 [29]	RCT, wieloośrodkowe, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>	Udar (100%)	72 vs 37	63,1 vs 63,0	86,8 vs 78,1	MAS≥2 (zginacze palców) MAS=3 lub 4 (zginacze nadgarstka)	4/5	FAS (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali leczenie, i u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar napięcia mięśniowego w skali MAS)
Marciniak i wsp. 2011 [30]	RCT, wieloośrodkowe, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>	Udar (100%)	10 vs 11	60,2 vs 59,8	Nie podano	MAS≥3	5/5	ITT
Wolf i wsp. 2012 [31]	RCT, jednoośrodkowe, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>	Udar (100%)	12 vs 13	48,8 vs 49,8	Nie podano	Nie podano	4/5	ITT

*okresy czasu podane w referencyjnych publikacjach w latach i dniach przeliczono na miesiące. # w przypadku badań oceniających różne dawki toksyny botulinowej typu A, wyniki zsumowano dla wszystkich analizowanych grup, w których produkt leczniczy Botox® podawano w dawce zgodnej z ChPL (całkowita dawka maksymalnie 400 jednostek) [237], [238].

Tabela 9. Charakterystyka badań klinicznych (dotycząca metodyki badania oraz ocenianych punktów końcowych) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Badanie	Dawkowanie (Xeomin® lub Botox®); średnia	Okres leczenia i obserwacji*	Terapie dodatkowe	Oceniane punkty końcowe
Xeomin®				
Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]	Dawka całkowita 400 U. <i>Flexor carpi radialis</i> : 50 U, <i>flexor carpi ulnaris</i> : 40 U, <i>flexor digitorum superficialis</i> : 40 U, <i>flexor digitorum profundus</i> : 40 U, <i>brachioradialis</i> : 59,7 U, <i>biceps</i> : 80 U, <i>brachialis</i> : 50 U, <i>pronator quadratus</i> : 25 U, <i>pronator teres</i> : 40 U, <i>flexor pollicis longus</i> : 20	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 -20 tygodni.	Dozwolona była kontynuacja stałej terapii innymi lekami antyspastycznymi działającymi ośrodkowo lub benzodiazepinami oraz fizjoterapia.	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali ASH (odsetek pacjentów z redukcją względem wartości początkowej mierzonej w skali Ashwortha w 2, 4, 8 i 12 tygodniu oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia) dla zginaczy: nadgarstka, palców, kciuka, łokcia i mięśni przedramienia), ocena napięcia mięśniowego w skali ASH (średnia±SD redukcja

	<i>U, adductor pollicis: 10 U, flexor pollicis brevis/opponens: 10U.</i>			<p>względem wartości początkowej w 2, 4, 8 i 12 tygodniu oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia) dla zginaczy: nadgarstka, palców, kciuka, łokcia i mięśni przedramienia, (wyniki obliczone na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Zamawiającego),</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena stopnia niesprawności pacjentów mierzona w skali DAS (odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności względem wartości początkowej w 2, 4, 8, 12 i 12-20 tygodniu od iniekcji), <ul style="list-style-type: none"> całkowita ocena terapii w 4-stopniowej skali podana jako wynik na zakończenie badania (odsetek pacjentów, opiekunów i badaczy raportujących efekty zastosowanej terapii jako: bardzo dobre, dobre, umiarkowane lub słabe w okresie pomiędzy 12 a 20 tygodniem obserwacji), ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS (odsetek pacjentów raportujących zmniejszenie stopnia obciążenia opiekunów względem wartości początkowej w 4, 12 tygodniu oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia). <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, biegunka, nieukładowe zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>), ból głowy, dysfagia, wymioty, ból w miejscu podania, gorączka, zapalenie nosogardzieli, kontuzje, hipercholesterolemia, hiperglikemia, układowe zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>), napady padaczkowe, nadciśnienie, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem, poważne działania niepożądane ogółem.</p>
Botox®				
Simpson i wsp. 1996 [20]-[21]	<p>Dawka całkowita 75 U, 150 U, 300 U. Dawka 75 U: <i>Biceps: 50 U, flexor carpi radialis: 15 U, flexor carpi ulnaris: 10 U.</i> Dawka 150 U: <i>Biceps: 100 U, flexor carpi radialis: 30 U, flexor carpi ulnaris: 20 U.</i> Dawka 300 U: <i>Biceps: 200 U, flexor carpi radialis: 60 U, flexor carpi ulnaris: 40 U.</i></p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 16 tygodni.</p>	<p>Nie podano.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali ASH (średnia±SD redukcja względem wartości początkowej dla zginaczy nadgarstka i łokcia w 2, 4, 6, 10 i 16 tygodniu od iniekcji), <ul style="list-style-type: none"> całkowita ocena terapii przez pacjentów i badaczy w skali GASS (średnia±SD w 2, 4, 6, 10 i 16 tygodniu od iniekcji), <ul style="list-style-type: none"> ocena stopnia niezależności pacjenta w skali FIM, ocena jakości życia pacjentów według ang. <i>Rand 36-Item Health Survey</i> 1.0. <p>Bezpieczeństwo: nie podano wyników liczbowych dla analizowanych grup.</p>
Brashear i wsp. 2002 [22]-[23]	<p>Dawka całkowita 200-240 U. <i>Flexor carpi ulnaris: 50 U, flexor carpi radialis: 50 U, flexor digitorum profundus: 50 U, flexor digitorum superficialis: 50 U, flexor pollicis longus: 20 U, adductor pollicis: 20 U.</i></p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>Nie podano.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali ASH (średnia i 95% CI zmiany względem wartości początkowej dla zginaczy: nadgarstka, palców i kciuka w 6 i 12 tygodniu od iniekcji), ocena stopnia niesprawności pacjentów mierzona w skali DAS (średnia i 95% CI redukcji względem wartości początkowej oraz odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności (poprawą) względem wartości początkowej w 6 tygodniu od iniekcji), ocena realizacji indywidualnych celów terapii mierzona w skali GAS.

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®)



				<p>Bezpieczeństwo: ból, ból ramienia, ból głowy, układowe zawroty głowy (ang. dizziness), słabość mięśni, brak koordynacji, infekcje, siniaki, niedoczulica.</p>
<p>Childers i wsp. 2004 [24]-[25]</p>	<p>Dawka całkowita 90 U, 180 U, 360 U. Dawka 90 U: <i>Biceps brachii</i>: 50 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 15 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 15 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 7,5 U, <i>flexor digitorum sublimis</i>: 7,5 U. Dawka 180 U: <i>Biceps brachii</i>: 100 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 30 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 20 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 15 U, <i>flexor digitorum sublimis</i>: 15 U. Dawka 360 U: <i>Biceps brachii</i>: 200 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 60 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 40 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 30 U, <i>flexor digitorum sublimis</i>: 30 U.</p>	<p>Leczenie – dwukrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.</p>	<p>Dozwolona była terapia innymi lekami antyspastycznymi oraz dodatkowe terapie (np. zastosowanie ortez, szyn), za wyjątkiem pierwszego tygodnia od iniekcji.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (średnia±SD redukcja względem wartości początkowej dla zginaczy nadgarstka i łokcia w okresie od 1 do 9 tygodnia od iniekcji), całkowita ocena efektów terapii w 9-stopniowej skali, <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu w 5-stopniowej skali, ocena stopnia niesprawności pacjentów w 5-stopniowej skali, <ul style="list-style-type: none"> ocena stopnia niezależności pacjenta w skali FIM, ocena jakości życia według formularza SF-36. <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem, poważne działania niepożądane ogółem.</p>
<p>Jahangir i wsp. 2007 [26]</p>	<p>Dawka całkowita 80 U. <i>Flexor digitorum superficialis</i>: 20 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 20 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 20 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 20 U.</p>	<p>Leczenie – jedнокrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>Fizjoterapia – godzinne sesje 2 razy w tygodniu przez 3 miesiące.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (wartość mediany i zakres ćwiartkowy redukcji dla mięśni nadgarstka i palców w 0, 4 i 12 tygodniu od iniekcji), ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Barthel'a), ocena jakości życia według kwestionariusza EQ-5D. <p>Bezpieczeństwo: nie oceniano.</p>
<p>Boer i wsp. 2008 [27]</p>	<p>Dawka całkowita 100 U. <i>Musculus subscapularis</i>: 2 x 50 U.</p>	<p>Leczenie – jedнокrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>Dozwolona była fizjoterapia.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zewnętrznej rotacji ramienia (dokonywana z użyciem elektrycznego goniometru), ocena natężenia bólu w skali VAS. <p>Bezpieczeństwo – nie oceniano.</p>
<p>Meythaler i wsp. 2009 [28]</p>	<p>Dawka całkowita 300-400 U (nie podano nazw mięśni do których podawano toksynę botulinową typu A).</p>	<p>Leczenie – jedнокrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.</p>	<p>Terapia zajęciowa przez cały okres badania (godzinne sesje 2 razy w tygodniu), dozwolone było stosowanie leków zwiotczających mięśnie, leków hipotensyjnych (za wyjątkiem klonidyny, blokerów kanałów wapniowych i alfa-metyl-DOPA) oraz innych leków antyspastycznych w w stałej dawce.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (średnia±SD redukcja względem wartości początkowej dla mięśni nadgarstka i łokcia w 12 tygodniu od iniekcji), <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcjonalności kończyny górnej w teście MAL, ocena czynności życia codziennego w skali ang. <i>Klein-Bell Activities of Daily Living Scale</i> oraz wskaźnik Barthel'a, ocena jakości życia pacjentów według formularza ang. <i>MOS-36 Item Short-Form Health Status Survey</i>, ocena zakresu ruchu pasywnego i aktywnego (AROM i PROM) spastycznej kończyny przy użyciu goniometru, <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu w 10-stopniowej skali. <p>Bezpieczeństwo – nie oceniano.</p>

<p>Kaji i wsp. 2010 [29]</p>	<p>Dawka całkowita 120-150 U, 200-240 U. Dawka całkowita 120-150 U: <i>flexor carpi radialis</i>: 30 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 30 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 30 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 30 U, <i>flexor pollicis longus</i>: 15 U, <i>adductor pollicis</i>: 15 U. Dawka całkowita 200-240 U: <i>flexor carpi radialis</i>: 50 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 50 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 50 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 50 U, <i>flexor pollicis longus</i>: 20 U, <i>adductor pollicis</i>: 20 U.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>Nie podano.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (średnia±SD redukcja względem wartości początkowej dla mięśni nadgarstka, palców i kciuka w 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji), ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS (średnia±SD redukcja względem wartości początkowej w 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji), całkowita ocena efektów terapii przez pacjentów, badaczy i rehabilitantów w skali CGI (średnia±SD zmiana względem wartości początkowej w 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji). <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, poważne działania niepożądane ogółem, działania niepożądane związane z leczeniem ogółem, poszczególne działania niepożądane związane z leczeniem (wzrost poziomu fosfokinazy kreatyninowej, zasienienie w miejscu podania, ból stawów, kontuzje, upadki, krwotok podskórny, niedoczulica, zachłyśnięcie, słabość mięśni).</p>
<p>Marciniak i wsp. 2011 [30]</p>	<p>Dawka całkowita 140-200 U. <i>Pectoralis major</i>: 100-1500 U, <i>teres major</i>: 40-60 U.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>Dozwolone było stosowanie innych leków antyspastycznych, przeciwbólowych oraz przeciwzapalnych.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (mediana i zakres ćwiartkowy redukcji względem wartości początkowej dla mięśni ramienia w 2, 4 i 12 tygodniu od iniekcji), ocena zakresu ruchu pasywnego (PROM) spastycznej kończyny, ocena natężenia bólu według skali VAS oraz formularza ang. <i>McGill Pain Questionnaire/Short Form</i>, ocena stopnia depresji według ang. <i>Beck Depression Inventory</i>, <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji kończyny górnej w skali FMS, ocena stopnia niezależności pacjentów w zakresie higieny w skali FIM, ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS (mediana i zakres ćwiartkowy zmiany względem wartości początkowej w 2, 4 i 12 tygodniu od iniekcji). <p>Bezpieczeństwo: nie podano wartości liczbowych.</p>
<p>Wolf i wsp. 2012 [31]</p>	<p>Nie podano szczegółów dawkowania</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – około 18 tygodni.</p>	<p>Nie podano.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (średnia bez podania wartości SD redukcji względem wartości początkowej dla mięśni nadgarstka i palców), <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji motorycznych w skali WMFT, <ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia w skali SIS, ocena zakresu ruchu aktywnego (AROM) spastycznej kończyny. <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, działania niepożądane związane z leczeniem ogółem, poważne działania niepożądane ogółem.</p>

*okresy czasu podane w publikacjach referencyjnych w latach i dniach przeliczono na miesiące. 95% CI – ang. 95% Confidence Interval, AROM – ang. Active Range of Motion, ASH – ang. Ashworth Scale, CBS – ang. Caregiver Burden Scale, CGI – Clinical Global Impression, DAS – ang. Disability Assessment Scale, EQ-5D – ang. EuroQoL-5 Dimensions, FIM – ang. Functional Independence Measure, FMS – ang. Fugl-Meyer Scale, GAS – ang. Goal Attainment Scaling, GASS – ang. Global Assessment of Spasticity Scale, MAL – ang. Motor Activity Log, MAS – ang. Modified Ashworth Scale, MOS-36/SF-36 – Medical Outcomes Study-36 Item Short-Form Health Status Survey, PROM – ang. Passive Range of Motion, SD – ang. Standard Deviation, SIS – ang. Stroke Impact Scale, VAS – ang. Visual Analogue Scale, WMFT – ang. Wolf Motor Function Test.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POUDAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ W PORÓWNANIU DO TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY BOTOX®)

W badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] (oceniającym efektywność kliniczną produktu leczniczego Xeomin®) podano wyniki dla następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej:

- ocena napięcia mięśniowego w skali ASH,
- ocena stopnia niesprawności w skali DAS,
- całkowita ocena efektów terapii w 4-stopniowej skali,
- ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS.

Jako badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy produktami leczniczymi Xeomin® oraz Botox® w zakresie oceny napięcia mięśniowego rozpatrywano jedynie próby kliniczne z zastosowaniem produktu leczniczego Botox®, w których wyniki dla tego punktu końcowego raportowano w skali Ashwortha (ASH). Zdecydowano o nieprzeprowadzaniu porównania pośredniego z wykorzystaniem badań, w których wyniki raportowano w zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS), ze względu na fakt, iż skale te nie są równoważne (skala Ashwortha jest skalą 5-punktową, podczas gdy zmodyfikowana skala Ashwortha jest skalą 6-punktową).

W próbie klinicznej Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wyniki dotyczące oceny napięcia mięśniowego przedstawiono w postaci wartości dychotomicznych (odsetek pacjentów u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, ocenianą w skali ASH). W dwóch badaniach dotyczących oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Botox®: Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23] efekty leczenia BTX-A również oceniano w skali ASH, jednak uzyskane wyniki przedstawiono w postaci parametrów ciągłych. W związku z powyższym, w przypadku badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], zdecydowano o wykorzystaniu danych nieopublikowanych dostarczonych przez Zamawiającego [6] oraz przedstawionych na stronie rejestru badań klinicznych [2], w celu przekształcenia wyników opisanych w postaci parametrów dychotomicznych na parametry ciągłe (średnia \pm SD/95% CI). Na podstawie odsetka pacjentów raportujących zmianę siły mięśniowej o 0, 1, 2, 3, 4 punkty względem wartości początkowej, ocenianą w skali Ashwortha w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], obliczono średnią ważoną liczbę chorych uzyskujących zmianę napięcia mięśniowego w skali Ashwortha w postaci parametrów ciągłych. Jak zaznaczono wcześniej, w badaniach dotyczących porównania produktu leczniczego Botox® z placebo wyniki przedstawiono w postaci parametrów ciągłych, co ostatecznie umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego. Podobnie, na podstawie opublikowanych wyników pochodzących z badań

dotyczących produktu leczniczego Botox®: Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], zdecydowano o konieczności oszacowania odsetka pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, ocenianą w skali ASH (dane dychotomiczne), co umożliwiło porównanie pośrednie produktów leczniczych Xeomin® vs Botox® również w zakresie odpowiedzi na leczenie definiowanej jako odsetek pacjentów z ≥ 1 -punktową redukcją napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzoną w skali ASH. Metody przeprowadzonych obliczeń opisane zostały szczegółowo w rozdziale 2.10.

W zakresie oceny stopnia niesprawności pacjentów możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy badaniami Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] oraz Brashear i wsp. 2002 [22]-[23]. Porównywano odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS dla założonego celu terapeutycznego (w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] oceniano redukcję stopnia niesprawności pacjentów (poprawa) o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, podczas gdy w badaniu Brashear i wsp. 2002 [22]-[23] oceniano poprawę względem wartości początkowej – bez jasnego zdefiniowania czy była to poprawa/redukcja stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej).

Odnosnie pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności (całkowita ocena efektów terapii oraz ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem, mierzona w skali CBS) ocenianych w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z badaniami oceniającymi efektywność kliniczną produktu leczniczego Botox®, ze względu na ocenę powyższych punktów końcowych w innych skalach, brak ich oceny lub odmienny sposób raportowania/brak podania wyników liczbowych dla ocenianych parametrów.

Należy podkreślić, iż próby kliniczne Simpson i wsp. 1996 [20]-[21] oraz Brashear i wsp. 2002 [22]-[23] były jedynymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do porównania pośredniego z badaniem Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] w zakresie oceny skuteczności klinicznej toksyny botulinowej typu A, ze względu na analizę takich samych punktów końcowych (ocena napięcia mięśniowego w niezmodyfikowanej skali Ashwortha), w takich samych grupach mięśni (nadgarstek, palce, kciuk, łokieć) oraz ocenę stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS. Wszystkie 3 badania dotyczyły populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, a metodyka ich przeprowadzenia była podobna (badania randomizowane, wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem oraz grupami równoległymi – grupa kontrolna otrzymywała placebo). Początkowym kryterium włączenia do badań była spastyczność definiowana jako wynik w skali ASH ≥ 2 w analizowanych grupach mięśni. Badania otrzymały podobną ocenę stopnia wiarygodności w skali Jadad (3 lub 4 punkty na 5 możliwych). We wszystkich 3 badaniach pacjenci otrzymali jednokrotną iniekcję toksyny botulinowej typu A, okres obserwacji był zbliżony i wynosił od 12 tygodni w badaniu Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], do 16

tygodni w badaniu Simpson i wsp. 1996 [20]-[21] oraz do 20 tygodni w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]. Heterogeniczność porównywanych badań dotyczyła: liczebności porównywanych grup, okresu trwania spastyczności/okresu który upłynął od wystąpienia udaru, liczby i rodzaju mięśni do których podawano BTX-A, dawki produktu leczniczego Botox® (badania Simpson i wsp. 1996 [20]-[21] oraz Brashear i wsp. 2002 [22]-[23]), jak również dodatkowych terapii stosowanych w ramach BSC.

Podsumowując, do analizy skuteczności klinicznej preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (Xeomin® vs Botox®) w ramach porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, włączono wyniki 3 badań opisanych w 3 pełnotekstowych publikacjach: Karnovsky i wsp. 2009 [1], Simpson i wsp. 1996 [20], Brashear i wsp. 2002 [22] (dodatkowo w odniesieniu do wyników z badania Karnovsky i wsp. 2009 korzystano również z danych opisanych na stronie rejestru badań klinicznych [2] oraz materiałów dostarczonych przez Zamawiającego [6]). Referencje [21] oraz [23] są doniesieniami konferencyjnymi dotyczącymi badań [20] i [22], w których nie zawarto liczbowych danych dotyczących oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A).

W odnalezionych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego produkt leczniczy Botox® stosowany był w 4 różnych dawkach: 75, 150, 300 jednostek w badaniu Simpson i wsp. 1996 [20]-[21] i 200-240 jednostek w badaniu Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], natomiast produkt leczniczy Xeomin® podawano w dawce do 400 jednostek - Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]. Do celów porównania pośredniego zdecydowano o agregacji wyników raportowanych dla wszystkich dawek produktu leczniczego Botox®, z uwagi na fakt, iż w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] pacjenci otrzymywali różne dawki produktu leczniczego Xeomin® (w zakresie 80-435 jednostek). Ponadto niewielka liczebność pacjentów otrzymujących lek w różnych dawkach stanowiłaby znaczące ograniczenie wnioskowania statystycznego z przeprowadzonych porównań uwzględniających poszczególne dawki produktu leczniczego Botox®. Ze względu na podanie wyników dla różnych okresów obserwacji w analizowanych próbach klinicznych zdecydowano o porównaniu wyników raportowanych w następujących okresach obserwacji liczonych od momentu iniekcji BTX-A:

- Xeomin - 2 tygodnie [1]-[9] vs Botox® - 2 tygodnie [20],
- Xeomin - 4 tygodnie [1]-[9] vs Botox® - 4 tygodnie [20],
- Xeomin - 8 tygodni [1]-[9] vs Botox® - 6 tygodni [20], [22],
- Xeomin - 12 tygodni [1]-[9] vs Botox® - 10-12 tygodni [20], [22],
- Xeomin – do 20 tygodni [1]-[9] vs Botox® - 16 tygodni [20].

Ponieważ dane literaturowe wskazują, iż w okresie około 2 miesięcy od podania BTX-A, porażone zakończenia nerwowe regenerują się i ponownie są zdolne do uwalniania acetylocholino, a pierwotna

organizacja płytki nerwowo-mięśniowej zostaje przywrócona [321], wydaje się zasadne połączenie okresów obserwacji 6 i 8 tygodni od iniekcji, gdyż w tym okresie czasu efekt działania toksyny botulinowej typu A nadal się utrzymuje.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dla analizowanych punktów końcowych z zakresu zmian napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, ocenianych w skali Ashwortha, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy produktem leczniczym Xeomin® i Botox®.

Redukcja napięcia mięśniowego ocenianego w skali Ashwortha – dane ciągłe

Tabela 10. Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, oceniana w skali Ashwortha (ciągłe punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Botox®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [2], [6], badanie Simpson i wsp. 1996 [20] oraz Brashear i wsp. 2002 [22]^.

Punkt końcowy		Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha			
Dawka leku	Ref.	Grupa badana toksyna botulinowa typu A średnia±SD [95% CI]	Grupa kontrolna placebo średnia±SD [95% CI]	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zginacze nadgarstka					
Okres obserwacji – 2 tygodnie					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,78±0,84 [-0,97; -0,59]; N=73	-0,33±0,57 [-0,46; -0,20]; N=73	-0,45 [-0,68; -0,22]	<0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,4±0,5; N=9	-0,3±0,5; N=10	-0,42 [-0,72; -0,12]	<0,05
Botox - 150 #U	[20]	-0,8±0,7; N=9	-0,3±0,5; N=10		
Botox - 300 U#	[20]	-1,2±0,8; N=9	-0,3±0,5; N=10		
Okres obserwacji – 4 tygodnie					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,88±0,83 [-1,07; -0,69]; N=73	-0,39±0,70 [-0,55; -0,23]; N=72	-0,49 [-0,74; -0,24]	<0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,7±0,5; N=9	-0,2±0,4; N=10	-0,59 [-0,91; -0,27]	<0,05
Botox - 150 U#	[20]	-0,8±1,0; N=9	-0,2±0,4; N=10		
Botox -	[20]	-1,1±1,1; N=9	-0,2±0,4; N=10		

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®)



300 U#					
Okres obserwacji – 6-8 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,86±0,86 [-1,06; -0,66]; N=72	-0,32±0,70 [-0,48; -0,16]; N=72	-0,54 [-0,80; -0,28]	<0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,7±0,5; N=9	0,0±0,5; N=10	-0,99 [-1,20; -0,78]	<0,05
Botox - 150 U#	[20]	-0,6±0,7; N=9	0,0±0,5; N=10		
Botox - 300 U#	[20]	-1,2±1,2; N=9	0,0±0,5; N=10		
Botox – 200-240 U#	[22]	-1,66 [-1,87; -1,44]; N=64	-0,48 [-0,66; -0,30]; N=62		
Okres obserwacji – 10-12 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,56±0,88 [-0,77; -0,36]; N=71	-0,20±0,68 [-0,36; -0,04]; N=71	-0,36 [-0,62; -0,10]	<0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,6±0,7; N=9	-0,4±0,7; N=10	-0,51 [-0,75; -0,28]	<0,05
Botox - 150 U#	[20]	-0,2±0,7; N=9	-0,4±0,7; N=10		
Botox - 300 U#	[20]	-0,8±0,8; N=9	-0,4±0,7; N=10		
Botox – 200-240 U#	[22]	-1,07 [-1,30; -0,84]; N=64	-0,31 [-0,48; -0,14]; N=62		
Okres obserwacji – 16-20 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,38±0,69 [-0,54; -0,22]; N=72	-0,10±0,59 [-0,24; 0,04]; N=71	-0,28 [-0,49; -0,07]	<0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,1±0,6; N=9	-0,4±1,1; N=10	0,22 [-0,23; 0,68]	>0,05
Botox - 150 U#	[20]	0,0±0,7; N=9	-0,4±1,1; N=10		
Botox - 300 U#	[20]	-0,4±0,5; N=9	-0,4±1,1; N=10		
Zginacze palców					
Okres obserwacji – 6-8 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,90±0,97 [-1,13; -0,68]; N=72	-0,35±0,71 [-0,51; -0,19]; N=74	-0,55 [-0,83; -0,27]	<0,05
Botox –	[22]	-1,34	-0,32	-1,02	<0,05

200-240 U#		[-1,60; -1,07]; N=64	[-0,50; -0,14]; N=62	[-1,35; -0,69]	
Okres obserwacji – 12 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,63±0,94 [-0,85; -0,42]; N=71	-0,27±0,68 [-0,43; -0,12]; N=73	-0,36 [-0,63; -0,09]	<0,05
Botox – 200-240 U#	[22]	-0,78 [-1,05; -0,51]; N=64	-0,12 [-0,32; -0,08]; N=62	-0,66 [-0,96; -0,36]	<0,05
Zginacze kciuka					
Okres obserwacji – 6-8 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,73±0,93 [-1,09; -0,38]; N=26	-0,47±0,82 [-0,77; -0,17]; N=29	-0,26 [-0,73; 0,21]	>0,05
Botox – 200-240 U#	[22]	-1,31 [-1,63; -0,98]; N=64	-0,62 [-0,95; -0,28]; N=62	-0,69 [-1,16; -0,22]	<0,05
Okres obserwacji – 12 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,72±0,78 [-1,03; -0,41]; N=25	-0,24±1,05 [-0,63; -0,15]; N=28	-0,48 [-0,97; 0,01]	>0,05
Botox – 200-240 U#	[22]	-0,92 [-1,27; -0,56]; N=64	-0,31 [-0,62; -0,01]; N=62	-0,61 [-1,08; -0,14]	<0,05
Zginacze łokcia					
Okres obserwacji – 2 tygodnie					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,69±0,69 [-0,87; -0,50]; N=54	-0,26±0,52 [-0,39; -0,12]; N=55	-0,43 [-0,66; -0,20]	<0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,6±0,5; N=9	-0,3±0,7; N=10	-0,50 [-0,83; -0,17]	<0,05
Botox - 150 U#	[20]	-0,7±0,5; N=9	-0,3±0,7; N=10		
Botox - 300 U#	[20]	-1,2±0,7; N=9	-0,3±0,7; N=10		
Okres obserwacji – 4 tygodnie					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,72±0,68 [-0,90; -0,54]; N=54	-0,36±0,64 [-0,53; -0,20]; N=55	-0,36 [-0,61; -0,11]	<0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,8±0,4; N=9	-0,3±0,5; N=10	-0,51 [-0,78; -0,24]	<0,05
Botox - 150 U#	[20]	-0,6±0,5; N=9	-0,3±0,5; N=10		
Botox - 300 U#	[20]	-1,2±0,8; N=9	-0,3±0,5; N=10		

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®)



Okres obserwacji – 6-8 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,66±0,82 [-0,88; -0,44]; N=53	-0,40±0,68 [-0,58; -0,22]; N=55	-0,26 [-0,54; 0,02]	>0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,7±0,5; N=9	-0,6±0,7; N=10	-0,19 [-0,53; 0,15]	>0,05
Botox - 150 U#	[20]	-0,7±0,5; N=9	-0,6±0,7; N=10		
Botox - 300 U#	[20]	-1,1±0,9; N=9	-0,6±0,7; N=10		
Okres obserwacji – 10-12 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,52±0,72 [-0,71; -0,33]; N=54	-0,26±0,57 [-0,41; -0,11]; N=54	-0,26 [-0,50; -0,02]	<0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,7±0,5; N=9	-0,4±0,7; N=10	-0,28 [-0,62; 0,07]	>0,05
Botox - 150 U#	[20]	-0,6±0,5; N=9	-0,4±0,7; N=10		
Botox - 300 U#	[20]	-0,8±1,0; N=9	-0,4±0,7; N=10		
Okres obserwacji – 16-20 tygodni					
Xeomin - do 400 U*	[2], [6]	-0,41±0,65 [-0,58; -0,23]; N=54	-0,20±0,57 [-0,36; 0,05]; N=54	-0,21 [-0,44; 0,02]	>0,05
Botox - 75 U#	[20]	-0,4±0,5; N=9	-0,5±0,5; N=10	0,19 [-0,08; 0,45]	>0,05
Botox - 150 U#	[20]	-0,2±0,4; N=9	-0,5±0,5; N=10		
Botox - 300 U#	[20]	-0,4±0,7; N=9	-0,5±0,5; N=10		

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. #wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^przedstawiono jedynie grupy mięśni i okresy obserwacji, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Przeprowadzona analiza wykazała **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **przewagę produktu leczniczego Xeomin® względem placebo w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej w obrębie:**

- zginaczy nadgarstka w okresie obserwacji od 2 do 20 tygodni od iniekcji BTX-A,
- zginaczy palców w okresie obserwacji od 8 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A,
- zginaczy kciuka w okresie obserwacji 8 tygodni od iniekcji BTX-A,
- zginaczy łokcia w okresie obserwacji od 2 do 4 tygodnia oraz w 12 tygodni od iniekcji BTX-A.

Przeprowadzona analiza wykazała **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **przewagę produktu leczniczego Botox® względem placebo w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej w obrębie:**

- zginaczy nadgarstka w okresie obserwacji od 2 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A,
- zginaczy palców w okresie obserwacji od 4 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A,
- zginaczy kciuka w okresie obserwacji 6 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A,
- zginaczy łokcia w okresie obserwacji od 2 do 4 tygodni od iniekcji BTX-A.

Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem preparatu Xeomin® i placebo w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej w obrębie:

- zginaczy kciuka w okresie 8 i 12 tygodni od iniekcji BTX-A,
- zginaczy łokcia w okresie obserwacji 8 tygodni i 20 tygodni od iniekcji BTX-A.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem preparatu Botox® i placebo w odniesieniu do stopnia redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej w obrębie:

- zginaczy nadgarstka w okresie 16 tygodni od iniekcji BTX-A,
- zginaczy łokcia w okresie obserwacji 6, 10 i 16 tygodni od iniekcji BTX-A.

Porównanie pośrednie pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® oraz produktu leczniczego Botox® dotyczące redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, ocenianej w skali Ashwortha (dane ciągłe)

Tabela 11. Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (ciągłe punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [2], [6] vs badania: Simpson i wsp. 1996 [20] oraz Brashear i wsp. 2002 [22].

Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha	Grupa badana Xeomin® [2], [6]*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox® [20], [22]*
		placebo [2], [6]*	placebo [20], [22]*	
Redukcja napięcia mięśniowego zginaczy nadgarstka				
Okres obserwacji – 2 tygodnie - Xeomin vs Botox				
WMD [95% CI]	-0,45 [-0,68; -0,22]; p < 0,05		-0,42 [-0,72; -0,12]; p < 0,05	
	-0,03 [-0,41; 0,35]; p > 0,05			

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®)



Okres obserwacji – 4 tygodnie - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,49 [-0,74; -0,24]; p<0,05	-0,59 [-0,91; -0,27]; p<0,05
	0,10 [-0,30; 0,51]; p > 0,05	
Okres obserwacji – 6-8 tygodni - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,54 [-0,80; -0,28]; p<0,05	-0,99 [-1,20; -0,78]; p<0,05
	0,39 [-0,03; 0,80]; p>0,05	
Okres obserwacji – 10-12 tygodni - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,36 [-0,62; -0,10]; p<0,05	-0,34 [-0,80; 0,12]; p>0,05
	0,15 [-0,19; 0,50]; p>0,05	
Okres obserwacji – 16-20 tygodni - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,28 [-0,49; -0,07]; p<0,05	0,22 [-0,23; 0,68]; p>0,05
	-0,50 [-1,00; 0,00]; p>0,05	
Redukcja napięcia mięśniowego zginaczy palców		
Okres obserwacji – 6-8 tygodni - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,55 [-0,83; -0,27]; p<0,05	-1,02 [-1,35; -0,69]; p<0,05
	0,47 [0,04; 0,90]; p < 0,05	
Okres obserwacji – 12 tygodni - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,36 [-0,63; -0,09]; p<0,05	-0,66 [-0,96; -0,36]; p<0,05
	0,30 [-0,10; 0,70]; p>0,05	
Redukcja napięcia mięśniowego zginaczy kciuka		
Okres obserwacji – 12 tygodni - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,48 [-0,97; 0,01]; p>0,05	-0,61 [-1,08; -0,14]; p<0,05
	0,13 [-0,55; 0,81]; p>0,05	
Redukcja napięcia mięśniowego zginaczy łokcia		
Okres obserwacji – 2 tygodnie - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,43 [-0,66; -0,20]; p<0,05	-0,50 [-0,83; -0,17]; p<0,05
	0,07 [-0,33; 0,47]; p > 0,05	
Okres obserwacji – 4 tygodnie - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,36 [-0,61; -0,11]; p<0,05	-0,51 [-0,78; -0,24]; p<0,05

	0,15 [-0,22; 0,51]; p>0,05	
Okres obserwacji – 6-8 tygodni - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,26 [-0,54; 0,02]; p>0,05	-0,19 [-0,53; 0,15]; p>0,05
	-0,07 [-0,52; 0,37]; p>0,05	
Okres obserwacji – 10-12 tygodni - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,26 [-0,50; -0,02]; p<0,05	-0,28 [-0,62; 0,07]; p>0,05
	0,02 [-0,40; 0,44]; p>0,05	
Okres obserwacji – 16-20 tygodni - Xeomin vs Botox		
WMD [95% CI]	-0,21 [-0,44; 0,02]; p>0,05	0,19 [-0,08; 0,45]; p>0,05
	-0,40 [-0,75; -0,04]; p<0,05	

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej.

W odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego zginaczy nadgarstka przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,1$ w teście χ^2) dla dwóch badanych okresów obserwacji (6-8 i 16-20 tygodni). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w żadnym z analizowanych okresów obserwacji (od 2 do 20 tygodni od iniekcji BTX-A), w zakresie redukcji napięcia mięśniowego zginaczy nadgarstka względem wartości początkowej, ocenianej w skali Ashwortha [2], [6] vs [20], [22].

Przeprowadzona analiza w zakresie redukcji napięcia mięśniowego zginaczy palców wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,1$ w teście χ^2) dla jednego z analizowanych okresów obserwacji (6-8 tygodni). **Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę produktu leczniczego Botox® względem produktu leczniczego Xeomin® w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego zginaczy palców względem wartości początkowej, w okresie obserwacji wynoszącym 6-8 tygodni od iniekcji BTX-A [2], [6] vs [20], [22].** W odniesieniu do analizowanego parametru klinicznego nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni od iniekcji [2], [6] vs [20], [22].

W zakresie redukcji napięcia mięśniowego zginaczy kciuka nie wykazano heterogeniczności danych ($p > 0,1$ w teście χ^2). Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem produktów leczniczych Botox® i Xeomin® w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego zginaczy kciuka względem wartości początkowej, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni od iniekcji [2], [6] vs [20], [22].

W odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego zginaczy łokcia wykazano heterogeniczność danych ($p < 0,1$ w teście χ^2) jedynie w odniesieniu do okresu obserwacji 16-20 tygodni. **Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę na korzyść stosowania produktu leczniczego Xeomin® względem Botox® w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego zginaczy łokcia względem wartości początkowej, w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni od iniekcji BTX-A [2], [6] vs [20], [22].** W odniesieniu do analizowanego parametru klinicznego nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w okresie obserwacji od 2 do 10-12 tygodni od iniekcji [2], [6] vs [20].

Redukcja napięcia mięśniowego ocenianego w skali Ashwortha – dane dychotomiczne

Tabela 12. Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (dychotomiczne punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Botox®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [3], badanie Simpson i wsp. 1996 [20] oraz Brashear i wsp. 2002 [22]^.

Punkt końcowy		Odsetek pacjentów, u których zanotowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, ocenianą w skali Ashwortha			
Dawka leku	Ref.	Grupa badana toksyna botulinowa typu A n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*
Zginacze nadgarstka					
Okres obserwacji – 2 tygodnie					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	45/73 (62)	22/73 (30)	2,05 [1,38; 3,03]	<0,05
Botox - 75 U*	[20]	3/9 (33)	3/10 (30)	2,01 [1,06; 3,81]	<0,05
Botox - 150 U*	[20]	6/9 (67)	3/10 (30)		
Botox - 300 U*	[20]	7/9 (78)	3/10 (30)		
Okres obserwacji – 4 tygodnie					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	50/73 (68)	28/72 (39)	1,76 [1,27; 2,45]	<0,05
Botox - 75 U*	[20]	6/9 (67)	2/10 (20)	3,33 [1,55; 7,15]	<0,05
Botox - 150 U*	[20]	6/9 (67)	2/10 (20)		
Botox - 300 U*	[20]	6/9 (67)	2/10 (20)		

Okres obserwacji – 6-8 tygodni					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	49/72 (68)	22/72 (31)	2,23 [1,52; 3,27]	<0,05
Botox - 75 U*	[20]	6/9 (67)	1/10 (10)	2,26 [1,66; 3,08]	<0,05
Botox - 150 U*	[20]	5/9 (56)	1/10 (10)		
Botox - 300 U*	[20]	5/9 (56)	1/10 (10)		
Botox – 200-240 U*	[22]	54/64 (88)	25/62 (40)		
Okres obserwacji – 10-12 tygodni					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	31/71 (44)	18/71 (25)	1,72 [1,07; 2,78]	<0,05
Botox - 75 U*	[20]	5/9 (56)	3/10 (30)	2,50 [1,69; 3,70]	<0,05
Botox - 150 U*	[20]	1/9 (11)	3/10 (30)		
Botox - 300 U*	[20]	6/9 (67)	3/10 (30)		
Botox – 200-240 U*	[22]	46/64 (72)	15/62 (24)		
Okres obserwacji – 16-20 tygodni					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	29/72 (40)	14/71 (20)	2,04 [1,18; 3,53]	<0,05
Botox - 75 U*	[20]	1/9 (11)	4/10 (40)	0,68 [0,29; 1,58]	>0,05
Botox - 150 U*	[20]	1/9 (11)	4/10 (40)		
Botox - 300 U*	[20]	4/9 (44)	4/10 (40)		
Zginacze palców					
Okres obserwacji – 6-8 tygodni					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	44/72 (61)	27/74 (42)	1,67 [1,18; 2,38]	<0,05
Botox – 200-240 U*	[22]	47/64 (73)	15/62 (24)	3,04 [1,91; 4,83]	<0,05
Okres obserwacji – 12 tygodni					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	35/71 (49)	23/73 (31)	1,56 [1,04; 2,36]	<0,05
Botox – 200-240 U*	[22]	32/64 (50)	6/62 (10)	5,17 [2,32; 11,49]	<0,05
Zginacze kciuka					
Okres obserwacji – 6-8 tygodni					

5.2. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®)



Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	14/26 (54)	14/29 (48)	1,12 [0,66; 1,87]	>0,05
Botox – 200-240 U*	[22]	42/64 (66)	15/62 (24)	2,71 [1,69; 4,36]	<0,05
Okres obserwacji – 12 tygodni					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	14/25 (56)	10/28 (36)	1,57 [0,86; 2,88]	>0,05
Botox – 200-240 U*	[22]	22/64 (34)	5/62 (8)	4,26 [1,72; 10,55]	<0,05
Zginacze łokcia					
Okres obserwacji – 2 tygodnie					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	32/54 (59)	15/55 (27)	2,17 [1,34; 3,53]	<0,05
Botox - 75 U*	[20]	6/9 (67)	2/10 (20)	3,69 [1,74; 7,83]	<0,05
Botox - 150 U*	[20]	6/9 (67)	2/10 (20)		
Botox - 300 U*	[20]	8/9 (89)	2/10 (20)		
Okres obserwacji – 4 tygodnie					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	34/54 (63)	21/55 (38)	1,65 [1,11; 2,44]	<0,05
Botox - 75 U*	[20]	8/9 (89)	3/10 (30)	2,59 [1,45; 4,65]	<0,05
Botox - 150 U*	[20]	6/9 (67)	3/10 (30)		
Botox - 300 U*	[20]	7/9 (78)	3/10 (30)		
Okres obserwacji – 6-8 tygodni					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	27/53 (51)	22/55 (40)	1,27 [0,84; 1,93]	>0,05
Botox - 75 U*	[20]	6/9 (67)	5/10 (50)	1,33 [0,85; 2,08]	>0,05
Botox - 150 U*	[20]	6/9 (67)	5/10 (50)		
Botox - 300 U*	[20]	6/9 (67)	5/10 (50)		
Okres obserwacji – 10-12 tygodni					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	23/54 (43)	16/54 (30)	1,44 [0,86; 2,40]	>0,05
Botox - 75 U*	[20]	6/9 (67)	3/10 (30)	1,98 [1,05; 3,71]	<0,05
Botox - 150 U*	[20]	5/9 (56)	3/10 (30)		

Botox - 300 U*	[20]	5/9 (56)	3/10 (30)		
Okres obserwacji – 16-20 tygodni					
Xeomin - do 400 U#	[1], [2], [3]	21/54 (39)	14/54 (26)	1,50 [0,86; 2,63]	>0,05
Botox - 75 U*	[20]	4/9 (44)	5/10 (50)	0,69 [0,37; 1,32]	>0,05
Botox - 150 U*	[20]	2/9 (22)	5/10 (50)		
Botox - 300 U*	[20]	3/9 (33)	5/10 (50)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. #wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^przedstawiono jedynie grupy mięśni i okresy obserwacji, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Przeprowadzona analiza wykazała **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **przewagę produktu leczniczego Xeomin® względem placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wykazano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha:**

- w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 20 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy nadgarstka,
- w okresie obserwacji wynoszącym od 8 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy palców,
- w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 4 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy łokcia.

Produkt leczniczy **Botox® okazał się istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **lepszy od placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wykazano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha:**

- w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy nadgarstka,
- w okresie obserwacji wynoszącym od 4 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy palców,
- w okresie obserwacji wynoszącym 6 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy kciuka,
- w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 4 tygodni oraz 10 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy łokcia.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® względem placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wykazano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha:

- w okresie obserwacji wynoszącym 8 oraz 12 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy kciuka,

- w okresie obserwacji wynoszącym 8, 12 i 20 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy łokcia.

Nie raportowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Botox® względem placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wykazano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha:

- w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy nadgarstka,
- w okresie obserwacji wynoszącym 6 i 16 tygodni od iniekcji BTX-A w grupie zginaczy łokcia.

Porównanie pośrednie pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® oraz produktu leczniczego Botox® dotyczące redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha (dane dychotomiczne)

Tabela 13. Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (dychotomiczne punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [3] vs badania Simpson i wsp. 1996 [20] oraz Brashear i wsp. 2002 [22].

Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha	Grupa badana Xeomin® [1], [2], [3]*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox® [20], [22]*
		placebo [1], [2], [3]*	placebo [20], [22]*	
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha – zginacze nadgarstka				
Okres obserwacji – 2 tygodnie - Xeomin vs Botox				
RB [95% CI]	2,05 [1,38; 3,03]; $p < 0,05$		2,01 [1,06; 3,81]; $p < 0,05$	
	1,02 [0,48; 2,15]; $p > 0,05$			
Okres obserwacji – 4 tygodnie - Xeomin vs Botox				
RB [95% CI]	1,76 [1,27; 2,45]; $p < 0,05$		3,33 [1,55; 7,15]; $p < 0,05$	
	0,53 [0,23; 1,21]; $p > 0,05$			
Okres obserwacji – 6-8 tygodni - Xeomin vs Botox				
RB [95% CI]	2,23 [1,52; 3,27]; $p < 0,05$		2,26 [1,66; 3,08]; $p < 0,05$	
	0,98 [0,60; 1,61]; $p > 0,05$			

Okres obserwacji – 10-12 tygodni - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	1,72 [1,07; 2,78]; p<0,05	2,50 [1,69; 3,70]; p<0,05
	0,69 [0,37; 1,28]; p > 0,05	
Okres obserwacji – 16-20 tygodni - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	2,04 [1,18; 3,53]; p<0,05	0,68 [0,29; 1,58]; p>0,05
	3,29 [1,08; 10,02]; p < 0,05	
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – zginacze palców		
Okres obserwacji – 6-8 tygodni - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	1,67 [1,18; 2,38]; p<0,05	3,04 [1,91; 4,83]; p<0,05
	0,55 [0,31; 0,99]; p < 0,05	
Okres obserwacji – 12 tygodni - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	1,56 [1,04; 2,36]; p<0,05	5,17 [2,32; 11,49]; p<0,05
	0,30 [0,12; 0,74]; p < 0,05	
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – zginacze kciuka		
Okres obserwacji – 6-8 tygodni - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	1,12 [0,66; 1,87]; p>0,05	2,71 [1,69; 4,36]; p<0,05
	0,41 [0,20; 0,83]; p < 0,05	
Okres obserwacji – 12 tygodni - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	1,57 [0,86; 2,88]; p>0,05	4,26 [1,72; 10,55]; p<0,05
	0,37 [0,12; 1,09]; p > 0,05	
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – zginacze łokcia		
Okres obserwacji – 2 tygodnie - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	2,17 [1,34; 3,53]; p<0,05	3,69 [1,74; 7,83]; p<0,05
	0,59 [0,24; 1,44]; p > 0,05	
Okres obserwacji – 4 tygodnie - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	1,65 [1,11; 2,44]; p<0,05	2,59 [1,45; 4,65]; p<0,05
	0,64 [0,31; 1,29]; p > 0,05	
Okres obserwacji – 6-8 tygodni - Xeomin vs Botox		

RB [95% CI]	1,27 [0,84; 1,93]; p>0,05	1,33 [0,85; 2,08]; p>0,05
	0,96 [0,52; 1,76]; p > 0,05	
Okres obserwacji – 10-12 tygodni - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	1,44 [0,86; 2,40]; p>0,05	1,98 [1,05; 3,71]; p<0,05
	0,73 [0,32; 1,64]; p > 0,05	
Okres obserwacji – 16-20 tygodni - Xeomin vs Botox		
RB [95% CI]	1,50 [0,86; 2,63]; p>0,05	0,69 [0,37; 1,32]; p>0,05
	2,16 [0,92; 5,07]; p > 0,05	

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej.

Przeprowadzona analiza dotycząca redukcji napięcia mięśniowego w obrębie zginaczy nadgarstka wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,1$ w teście χ^2) jedynie w odniesieniu do porównania wyników raportowanych w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni. Porównanie pośrednie wykazało **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy odsetek pacjentów raportujących redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha w grupie zginaczy nadgarstka, w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni, w grupie badanej otrzymującej Xeomin® w porównaniu do zastosowania produktu leczniczego Botox®**. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy działaniem produktów leczniczych Xeomin® i Botox® w odniesieniu do parametru, jakim był odsetek pacjentów, u których wykazano redukcję napięcia mięśniowego zginaczy nadgarstka o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha, w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 12 tygodni od iniekcji BTX-A [1], [2], [3] vs [20], [22].

W odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego zginaczy palców wykazano heterogeniczność danych ($p < 0,1$ w teście χ^2) dla obydwu analizowanych okresów obserwacji (6-8 oraz 12 tygodni). **Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego w grupie zginaczy palców o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha, w grupie stosującej produkt leczniczy Botox® względem produktu leczniczego Xeomin®, w okresie obserwacji wynoszącym 6-8 tygodni oraz 12 tygodni [1], [2], [3] vs [20], [22].**

Analiza zmian napięcia mięśniowego w grupie zginaczy kciuka wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,1$ w teście χ^2) dla dwóch obydwu analizowanych obserwacji (6-8 i 12 tygodni). Porównanie pośrednie wykazało **istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę produktu leczniczego Botox® względem produktu leczniczego Xeomin® w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których**

raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha w grupie zginaczy kciuka, w okresie obserwacji wynoszącym 6-8 tygodni od iniekcji. Porównanie pośrednie nie wykazało natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® i Botox® w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wykazano redukcję napięcia mięśniowego zginaczy kciuka o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni od iniekcji [1], [2], [3] vs [20], [22].

Ocena zmian napięcia mięśniowego w grupie zginaczy łokcia wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,1$ w teście χ^2) jedynie w odniesieniu do porównania efektów w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy działaniem produktów leczniczych Xeomin® i Botox® w odniesieniu do parametru, jakim był odsetek pacjentów, u których wykazano redukcję napięcia mięśniowego zginaczy łokcia o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha, w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 16-20 tygodni od iniekcji BTX-A [1], [2], [3] vs [20].

Redukcja stopnia niesprawności pacjentów, oceniana w skali DAS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące punktów końcowych z zakresu redukcji stopnia niesprawności pacjentów względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy produktem leczniczym Xeomin® i Botox®.

Tabela 14. Redukcja stopnia niesprawności pacjentów względem wartości początkowej, oceniana w skali DAS (dychotomiczne punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Botox®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [2], [3] Brashear i wsp. 2002 [22]^.

Punkt końcowy		Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności (poprawą) względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS w założonym celu terapeutycznym			
Dawka leku	Ref.	Grupa badana toksyna botulinowa typu A n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*
Okres obserwacji – 6-8 tygodni					
Xeomin - do 400 U	[2], [3]	33/73 (45,2)	16/75 (21,3)	2,12 [1,28; 3,50]	<0,05
Botox – 200-240 U	[22]	40/64 (62)	17/62 (27)	2,28 [1,46; 3,57]	<0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. ^przedstawiono jedynie wyniki, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy odsetek pacjentów raportował redukcję stopnia niesprawności (poprawę) względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w grupach leczonych toksyną botulinową typu A (Xeomin® i Botox®) w porównaniu do placebo, w okresie obserwacji wynoszącym 6-8 tygodni od iniekcji BTX-A.

Porównanie pośrednie pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® oraz produktu leczniczego Botox® dotyczące oceny stopnia niesprawności pacjentów, mierzonej w skali DAS (dane dychotomiczne)

Tabela 15. Redukcja stopnia niesprawności względem wartości początkowej, oceniana w skali DAS (dychotomiczne punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [2], [3] vs Brashear i wsp. 2002 [22].

Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności (poprawą) względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS w założonym celu terapeutycznym	Grupa badana Xeomin® [2], [3]*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox® [22]*
		placebo [2], [3]*	placebo [22]*	
Okres obserwacji –6-8 tygodni - Xeomin vs Botox				
RB [95% CI]	2,12 [1,28; 3,50] $p < 0,05$		2,28 [1,46; 3,57] $p < 0,05$	
	0,93 [0,47; 1,82]; $p > 0,05$			

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej.

Porównanie pośrednie nie wykazało heterogeniczności danych ($p > 0,1$ w teście Chi^2), jak również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których zanotowano redukcję stopnia niesprawności (poprawę) względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w okresie obserwacji wynoszącym 6-8 tygodni od iniekcji BTX-A [2], [3] vs [22].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ W PORÓWNANIU DO TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY BOTOX®)

W badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] (oceniającym efektywność kliniczną produktu leczniczego Xeomin®) podano wyniki dla następujących punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa:

- działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne działania niepożądane),
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne działania niepożądane),
- poważne działania niepożądane (ogółem i poszczególne działania niepożądane).

Jako badania potencjalnie przydatne do wykonania porównania pośredniego z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa rozpatrywano jedynie próby kliniczne z zastosowaniem produktu leczniczego Botox®, w których wyniki liczbowe dotyczące częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych raportowano oddzielnie dla grupy badanej i oddzielnie dla kontrolnej. Kryterium to spełniły jedynie badania: Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Kaji i wsp. 2010 [29] oraz Wolf i wsp. 2012 [31].

Wszystkie badania włączone do porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa dotyczyły populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, metodyka ich przeprowadzenia była podobna (badania randomizowane, z grupami równoległymi i podwójnym zamaskowaniem – grupa kontrolna otrzymywała placebo). Podstawowym kryterium włączenia pacjentów do ww. badań była spastyczność definiowana jako wynik w skali ASH ≥ 2 lub w skali MAS ≥ 2 w analizowanych grupach mięśni (jedynie w badaniu Wolf i wsp. 2012 [31] nie podano informacji z jakim stopniem nasilenia spastyczności włączano pacjentów do badania). Badania otrzymały podobną ocenę w skali Jadad (3 do 5 punktów na 5 możliwych). We wszystkich badaniach pacjenci otrzymali jednokrotne podanie toksyny botulinowej typu A (za wyjątkiem badania Childers i wsp. 2004 [24]-[25] obejmującego dwukrotną iniekcję BTX-A). Okres obserwacji był zbliżony i wynosił około 12 tygodni od podania BTX-A (w badaniu Childers i wsp. 2004 [24]-[25], w którym toksynę botulinową podawano dwukrotnie okres obserwacji wyniósł 2x12 tygodni czyli 24 tygodnie). Heterogeniczność porównywanych badań dotyczyła: liczebności poszczególnych grup, okresu trwania spastyczności/okresu który upłynął od wystąpienia udaru, liczby i rodzaju mięśni do których podawano BTX-A, początkowej oceny spastyczności w skali ASH lub MAS, dawki produktu leczniczego Botox® (badania: Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Kaji i wsp. 2010 [29], Wolf i wsp. 2012 [31]), jak również dodatkowych terapii stosowanych w ramach BSC. Ponadto, nie we wszystkich badaniach

zdefiniowano skale oraz formularze zastosowane podczas klasyfikacji działań niepożądanych oraz oceny stopnia ich nasilenia. Należy jednak podkreślić, iż we wszystkich badaniach okres obserwacji był wystarczająco długi aby móc zaobserwować wszystkie potencjalne działania niepożądane, mogące wystąpić po jednokrotnym podaniu toksyny botulinowej typu A.

Uznano, iż pomimo opisanych powyżej różnic w zidentyfikowanych badaniach klinicznych uzasadnione jest przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych Botox® oraz Xeomin® ze względu na:

- podobnie zdefiniowane punkty końcowe,
- analizowaną populację pacjentów obejmującą chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej,
- zastosowanie dawek leków zgodnych z ChPL Botox® oraz Xeomin®,
- zastosowanie jednokrotnej iniekcji BTX-A w większości badań oraz okresu obserwacji pozwalającego na ujawnienie się działań niepożądanych towarzyszących terapii, wynoszącego zazwyczaj 12 lub więcej tygodni.

W badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] zastosowana dawka BTX-A była zgodna z zalecaną w ChPL Xeomin® [52] i wynosiła maksymalnie 400 jednostek. Produkt leczniczy Botox® w odnalezionych badaniach klinicznych stosowany był w różnych dawkach – 90, 180, 360 jednostek w badaniu Childers i wsp. 2004 [24]-[25], 120-150, 200-240 jednostek w badaniu Kaji i wsp. 2010 [29], 300 jednostek w badaniu Wolf i wsp. 2012 [31] oraz 200-240 jednostek w badaniu Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], co zgodne jest z maksymalną dawką rekomendowaną dla produktu leczniczego Botox® (400 jednostek) [237], [238]. Do celów porównania pośredniego zdecydowano o agregacji wyników raportowanych dla wszystkich dawek produktu leczniczego Botox®, z uwagi na fakt, iż w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] pacjenci otrzymywali różne dawki produktu leczniczego Xeomin® (w zakresie 80-435 jednostek). Ponadto niewielka liczebność pacjentów otrzymujących lek w różnych dawkach stanowiłaby znaczące ograniczenie wnioskowania statystycznego z przeprowadzonych porównań uwzględniających poszczególne dawki produktu leczniczego Botox®. Wyniki dla przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego od 12 do 24 tygodni od iniekcji BTX-A.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy produktem leczniczym Xeomin® i Botox®.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Botox®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [5], Brashear i wsp. 2002 [22], Childers i wsp. 2004 [24], Kaji i wsp. 2010 [29], Wolf i wsp. 2012 [31]^.

Punkt końcowy, dawka leku	Ref.	Grupa badana toksyna botulinowa typu A n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem						
Ogółem	Xeomin - do 400 U	[1]	21/73 (28,8)	20/75 (26,7)	1,08 [0,64; 1,82]	>0,05
	Botox – 90, 180, 360 U**	[24]	54/65 (83,1)	17/26 (65,4)	meta-analiza 1,08 [0,85; 1,36]	>0,05
	Botox – 120-150, 200-240 U***	[29]	32/72 (44,4)	21/37 (56,8)		
	Botox – 300 U	[31]	5/12 (42)	3/13 (23)		
Zawroty głowy o charakterze układowym (ang. dizziness)	Xeomin - do 400 U	[5]	0/73 (0)	1/75 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]	>0,05
	Botox – 200-240 U	[22]	4/64 (6)	1/62 (2)	3,88 [0,45; 33,71]	>0,05
Ból głowy	Xeomin - do 400 U	[1], [2], [5]	2/73 (2,7)	1/75 (1,3)	2,05 [0,19; 22,17]	>0,05
	Botox – 200-240 U	[22]	4/64 (6)	2/62 (3)	1,94 [0,37; 10,20]	>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem						
Ogółem	Xeomin - do 400 U	[5]	2/73 (2,7)	3/75 (4,0)	0,68 [0,12; 3,98]	>0,05
	Botox – 90, 180, 360 U**	[24]	5/65 (7,7)	0/26 (0)	meta-analiza 1,19 [0,36; 3,92]	>0,05
	Botox – 120-150, 200-240 U***	[29]	4/72 (6)	3/37 (8)		
	Botox – 300 U	[31]	1/12 (8,3)	0/13 (0)		
Poważne działania niepożądane						
Ogółem	Xeomin - do 400 U	[2]	4/73 (5,5)	1/75 (1,3)	4,11 [0,47; 35,9]	>0,05
	Botox – 90, 180, 360 U**	[24]	12/65 (18,5)	3/26 (11,5)	meta-analiza 1,90 [0,71; 5,05]	>0,05
	Botox – 120-150, 200-240 U***	[29]	5/72 (6,9)	1/37 (2,7)		
	Botox – 300 U	[31]	1/12 (8,3)	0/13 (0)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. **zsumowano wyniki dla grup stosujących Botox® w 3 różnych dawkach. *** zsumowano wyniki dla grup stosujących Botox® w 2 różnych dawkach. ^przedstawiono jedynie punkty końcowe, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy zastosowaniem analizowanych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin® lub Botox®) a podawaniem placebo, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (zarówno ogółem jak i

poszczególnych: układowe zawroty głowy (ang. *dizziness*) i ból głowy, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem, jak również poważnych działań niepożądanych) [1], [2], [5], [22], [24], [29], [31].

Porównanie pośrednie pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® oraz produktu leczniczego Botox® dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa (dane dychotomiczne)

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [5], Brashear i wsp. 2002 [22], Childers i wsp. 2004 [24], Kaji i wsp. 2010 [29], Wolf i wsp. 2012 [31].

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin® [1], [2], [5]*	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Botox® [22], [24], [29], [31]*
		placebo [1], [2], [5]*	placebo [22], [24], [29], [31]*	
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem				
Ogółem - Xeomin vs Botox				
RR [95% CI]	1,08 [0,64; 1,82]; p>0,05		1,08 [0,85; 1,36]; p>0,05	
	1,00 [0,57; 1,77]; p > 0,05			
Układowe zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>) - Xeomin vs Botox				
RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]; p>0,05		3,88 [0,45; 33,71]; p>0,05	
	0,09 [0,00; 4,15]; p > 0,05			
Ból głowy - Xeomin vs Botox				
RR [95% CI]	2,05 [0,19; 22,17]; p>0,05		1,94 [0,37; 10,20]; p>0,05	
	1,06 [0,06; 19,30]; p > 0,05			
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem				
Ogółem - Xeomin vs Botox				
RR [95% CI]	0,68 [0,12; 3,98]; p>0,05		1,19 [0,36; 3,92]; p>0,05	
	0,57 [0,07; 4,81]; p > 0,05			
Poważne działania niepożądane				
Ogółem - Xeomin vs Botox				

RR [95% CI]	4,11 [0,47; 35,9]; p>0,05	1,90 [0,71; 5,05]; p>0,05
	2,16 [0,20; 23,34]; p > 0,05	

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej.

Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało heterogeniczności danych ($p > 0,1$ w teście Chi^2), jak również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, takich jak ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (zarówno ogółem jak i poszczególne, takie jak: układowe zawroty głowy (ang. *dizziness*) i ból głowy), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem, jak również poważnych działań niepożądanych [1], [2], [5] vs [22], [24], [29], [31].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ W PORÓWNANIU DO TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (DYSPORT®)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (Xeomin® vs Dysport®) w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym przeszukano ponownie bazy danych w celu odnalezienia badań klinicznych pozwalających na porównanie pośrednie efektów klinicznych wykazywanych przez analizowane produkty lecznicze Xeomin® vs Dysport® z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Zidentyfikowano jedno, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w porównaniu do placebo – badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] opisane w rozdziale 5.1. Odnaleziono również 10 opublikowanych, randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo – badania: Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36]; Hesse i wsp. 1998 [37]; Kong i wsp. 2007 [38]; Marco i wsp. 2007 [39]; McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46].

5.3. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®)



Zestawienie charakterystyki wszystkich badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin® vs Dysport®) z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 18. Charakterystyka badań klinicznych (dotycząca metodyki badania oraz włączonej populacji) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Dysport® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Badanie	Rodzaj badania	Przyczyna spastyczności kończyny górnej	Liczebność grup Grupa badana vs kontrolna#	Średni wiek pacjentów (lata), grupa badana vs kontrolna##	Średni czas od udaru (miesiące)* grupa badana vs kontrolna #	Początkowe napięcie mięśniowe	Ocena w skali Jadad	Populacja w której podano wyniki dla skuteczności
Xeomin®								
Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>	Udar (100%)	73 vs 75	58,1 vs 53,3	60,9 vs 49,2 (średni czas od diagnozy spastyczności)	ASH≥2	4/5	ITT
Dysport®								
Bakheit i wsp. 2000 [32]	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>	Udar (100%)	44 vs 19	62,4 vs 63,6	Bd.	MAS≥2	4/5	ITT
Bakheit i wsp. 2001 [33]	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>	Udar (100%)	27 vs 32	64,1 vs 67,0	Bd.	MAS≥2	3/5	ITT
Bhakta i wsp. 2000 [34]-[209] Bhakta i wsp. 2008 [36]	RCT, jednoośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>	Udar (100%)	20 vs 20	wiek pacjentów w momencie udaru (mediana) 60,2 vs 53,8	37,2 vs 32,4	MAS≥2	4/5	Nie podano
Hesse i wsp. 1998 [37]	RCT, jednoośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>	Udar (100%)	12 vs 12	52,6 vs 48,2	7,5	MAS≥3	3/5	Nie podano
Kong i wsp. 2007 [38]	RCT, jednoośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>	Udar (100%)	8 vs 9	46,3 vs 56,0	8,3 vs 10,1	ASH≥2	4/5	ITT
Marco i wsp. 2007 [39]	RCT, jednoośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>	Udar (100%)	16 vs 15	63,9 vs 67,2	5,8 vs 4,4 (mediana)	MAS≥3	5/5	ITT
McCrary i	RCT, wieloośrodkowe,	Udar (100%)	54 vs 42	59,7 vs 58,4	63,6 vs 79,2	MAS≥2	5/5	ITT

5.3. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (Dysport®)



wsp. 2009 [40]-[43]	podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>							
Suputtitada i wsp. 2005 [44]	RCT, jednoośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>	Udar (100%)	35 vs 15	53,13 vs 55,2	8,3 vs 8,5	MAS=4	3/5	ITT
YeInik i wsp. 2007 [45]	RCT, jednoośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, <i>superiority</i>	Udar (100%)	10 vs 10	53,0 vs 55,2	7,5 vs 26,5	MAS≥1+	3/5	ITT
Rosales i wsp. 2012 [46]	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>	Udar (100%)	80 vs 83	55,7 vs 54,5	1,75 vs 1,9	MAS≥1	4/5	ITT

*okresy czasu podane w referencyjnych publikacjach w latach i dniach przeliczono na miesiące. # w przypadku badań oceniających różne dawki toksyny botulinowej typu A, wyniki zsumowano dla wszystkich analizowanych grup, w których produkt leczniczy Dysport® podawano w dawce zgodnej z ChPL [239] (całkowita dawka maksymalnie 1000 jednostek).

Tabela 19. Charakterystyka badań klinicznych (dotycząca metodyki badania oraz ocenianych punktów końcowych) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Dysport® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Badanie	Dawkowanie (Xeomin® lub Dysport®); średnia	Okres leczenia i obserwacji*	Terapie dodatkowe	Oceniane punkty końcowe
Xeomin®				
Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]	Dawka całkowita 400 U. <i>Flexor carpi radialis</i> : 50 U, <i>flexor carpi ulnaris</i> : 40 U, <i>flexor digitorum superficialis</i> : 40 U, <i>flexor digitorum profundus</i> : 40 U, <i>brachioradialis</i> : 59,7 U, <i>biceps</i> : 80 U, <i>brachialis</i> : 50 U, <i>pronator quadratus</i> : 25 U, <i>pronator teres</i> : 40 U, <i>flexor pollicis longus</i> : 20 U, <i>adductor pollicis</i> : 10 U, <i>flexor pollicis brevis/opponens</i> : 10U.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 -20 tygodni.	Dozwolone była kontynuacja stałej terapii innymi lekami antyspastycznymi działającymi ośrodkowo lub benzodiazepinami oraz fizjoterapia.	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali ASH (odsetek pacjentów z redukcją względem wartości początkowej mierzoną w skali Ashwortha w 2, 4, 8 i 12 tygodniu oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia) dla zginaczy: nadgarstka, palców, kciuka, łokcia i mięśni przedramienia), ocena napięcia mięśniowego w skali ASH (średnia±SD redukcja względem wartości początkowej w 2, 4, 8 i 12 tygodniu oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia) dla zginaczy: nadgarstka, palców, kciuka, łokcia i mięśni przedramienia, (wyniki obliczone na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Zamawiającego), ocena stopnia niesprawności pacjentów mierzona w skali DAS (odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności względem wartości początkowej w 2, 4, 8, 12 i 12-20 tygodniu od iniekcji), całkowita ocena terapii w 4-stopniowej skali podana jako wynik na zakończenie badania (odsetek pacjentów, opiekunów i badaczy

				<p>raportujących efekty zastosowanej terapii jako: bardzo dobre, dobre, umiarkowane lub słabe w okresie pomiędzy 12 a 20 tygodniem obserwacji),</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS (odsetek pacjentów raportujących zmniejszenie stopnia obciążenia opiekunów względem wartości początkowej w 4, 12 tygodniu oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia). <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, biegunka, nieukładowe zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>), ból głowy, dysfagia, wymioty, ból w miejscu podania, gorączka, zapalenie nosogardzieli, kontuzje, hipercholesterolemia, hiperglikemia, układowe zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>), napady padaczkowe, nadciśnienie, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem, poważne działania niepożądane ogółem.</p>
Dysport®				
Bakheit i wsp. 2000 [32]	<p>Dawka całkowita 500 i 1000 U. Dawka całkowita 500 U: <i>Biceps brachii</i>: 200 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 75 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 75 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 75 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 75 U. Dawka całkowita 1000 U: <i>Biceps brachii</i>: 400 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 150 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 150 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 150 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 150 U.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 16 tygodni.</p>	<p>Dozwolone było kontynuowanie stosowania innych leków antyspastycznych.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o 1, 2, 3, 4 punktu względem wartości początkowej, mierzona w skali MAS w 4 tygodniu dla wszystkich grup mięśni łącznie), ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (średnia±SD redukcja względem wartości początkowej w 16 tygodniu dla mięśni: palców, nadgarstka i łokcia) ocena zakresu ruchu pasywnego i aktywnego (AROM i PROM), <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu w 4-stopniowej skali, ocena motoryczności pacjenta w skali RMA, ocena największych trudności funkcjonalnych związanych ze spastycznością kończyny górnej. <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem.</p>
Bakheit i wsp. 2001 [33]	<p>Dawka całkowita 1000 U. <i>Biceps brachii</i>: 300-400 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 150-250 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 150 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 150 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 150 U.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 16 tygodni.</p>	<p>Dozwolone było stosowanie innych leków antyspastycznych.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (odsetek pacjentów z redukcją o 1, 2, 3, 4 punkty względem wartości początkowej, mierzona w skali MAS w 4 tygodniu dla wszystkich grup mięśni łącznie), ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (średnia±SD redukcja względem wartości początkowej w 16 tygodniu dla mięśni: palców, nadgarstka i łokcia) ocena zakresu ruchu pasywnego i aktywnego (AROM i PROM), <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu w 4-stopniowej skali, ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Barthel'a), ocena realizacji indywidualnych celów terapii w skali GAS. ocena największych trudności funkcjonalnych związanych ze spastycznością kończyny górnej,

5.3. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (Dysport®)



				<ul style="list-style-type: none"> całkowita ocena efektów terapii podana jako wynik na zakończenie badania – w 16 tygodniu (odsetek pacjentów i badaczy raportujący wynik jako poprawa względem wartości początkowej), Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, przypadkowe urazy - kontuzje, infekcje górnych dróg oddechowych oraz dróg moczowych.
Bhakta i wsp. 2000 [34]-[209] Bhakta i wsp. 2008 [36]	Dawka całkowita 1000 U. (Mediana) <i>Biceps brachii</i> : 300 U, <i>brachioradialis</i> : 100 U, <i>flexor digitorum superficialis</i> : 300 U, <i>flexor digitorum profundus</i> : 200 U, <i>flexor carpi ulnaris</i> : 100 U.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.	Dozwolone było kontynuowanie terapii antyspastycznej sprzed rozpoczęcia badania.	Skuteczność (wszystkie wyniki podano jako wartość mediany i zakresu ćwiartkowego): <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (mediana i zakres ćwiartkowy redukcji względem wartości początkowej w 2, 6 i 12 tygodniu dla mięśni: palców i łokcia), ocena stopnia niesprawności pacjenta (nie podano skali), ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS w 2, 6 i 12 tygodniu terapii (mediana [zakres ćwiartkowy]), <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji mięśniowej w skali MRC, ocena zakresu ruchu pasywnego i aktywnego (AROM i PROM), <ul style="list-style-type: none"> ocena bólu w 10-punktowej skali. Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem.
Hesse i wsp. 1998 [37]	Dawka całkowita 1000 U. <i>Biceps brachii</i> : 250 U, <i>brachialis</i> : 250 U, <i>flexor digitorum superficialis</i> : 125 U, <i>flexor digitorum profundus</i> : 125 U, <i>flexor carpi ulnaris</i> : 125 U, <i>flexor carpi radialis</i> : 125 U.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.	Wszyscy pacjenci poddani byli fizjoterapii, połowa chorych z grupy badanej i kontrolnej została dodatkowo poddana elektrostymulacji przez 3 dni po iniekcji (nieodzwolone stosowanie doustnych leków antyspastycznych).	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (średnia±SD w 0, 2, 6 i 12 tygodniu dla mięśni palców, nadgarstka i łokcia), ocena pozycji kończyny w spoczynku w 5-punktowej skali, ocena największych trudności funkcjonalnych związanych ze spastycznością kończyny górnej. Bezpieczeństwo – brak danych.
Kong i wsp. 2007 [38]	Dawka całkowita 500 U. <i>Biceps brachii</i> : 250 U, <i>pectoralis major</i> : 250 U.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.	Dozwolone było kontynuowanie stosowania innych leków antyspastycznych i przeciwbólowych.	Skuteczność (wszystkie wyniki podano jako wartość mediany i zakresu ćwiartkowego): <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali ASH (wyniki podane jako mediana i zakres ćwiartkowy redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej dla mięśni ramienia i łokcia w 4, 8 i 12 tygodniu terapii), <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu w skali VAS, ocena pasywnego zakresu ruchu ramienia - nie podano skali. Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, ból podczas podania.
Marco i wsp. 2007 [39]	Dawka całkowita 500 U. <i>Pectoralis major muscle</i> : 500 U.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.	Wszyscy pacjenci poddani zostali przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów.	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (średnia±SD w 1, 4, 12 i 24 tygodniu, podana dla mięśni ramienia), <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu w skali VAS, ocena zakresu ruchliwości kończyny - nie podano skali. Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem.

<p>McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]</p>	<p>Dawka całkowita 500-1000 U. Cykl 1 (mediana), dawka całkowita: 750-1000: <i>biceps brachii</i>: 300 U, <i>brachialis</i>: 100 U, <i>brachioradialis</i>: 100 U, <i>triceps</i>: 275 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 150 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 200 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 150 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 150 U, <i>finger/thumb flexors</i>: 100 U. Cykl 2 (mediana), dawka całkowita: 500-1000: <i>biceps brachii</i>: 300 U, <i>brachialis</i>: 100 U, <i>brachioradialis</i>: 100 U, <i>triceps</i>: 250 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 150 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 200 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 150 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 150 U, <i>finger/thumb flexors</i>: 200 U.</p>	<p>Leczenie – dwukrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.</p>	<p>Dozwolone było kontynuowanie terapii doustnymi lekami antyastycznymi (jeśli ich dawka była stabilna w okresie miesiąca przed badaniem) oraz fizjoterapia i terapia zajęciowa.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (wyniki podane dla 0, 8 i 20 tygodnia w postaci średniej±SD oraz redukcji względem wartości początkowej [95% CI] dla wszystkich stawów łącznie: łokieć, nadgarstek i palce), <ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia pacjentów w skali AQL, <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu w skali VAS, ocena realizacji indywidualnych celów terapii w skali GAS, ocena motoryki i funkcjonalności kończyny w skali MMAS, ocena stopnia niesprawności pacjenta (nie podano skali), ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS (wartość średnia ± SD w 0, 8 i 20 tygodniu terapii oraz średnia zmiana względem wartości początkowej), <ul style="list-style-type: none"> ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali PFOM, całkowita ocena efektów terapii (odsetek pacjentów i badaczy raportujących korzyść z zastosowanego leczenia w 12 i 24 tygodniu terapii). <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, upadki, ból mięśni, napady padaczkowe, kontuzje, ból ramienia, zakażenia dróg moczowych, ból pleców, ból klatki piersiowej, zmęczenie, działania niepożądane związane z leczeniem ogółem.</p>
<p>Suputtitada i wsp. 2005 [44]</p>	<p>Dawka całkowita 350, 500 i 1000 U. Dawka całkowita 350 U: <i>Biceps brachii</i>: 150 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 50 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 50 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 50 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 50 U. Dawka całkowita 500 U: <i>Biceps brachii</i>: 200 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 75 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 75 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 75 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 75 U. Dawka całkowita 1000 U: <i>Biceps brachii</i>: 400 U, <i>flexor carpi ulnaris</i>: 150 U, <i>flexor carpi radialis</i>: 150 U, <i>flexor digitorum profundus</i>: 150 U, <i>flexor digitorum superficialis</i>: 150 U.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.</p>	<p>Dozwolone było stosowanie innych leków koniecznych dla pacjenta i nie wpływających na wyniki badania. Wszyscy pacjenci poddani 6-miesięcznej rehabilitacji.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (odsetek pacjentów z redukcją o 1, 2, 3, 4 punkty względem wartości początkowej, mierzona w skali MAS w 8 tygodniu dla wszystkich grup mięśni łącznie), <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcjonalności kończyny górnej w teście ARAT, ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Barthel'a), <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu w skali VAS. <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, słabość mięśni, napady padaczkowe, przypadkowe urazy, infekcje dróg moczowych.</p>
<p>Yelnik i wsp. 2007 [45]</p>	<p>Dawka całkowita 500 U. Brak szczegółowych danych odnośnie dawkowania.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 4 tygodnie.</p>	<p>Dozwolone było stosowanie innych leków antyastycznych, których stosowanie rozpoczęto na co najmniej 2 tygodnie przed badaniem i kontynuowano w niezmienniej dawce. Wszyscy pacjenci poddani fizjoterapii.</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (odsetek pacjentów z redukcją względem wartości początkowej, mierzona w skali MAS w 4 tygodniu dla zginaczy palców), ocena natężenia bólu w 10-stopniowej skali werbalnej (dla pacjentów z afazją mierzona w skali VAS), <ul style="list-style-type: none"> ocena zakresu ruchów – nie podano skali.

				Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, ból w miejscu podania.
Rosales i wsp. 2012 [46]	Dawka całkowita 500 U. Mediana: <i>Biceps brachii</i> : 200 U, <i>brachioradialis</i> : 100 U, <i>flexor carpi ulnaris</i> : 100 U, <i>flexor carpi radialis</i> : 100 U, <i>flexor digitorum profundus</i> : 50 U, <i>flexor digitorum superficialis</i> : 50 U, <i>flexor pollicis longus</i> : 25 U.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.	Dozwolone było kontynuowanie terapii antyspastycznej w ustalonej dawce oraz kontynuowanie rehabilitacji.	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (szacowana wartość efektu leczenia [95% CI] w 2, 4, 8, 12 i 24 tygodniu dla mięśni nadgarstka, łokcia, wszystkich mięśni łącznie oraz najbardziej spastycznych mięśni), <ul style="list-style-type: none"> ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Barthel'a), ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali MRS, ocena funkcjonalności motorycznej w skali FMAS, <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu mierzona w skali VAS, ocena zakresu ruchów za pomocą goniometru. Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, poważne działania niepożądane ogółem, układowe zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>), ból stawów, ból ramienia, ponowny udar, zakażenia dróg moczowych, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem (trudności w oddawaniu moczu, zespół bólowy, zmęczenie, gorączka, słabość mięśni).

*okresy czasu podane w publikacjach referencyjnych w latach i dniach przeliczono na miesiące. 95% CI – ang. 95% Confidence Interval, AqoL – ang. Assessment of Quality of Life, ARAT - ang. Action Research Arm Test, AROM - ang. Active Range of Motion, ASH – ang. Ashworth Scale, CBS - ang. Caregiver Burden Scale, DAS – ang. Disability Assessment Scale, FMAS – ang. Functional Motor Assessment Scale, GAS -ang. Goal Attainment Scaling, MAS – ang. Modified Ashworth Scale, MMAS - ang. Modified Motor Assessment Scale, MRC - ang. Medical Research Council, MRS – ang. Modified Rankin Scale, PFOM - ang. Patient Functional Outcome Measure, RMA - ang. Rivermead Motor Assessment, PROM - ang. Passive Range of Motion, SD – ang. Standard Deviation, VAS - ang. Visual Analogue Scale.

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POUDAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ W PORÓWNANIU DO TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY DYSPORT®)

W badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] (oceniającym efektywność kliniczną produktu leczniczego Xeomin®) podano wyniki dla następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej:

- ocena napięcia mięśniowego w skali ASH,
- ocena stopnia niesprawności w skali DAS,
- całkowita ocena efektów terapii w 4-stopniowej skali,
- ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS.

Jako badania potencjalnie użyteczne w wykonaniu porównania pośredniego dotyczącego oceny napięcia mięśniowego rozpatrywano jedynie próby kliniczne z zastosowaniem produktu leczniczego Dysport®, w których wyniki dla tego punktu końcowego raportowano w skali Ashwortha (ASH). Jedynym badaniem dotyczącym produktu leczniczego Dysport®, w którym wyniki dotyczące oceny napięcia mięśniowego przedstawiono w niezmodyfikowanej skali Ashwortha (ASH) było badanie Kong i wsp. 2007 [38], w którym wyniki raportowano jako medianę oraz zakres ćwiartkowy, uniemożliwiając ich porównanie z wynikami raportowanymi w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] jako odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego w skali ASH względem wartości początkowej lub wartości średnie zmiany napięcia mięśniowego wraz z odchyleniem standardowym/przedziałem ufności obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej (patrz rozdział 5.1.). W pozostałych odnalezionych badaniach oceniających efektywność produktu leczniczego Dysport® tj. badaniach: Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36]; Hesse i wsp. 1998 [37]; Kong i wsp. 2007 [38]; Marco i wsp. 2007 [39]; McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45] oraz Rosales i wsp. 2012 [46] raportowano wyniki dotyczące oceny napięcia mięśniowego w zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS). Zdecydowano o nieprzeprowadzaniu porównania pośredniego z wykorzystaniem badań, w których wyniki raportowano w skali MAS, ze względu na fakt, iż skale te nie są równoważne (skala Ashwortha jest skalą 5-punktową, podczas gdy zmodyfikowana skala Ashwortha jest skalą 6-punktową).

Rozważano również przeprowadzenie porównania pośredniego dotyczącego całkowitej oceny efektów terapii toksyną botulinową typu A w oparciu o badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] oraz Bakheit i wsp. 2001 [33], jednak okazało się ono niemożliwe ze względu na fakt, iż w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] przedstawiono odsetek pacjentów raportujących efekty zastosowanej terapii jako: bardzo dobre, dobre, umiarkowane lub słabe (bez podania wartości początkowych umożliwiających ocenę

zmiany), natomiast w badaniu Bakheit i wsp. 2001 [33] wyniki przedstawiono jako odsetek pacjentów raportujących poprawę względem wartości początkowej.

W zakresie pozostałych ocenianych w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] punktów końcowych z zakresu skuteczności (ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS oraz ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS) dla których podano wyniki w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z badaniami oceniającymi efektywność kliniczną produktu leczniczego Dysport®, ze względu na ocenę powyższych punktów końcowych w innych skalach, brak ich oceny lub odmienny sposób raportowania/brak podania wyników liczbowych dla ocenianych parametrów. W zidentyfikowanych badaniach dotyczących efektywności klinicznej produktów leczniczych Dysport® i Xeomin® nie odzyskano więcej zbieżnych punktów końcowych, które mogłyby być wykorzystane w ramach porównania pośredniego skuteczności klinicznej obydwu analizowanych leków. **Podsumowując, porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® względem produktu leczniczego Dysport® w zakresie oceny skuteczności klinicznej w analizowanym wskazaniu, było niemożliwe do przeprowadzenia.**

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ W PORÓWNANIU DO TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY DYSPORT®)

Porównanie pośrednie produktu leczniczego Dysport® oraz produktu leczniczego Xeomin® z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora okazało się możliwe w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A.

W badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] (oceniającym efektywność kliniczną produktu leczniczego Xeomin®) podano wyniki dla następujących punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa:

- działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne działania niepożądane),
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne działania niepożądane),
- poważne działania niepożądane (ogółem i poszczególne działania niepożądane).

Jako badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa rozpatrywano jedynie próby kliniczne z zastosowaniem produktu leczniczego Dysport®, w których wyniki liczbowe określające częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych raportowano osobno dla grupy badanej i osobno dla kontrolnej. Kryterium to spełniły badania: Bakheit i wsp. 2000 [32], Bakheit i wsp. 2001 [33], Bhakta i wsp. 2000, 2006 [34], Kong i wsp. 2007 [38], McCrory i wsp. 2009 [40], Suputtitada i wsp. 2005 [44], Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46].

Wszystkie badania włączone do porównania pośredniego dotyczyły populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, metodyka ich przeprowadzenia była podobna (badania randomizowane, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi – grupa kontrolna otrzymywała placebo). Głównym kryterium włączenia pacjentów do badań była spastyczność definiowana jako wynik w skali ASH \geq 2 lub w skali MAS \geq 1 w analizowanych grupach mięśni. Badania otrzymały podobną ocenę w skali Jadad (3 do 5 punktów na 5 możliwych). We wszystkich badaniach pacjenci otrzymali jednokrotne podanie toksyny botulinowej typu A (za wyjątkiem badania McCrory i wsp. 2009 [40] obejmującego dwukrotną iniekcję BTX-A). Okres obserwacji wynosił od 4 do 24 tygodni od podania BTX-A. Heterogeniczność porównywanych badań dotyczyła: liczebności poszczególnych grup, okresu trwania spastyczności/okresu który upłynął od wystąpienia udaru, liczby i rodzaju mięśni do których podawano BTX-A, początkowej oceny spastyczności w skali ASH lub MAS, dawki produktu

leczniczego Dysport®, jak również dodatkowych terapii stosowanych w ramach BSC. Ponadto, nie we wszystkich badaniach zdefiniowano skale oraz formularze zastosowane podczas klasyfikacji działań niepożądanych oraz oceny stopnia ich nasilenia. Należy jednak podkreślić, iż we wszystkich badaniach okres obserwacji był wystarczająco długi aby móc zaobserwować wszystkie potencjalne działania niepożądane, mogące wystąpić po jednokrotnym podaniu toksyny botulinowej typu A (jedynie w badaniu Yelnik i wsp. 2007 [45] okres obserwacji był relatywnie krótki i wynosił 4 tygodnie).

Uznano, iż pomimo opisanych powyżej różnic w zidentyfikowanych badaniach klinicznych uzasadnione jest przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych Dysport® oraz Xeomin® ze względu na:

- podobnie zdefiniowane punkty końcowe,
- analizowaną populację pacjentów obejmującą chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej,
- zastosowanie dawek leków zgodnych z ChPL Dysport® oraz Xeomin®,
- zastosowanie jednokrotnej iniekcji w większości badań oraz okresu obserwacji pozwalającego na ujawnienie się działań niepożądanych towarzyszących terapii i wynoszącego zazwyczaj 12 lub więcej tygodni.

W badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] zastosowana dawka BTX-A była zgodna z zalecaną w ChPL Xeomin® i wynosiła maksymalnie 400 jednostek. Produkt leczniczy Dysport® w większości odnalezionych badań klinicznych stosowany był w dawkach całkowitych 500 lub 1000 jednostek, w badaniu Suputtitada i wsp. 2005 [44] stosowano dodatkowo dawkę 350 jednostek, co zgodne jest z ChPL Dysport® [239] (maksymalna dawka leku to 1000 jednostek). Jedynie w badaniu Bakheit i wsp. 2000 [32] zastosowano dawkę produktu leczniczego Dysport® wynoszącą 1500 jednostek, dawka ta ze względu na niezgodność z rekomendacjami zawartymi w ChPL Dysport® [239] nie została uwzględniona w analizach. Do celów porównania pośredniego zdecydowano o agregacji wyników raportowanych dla wszystkich dawek produktu leczniczego Dysport® zgodnych z zalecanymi (do 1000 jednostek), z uwagi na fakt, iż w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] pacjenci otrzymywali różne dawki produktu leczniczego Xeomin® (w zakresie 80-435 jednostek). Ponadto niewielka liczebność pacjentów otrzymujących lek w różnych dawkach stanowiłaby znaczące ograniczenie wnioskowania statystycznego z przeprowadzonych porównań uwzględniających poszczególne dawki produktu leczniczego Dysport®. Wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego od 4 do 24 tygodni od iniekcji BTX-A.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy produktem leczniczym Xeomin® i Dysport®.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Dysport®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [5], Bakheit i wsp. 2000 [32], Bakheit i wsp. 2001 [33], Bhakta i wsp. 2000, 2006 [34], Kong i wsp. 2007 [38], McCrory i wsp. 2009 [40], Suputtitada i wsp. 2005 [44], Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46]^.

Punkt końcowy, dawka leku	Ref.	Grupa badana toksyna botulinowa typu A n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]	
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem							
Ogółem	Xeomin - do 400 U	[1]^	21/73 (28,8)	20/75 (26,7)	1,08 [0,64; 1,82]	>0,05	-
	Dysport - 500, 1000 U***	[32]	17/44 (38,7)	8/19 (42,1)	meta-analiza 1,14 [0,96; 1,35]	>0,05	-
	Dysport - 1000 U	[33]	16/27 (59,3)	20/32 (62,5)			
	Dysport - 1000 U	[34]	3/20 (15)	3/20 (15)			
	Dysport – 750-1000 U	[40]	36/54 (67)	26/42 (62)			
	Dysport – 350, 500, 1000 U**	[44]	8/35 (22,9)	4/15 (26,7)			
	Dysport - 500 U	[38]	6/8 (75)	5/9 (55,6)			
	Dysport - 500 U	[45]	3/10 (30)	2/10 (20)			
	Dysport - 500 U	[46]	48/80 (57)	36/83 (43)			
Ból w miejscu podania	Xeomin - do 400 U	[5]	0/73 (0)	1/75 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]	>0,05	-
	Dysport - 500 U	[38]	6/8 (75)	5/9 (55,6)	meta-analiza 1,26 [0,63; 2,51]	>0,05	-
	Dysport - 500 U	[45]	0/10 (0)	1/10 (10)			
Kontuzje/przypadkowe urazy	Xeomin - do 400 U	[1], [2], [5]	1/73 (1,4)	2/75 (2,7)	0,51 [0,05; 5,54]	>0,05	-
	Dysport - 1000 U	[33]	3/27 (11,1)	3/32 (9,4)	meta-analiza 0,80 [0,20; 3,14]	>0,05	-
	Dysport – 350, 500, 1000 U**	[44]	0/35 (0)	1/15 (6,7)			
Napady padaczkowe	Xeomin - do 400 U	[1]##, [5]	2/73 (2,7)	0/75 (0)	Peto OR = 7,70 [0,48; 124,32]	>0,05	-
	Dysport – 750-1000 U	[40]	4/54 (7,4)	2/42 (4,8)	meta-analiza 1,14 [0,36; 3,58]	>0,05	-
	Dysport – 350, 500, 1000 U**	[44]	4/35 (11,4)	2/15 (13,3)			
Zawroty głowy o charakterze układowym (ang.	Xeomin - do 400 U	[5]	0/73 (0)	1/75 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]	>0,05	-
	Dysport - 500 U	[46]	3/80 (3,75)	4/83 (4,8)	0,78 [0,18; >0,05]	>0,05	-

5.3. Analiza efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści w porównaniu do toksyny botulinowej typu A (Dysport®)



Punkt końcowy, dawka leku		Ref.	Grupa badana toksyna botulinowa typu A n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
dizziness)					3,37]		
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem							
Ogółem	Xeomin - do 400 U	[5]	2/73 (2,7)	3/75 (4,0)	0,68 [0,12; 3,98]	>0,05	-
	Dysport – 750-1000 U	[40]	3/54 (5,5)	4/42 (9,5)	meta-analiza 1,00 [0,34; 2,99]	>0,05	-
	Dysport - 500 U	[46]	4/80 (5)	2/83 (2,4)			
Poważne działania niepożądane							
Ogółem	Xeomin - do 400 U	[2]	4/73 (5,5)	1/75 (1,3)	4,11 [0,47; 35,9]	>0,05	-
	Dysport - 500 U	[46]	18/80 (21)	13/83 (15)	1,44 [0,75; 2,74]	>0,05	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. ##działanie występujące u pacjentów z rozpoznaną padaczką raportowaną jako choroba towarzysząca. ^wykorzystano dane przedstawione w referencji [1]. **zsumowano wynik dla 3 grup otrzymujących Dysport® w dawkach: 350, 500 i 1000 jednostek. *** zsumowano wynik dla 2 grup otrzymujących Dysport® w dawkach: 500 i 1000 jednostek.

Porównanie pośrednie pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® oraz produktu leczniczego Dysport® dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa (dane dychotomiczne)

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Dysport® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [5], Bakheit i wsp. 2000 [32], Bakheit i wsp 2001 [33], Bhakta i wsp. 2000, 2006 [34], Kong i wsp. 2007 [38], McCrory i wsp. 2009 [40], Suputtitada i wsp. 2005 [44], Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46].

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin® [1], [2], [5]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Dysport® [32], [33], [34], [38], [40], [44], [45], [46]
		placebo [1], [2], [5]	placebo [32], [33], [34], [38], [40], [44], [45], [46]	
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem				
Ogółem - Xeomin vs Dysport				
RR [95% CI]	1,08 [0,64; 1,82]; p>0,05		1,14 [0,96; 1,35]; p>0,05	
	0,95 [0,55; 1,64]; p > 0,05			
Ból w miejscu podania - Xeomin vs Dysport				
RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]; p>0,05		1,26 [0,63; 2,51]; p>0,05	
	0,27 [0,01; 7,07]; p > 0,05			

Kontuzje/przypadkowe urazy - Xeomin vs Dysport		
RR [95% CI]	0,51 [0,05, 5,54]; p>0,05	0,80 [0,20; 3,14]; p>0,05
	0,64 [0,04; 9,96]; p>0,05	
Napady padaczkowe - Xeomin vs Dysport		
RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR = 7,70 [0,48; 124,32]; p>0,05	1,14 [0,36; 3,58]; p>0,05
	4,50 [0,18; 113, 57]; p>0,05	
Układowe zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>) - Xeomin vs Dysport		
RR/Peto OR [95% CI]	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]; p>0,05	0,78 [0,18; 3,37]; p>0,05
	0,44 [0,01; 14,65]; p > 0,05	
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		
Ogółem - Xeomin vs Dysport		
RR [95% CI]	0,68 [0,12; 3,98]; p>0,05	1,00 [0,34; 2,99]; p>0,05
	0,68 [0,09; 5,42]; p > 0,05	
Poważne działania niepożądane		
Ogółem - Xeomin vs Dysport		
RR [95% CI]	4,11 [0,47; 35,9]; p>0,05	1,44 [0,75; 2,74]
	2,86 [0,30; 27,45]; p > 0,05	

Porównanie pośrednie nie wykazało heterogeniczności danych ($p > 0,1$ w teście χ^2), jak również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® vs Dysport® w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, do których należały: działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (zarówno ogółem jak i poszczególne, takie jak: ból w miejscu podania, kontuzje/przypadkowe urazy, napady padaczkowe i układowe zawroty głowy (ang. *dizziness*)), działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem, jak również poważne działania niepożądane [1], [2], [5] vs [32], [33], [34], [38], [40], [44], [45], [46].

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POUDAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ZASTOSOWANIA ALKOHOLU ETYLOWEGO/FENOLU LUB NAJLEPSZEGO LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO – BSC (ANG. *BEST SUPPORTIVE CARE*)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań dotyczących bezpośredniego porównania oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem zastosowania alkoholu etylowego/fenolu w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów. Rozpatrywano przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy powyższymi opcjami terapeutycznymi, jednak żadne z odnalezionych badań dotyczących zastosowania alkoholu etylowego/fenolu w leczeniu spastyczności nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej. Randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania alkoholu etylowego/fenolu w leczeniu spastyczności dotyczyły kończyny dolnej [101], [102], [103]. Z kolei, odnalezione badania z zastosowaniem alkoholu etylowego/fenolu w terapii spastyczności kończyny górnej były badaniami nierandomizowanymi, bez grupy kontrolnej [104], [105], lub opisami serii przypadków [106], które nie spełniały kryteriów włączenia do porównania pośredniego z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w analizowanym wskazaniu. **Podsumowując, porównanie bezpośrednio lub pośrednio produktu leczniczego Xeomin® vs alkohol etylowy/fenol w analizowanym wskazaniu było niemożliwe do przeprowadzenia, zarówno w zakresie oceny skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa.**

Nie odnaleziono również żadnych badań pozwalających na porównanie bezpośrednio lub pośrednio produktu leczniczego Xeomin® względem najlepszego leczenia wspomagającego – BSC (ang. *Best Supportive Care*) w analizowanym wskazaniu.

5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W ZAPOBIEGANIU WYSTĄPIENIA POUDAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO BRAKU INTERWENCJI

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu pacjentów po udarze, z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców – badanie Hesse i wsp. 2012 [13]-[14], opisane w jednej publikacji pełnotekstowej [13] oraz jednym abstrakcie konferencyjnym [14].

W niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej opisującej pierwotne wyniki badania Hesse i wsp. 2012 [13]. Wyniki opisane w abstrakcie konferencyjnym [14] pokrywały się z wynikami zaprezentowanymi w referencji pełnotekstowej [13].

Okres obserwacji w badaniu Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] wynosił 6 miesięcy od jedнокrotnej iniekcji BTX-A.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu Hesse i wsp. 2012.

Tabela 22. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Hesse i wsp. 2012 [13]-[14].

Punkt końcowy
Skuteczność kliniczna
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS podana w postaci parametrów ciągłych jako wartość początkowa oraz w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji dla mięśni palców
Ocena spastyczności dokonywana przez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny, mierzony w skali REPAS i podana w postaci parametrów ciągłych jako wartość początkowa oraz w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji dla mięśni palców
Ocena funkcji kończyny górnej przeprowadzana w skali Fugl-Meyer podana w postaci parametrów ciągłych jako wartość początkowa oraz w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji dla mięśni palców
Ocena stopnia niesprawności pacjentów, przeprowadzana w skali DAS (ogółem oraz w poszczególnych celach terapeutycznych) podana w postaci parametrów ciągłych jako wartość początkowa oraz w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji dla mięśni palców
Profil bezpieczeństwa (nie oceniano)

W badaniu Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] nie podano czy wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*). W badaniu tym jeden pacjent z grupy placebo został utracony w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy od rozpoczęcia badania, ale uczestniczył w badaniu kontrolnym wykonanym w 4 tygodniu od randomizacji. Autorzy Analizy klinicznej w swoich obliczeniach założyli raportowanie wyników w badaniu Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] dla populacji ITT, dla całego okresu obserwacji. W badaniu Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] nie oceniano profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii.

Maksymalna zastosowana dawka leku w badaniu Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] wynosiła 150 jednostek, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin® [52], które jako maksymalną, całkowitą dawkę podczas jednej sesji iniekcji rekomendują 400 jednostek.

5.5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W ZAPOBIEGANIU WYSTĄPIENIA POUДАРOWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO BRAKU INTERWENCJI

Dane dotyczące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania Hesse i wsp. 2012 [13], dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy od jednokrotnej iniekcji toksyny botulinowej typu A (Xeomin®).

Tabela 23. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem braku interwencji w zapobieganiu wystąpienia poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów; badanie Hesse i wsp. 2012 [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Xeomin® średnia±SD N=9	Grupa kontrolna brak interwencji średnia±SD N=9	MD [95% CI]*	Wartość p*
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni palców					
Wartość początkowa		1,7±0,5	1,6±0,5	0,10 [-0,36; 0,56]	0,638# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		0,4±0,5	1,9±0,7	-1,50 [-2,06; -0,94]	0,001# <0,05
6 miesięcy od iniekcji		1,4±0,7	2,4±0,9	-1,00 [-1,74; -0,26]	0,025# <0,05
Ocena spastyczności dokonywana przez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny przeprowadzana w skali REPAS					
Wartość początkowa		9,5±3,9	8,4±3,1	1,10 [-2,15; 4,35]	0,532# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		2,9±3,2	10,3±4,3	-7,40 [-10,90; -3,90]	0,003# <0,05
6 miesięcy od iniekcji		7,7±5,6	14,0±5,9	-6,30 [-11,61; -0,99]	0,051# <0,05
Ocena funkcji kończyny górnej przeprowadzana w skali Fugl-Meyer					
Wartość początkowa		6,6±3,9	7,3±2,7	-0,70 [-3,80; 2,40]	0,654# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		10,0±4,2	9,9±4,2	0,10 [-3,78; 3,98]	0,788# >0,05
6 miesięcy od iniekcji		13,1±4,9	12,8±5,8	0,30 [-4,66; 5,26]	0,857# >0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzana w skali DAS					
Wartość początkowa		9,1±3,2	9,2±2,9	-0,10 [-2,92; 2,72]	0,964# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		5,6±2,4	9,0±3,2	-3,40 [-6,01; -0,79]	0,023# <0,05
6 miesięcy od iniekcji		5,7±3,2	10,9±4,4	-5,20 [-8,75; -1,65]	0,013# <0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzana w skali DAS w zakresie mycia dłoni					
Wartość początkowa		1,7±0,7	1,4±1,2	0,30 [-0,61; 1,21]	0,608# >0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Xeomin® średnia±SD N=9	Grupa kontrolna brak interwencji średnia±SD N=9	MD [95% CI]*	Wartość p*
4 tygodnie od iniekcji		1,3±0,7	1,4±1,0	-0,10 [-0,90; 0,70]	0,741# >0,05
6 miesięcy od iniekcji		1,4±0,5	2,1±1,6	-0,70 [-1,80; 0,40]	0,352# >0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS przeprowadzana w zakresie wkładania kończyny do rękawa					
Wartość początkowa		1,3±1,0	1,4±1,0	-0,10 [-1,02; 0,82]	0,781# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		0,8±0,7	1,1±1,2	-0,30 [-1,21; 0,61]	0,608# >0,05
6 miesięcy od iniekcji		0,9±0,6	1,2±1,0	-0,30 [-1,06; 0,46]	0,463# >0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS przeprowadzana w zakresie wkładania ręki do rękawiczki					
Wartość początkowa		1,9±0,3	2,0±0,5	-0,10 [-0,48; 0,28]	0,586# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		1,6±0,5	2,1±0,6	-0,50 [-1,01; 0,01]	0,059# >0,05
6 miesięcy od iniekcji		1,8±0,8	2,9±1,1	-1,10 [-1,99; -0,21]	0,032# <0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzana w skali DAS w zakresie obcinania paznokci					
Wartość początkowa		1,7±0,5	1,8±0,4	-0,10 [-0,52; 0,32]	0,609# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		0,8±0,7	2,0±0,7	-1,20 [-1,85; -0,55]	0,004# <0,05
6 miesięcy od iniekcji		1,4±1,0	2,9±1,2	-1,50 [2,52; -0,48]	0,018# <0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzana w skali DAS w zakresie odczuwania bólu podczas prostowania nadgarstka					
Wartość początkowa		1,4±1,2	1,4±0,9	0,00 [-0,98; 0,98]	0,924# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		0,6±0,7	1,3±0,9	-0,70 [-1,44; 0,04]	0,061# >0,05
6 miesięcy od iniekcji		0,9±0,8	2,1±0,9	-1,20 [-1,99; -0,41]	0,010# <0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzana w skali DAS w zakresie odczuwania bólu podczas prostowania palców					
Wartość początkowa		1,0±0,9	1,1±0,9	-0,10 [-0,93; 0,73]	0,888# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		0,6±0,5	1,0±0,5	-0,40 [-0,86; 0,06]	0,088# >0,05
6 miesięcy od iniekcji		0,7±0,7	1,8±0,7	-1,10 [-1,75; -0,45]	0,007# <0,05
Całkowita ocena stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzana w skali DAS					
Wartość początkowa		9,1±3,2	9,2±2,9	-0,10 [-2,92; 2,72]	0,964# >0,05
4 tygodnie od iniekcji		5,6±2,4	9,0±3,2	-3,40 [-6,01; -0,79]	0,023# <0,05
6 miesięcy od iniekcji		5,7±3,2	10,9±4,0	-5,20 [-8,55; -1,85]	0,013# <0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej.

Przeprowadzone analizy wykazały, iż zastosowanie toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) względem braku interwencji prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) przewagi w zakresie:

- oceny napięcia mięśniowego przeprowadzanej w skali MAS w grupie mięśni palców w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny spastyczności dokonywanej poprzez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny mierzony w skali REPAS w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji (Autorzy publikacji referencyjnej nie wykazali istotności statystycznej w ocenie tego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy od iniekcji),
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie wkładania ręki do rękawiczki w 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie obcinania paznokci w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie odczuwania bólu podczas prostowania nadgarstka i palców w 6 miesiącu od iniekcji,
- całkowitej oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji.

Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do:

- oceny funkcji kończyny górnej mierzonej w skali Fugl-Meyer w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie mycia dłoni i wkładania kończyny do rękawa w 4 tygodniu i 6 miesiącu od iniekcji,
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie: wkładania ręki do rękawiczki, odczuwania bólu podczas prostowania nadgarstka oraz odczuwania bólu podczas prostowania palców w 4 tygodniu od iniekcji,
- wszystkich analizowanych punktów końcowych w momencie rozpoczęcia badania.

5.6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ [PORÓWNANIE RÓŻNYCH ROZCIEŃCZEŃ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®)]

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne Barnes i wsp. 2010 dotyczące oceny efektywności klinicznej stosowania dwóch rozcieńczeń toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii (u większości pacjentów tj. u 88% spastyczność spowodowana była udarem). Celem badania było wykazanie, iż toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) stosowana w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml jest nie mniej skuteczna (ang. *non-inferiority*) niż toksyna botulinowa typu A podawana w rozcieńczeniu 50 jednostek/ml. Badanie Barnes i wsp. 2010 opisano w 5 referencjach pierwotnych [15]-[19] (1 publikacja pełnotekstowa [15], dane przedstawione na stronie rejestru badań klinicznych [16] oraz 3 abstrakty konferencyjne [17]-[19]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [15] uzupełniając je o dane nieuwzględnione w tej publikacji, a przedstawione na stronie rejestru badań klinicznych [16].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu Barnes i wsp. 2010.

Tabela 24. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Barnes i wsp. 2010 [15]-[19].

Punkt końcowy
Skuteczność kliniczna
Odpowiedź na leczenie - główny punkt końcowy badania (odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4 tygodniu od iniekcji)
Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 12 oraz 12-20 tygodniu od iniekcji
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali FAT (ang. <i>Frenchay Arm Test</i>) w 4, 12 oraz 12-20 tygodniu od iniekcji. Skala FAT służy ocenie sprawności funkcjonalnej kończyny górnej
Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dla zginaczy nadgarstka, palców, kciuka, łokcia oraz nawracaczy przedramienia w 4, 12 tygodniu oraz 12-20 tygodniu od iniekcji
Zmiana względem wartości początkowej w zakresie ruchu pasywnego PROM (ang. <i>Passive Range of Motion</i>) w odniesieniu do zginaczy nadgarstka i łokcia w 4, 12 tygodniu oraz 12-20 tygodniu od iniekcji
Ocena efektów terapii przez pacjentów/badaczy przeprowadzana w skali GATR (ang. <i>Global Assessment of Treatment Response</i>) w 4 tygodniu od iniekcji
Ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Barthel'a) w 4, 12 oraz 12-20 tygodniu od iniekcji (w zakresie: jedzenia, czesania, korzystania z toalety, kąpieli, ubierania) - odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w wykonywaniu każdej z powyższych czynności
Profil bezpieczeństwa (oceniany zgodnie z klasyfikacją <i>MedDRA</i> wersja 11.)

Punkt końcowy
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (poszczególne)
Poważne działania niepożądane (ogółem i poszczególne)

W badaniu Barnes i wsp. 2010 wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*) definiowanej jako całkowita liczba pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali dawkę leku i obejmującej łącznie 94 pacjentów w grupie otrzymującej 20 jednostek/ml oraz 95 chorych w grupie otrzymującej 50 jednostek/ml. Efekty kliniczne zastosowanej interwencji oceniano również w populacji PP (ang. *per-Protocol Population*) definiowanej jako całkowita liczba pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy nie naruszyli znacząco protokołu badania i obejmującej 81 pacjentów w grupie otrzymującej 20 jednostek/ml oraz 84 chorych w grupie otrzymującej 50 jednostek/ml. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N=96 w każdej z grup). Okres obserwacji w badaniu wynosił 20 tygodni od jednokrotnej iniekcji BTX-A.

Maksymalna docelowa dawka toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w badaniu Barnes i wsp. 2010 [15]-[19] wynosiła 400 jednostek. Mediana przyjętej dawki wyniosła 300 jednostek, dwóch chorych otrzymało wyższą dawkę niż zalecaną (440 i 495 jednostek). Docelowa, maksymalna dawka toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) zastosowanej w badaniu Barnes i wsp. 2010 [15]-[19], jak również dawki zastosowane wobec poszczególnych leczonych mięśni (przedstawione w tabeli poniżej) były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin® [52].

Tabela 25. Średnia dawka toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) zastosowana wobec poszczególnych grup mięśni, populacja ogólna z badania Barnes 2010 i wsp. [15]-[19].

Mięsień	Dawka (jednostki ± SD)
Zginacz promieniowy nadgarstka	47,1 ± 14,9
Zginacz łokciowy nadgarstka	42,5 ± 16,6
Dwugłowy ramienia	73,9 ± 28,8
Ramiennie-promieniowy	46,0 ± 15,6
Ramienny	51,1 ± 19,3
Zginacz powierzchniowy palców	46,0 ± 23,8
Zginacz głęboki palców	38,8 ± 17,1
Nawrotny obły	43,4 ± 20,4
Nawrotny czworoboczny	26,3 ± 12,0
Inne	33,3 ± 23,0

5.6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ [PORÓWNANIE RÓŻNYCH ROZCIEŃCZEŃ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®)]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie: publikacji pełnotekstowej do badania Barnes i wsp. 2010 [15] oraz protokołu opublikowanego na stronie rejestru badań klinicznych [16], dla okresu obserwacji trwającego do 20 tygodni od iniekcji toksyny botulinowej typu A (Xeomin®). W tabelach poniżej przedstawiono dane dotyczące redukcji napięcia mięśniowego (ocenianej w skali Ashwortha) oraz redukcji stopnia niesprawności pacjentów (ocenianej w skali DAS), raportowane dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu Barnes i wsp. 2010, zdecydowano o przedstawieniu jedynie tych wyników ze strony rejestru badań klinicznych [16], które raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tygodnie od iniekcji BTX-A (kiedy efekt działania toksyny botulinowej typu A jest najsilniejszy).

Tabela 26. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawanej w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem rozcieńczenia 50 jednostek/ml w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów; badanie Barnes i wsp. 2010.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 20U/mln n/N (%)	Grupa kontrolna 50U/ml n /N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*	
Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w założonym celu terapeutycznym							
4 tydzień (populacja PP)	[15], [16]	51/81 (63,0)	44/84 (52,4)	1,20 [0,92; 1,56]	>0,05	-	
4 tydzień (populacja FAS)	[16]	59/94 (62,8)	49/95 (51,6)	1,22 [0,95; 1,57]	>0,05	-	
12 tydzień (populacja FAS)		46/94 (48,9)	38/95 (40,0)	1,22 [0,89; 1,69]	>0,05	-	
12-20 tydzień (populacja FAS)		40/75 (53,3)	33/71 (46,5)	1,15 [0,83; 1,60]	>0,05	-	
Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w poszczególnych celach terapeutycznych w 4 tygodniu od iniekcji (populacja PP)							
Ubieranie	[15]	40/81 (49,9)	15/84 (17,7)	2,77 [1,69; 4,63]	<0,05	4 [3; 6]	
Położenie kończyny		58/81 (71,4)	49/84 (58,2)	1,23 [0,98; 1,55]	>0,05	-	
Odsetek pacjentów z poprawą w ocenie sprawności funkcjonalnej kończyny górnej o ≥1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali FAT (populacja FAS)							
4 tydzień	[16]	17/94 (18,0)	24/95 (25,0)	0,72 [0,41; 1,23]	>0,05	-	
Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha (populacja FAS)							
Zginacze nadgarstka	4 tydzień	[16]	68/87 (78,2)	63/89 (70,1)	1,10 [0,93; 1,32]	>0,05	-
	12 tydzień		43/87 (49,4)	46/89 (51,7)	0,96 [0,71; 1,23]	>0,05	-

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana 20U/mln n/N (%)	Grupa kontrolna 50U/ml n /N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
	12-20 tydzień				1,28]		
	12-20 tydzień		31/69 (44,9)	28/67 (41,8)	1,08 [0,73; 1,59]	>0,05	-
Zginacze palców	4 tydzień		57/78 (73,1)	48/81 (59,3)	1,23 [0,99; 1,56]	>0,05	-
	12 tydzień		35/78 (44,9)	35/81 (43,2)	1,04 [0,73; 1,48]	>0,05	-
	12-20 tydzień		17/62 (27,4)	20/60 (33,3)	0,82 [0,48; 1,40]	>0,05	-
Zginacze kciuka	4 tydzień		29/35 (82,9)	19/32 (59,4)	1,40 [1,03; 2,01]	<0,05	5 [3; 58]
	12 tydzień		21/35 (60,0)	13/32 (40,6)	1,48 [0,91; 2,49]	>0,05	-
	12-20 tydzień		18/30 (60,0)	9/23 (39,1)	1,53 [0,88; 2,86]	>0,05	-
Zginacze łokcia	4 tydzień		47/75 (62,7)	50/81 (61,7)	1,02 [0,79; 1,30]	>0,05	-
	12 tydzień		37/75 (49,3)	40/81 (49,4)	1,00 [0,72; 1,37]	>0,05	-
	12-20 tydzień		30/59 (50,8)	21/62 (33,9)	1,50 [0,99; 2,32]	>0,05	-
Nawracacze przedramienia	4 tydzień		32/42 (76,2)	30/46 (65,2)	1,17 [0,89; 1,56]	>0,05	-
	12 tydzień		28/42 (66,7)	22/46 (47,8)	1,39 [0,97; 2,05]	>0,05	-
	12-20 tydzień		18/34 (52,9)	16/36 (44,4)	1,19 [0,73; 1,95]	>0,05	-
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej we wskaźniku Barthel'a (oceniającym wykonywanie czynności życia codziennego) w 4 tygodniu od iniekcji (populacja FAS)							
Jedzenie		[16]	7/94 (7,4)	5/95 (5,3)	1,19 [0,73; 1,95]	>0,05	-
Czesanie			5/94 (5,3)	6/95 (6,3)	0,84 [0,28; 2,52]	>0,05	-
Korzystanie z toalety			7/94 (7,4)	6/95 (6,3)	1,18 [0,43; 3,24]	>0,05	-
Kąpiel			1/94 (1,1)	7/95 (7,4)	0,14 [0,02; 0,87]	>0,05	-
Ubieranie			9/94 (9,6)	6/95 (6,3)	1,52 [0,58; 3,96]	>0,05	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy odsetek pacjentów, raportujących redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha w grupie zginaczy kciuka w 4 tygodniu od iniekcji BTX-A (populacja FAS) oraz wyższy odsetek chorych raportujących redukcję stopnia niesprawności względem wartości początkowej mierzoną w skali DAS w zakresie ubierania w 4 tygodniu od iniekcji (populacja PP), w grupie leczonej toksyną botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin®) podawaną w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem 50 jednostek/ml. **Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego**

o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha w 4 tygodniu od iniekcji wynosił dla zginaczy: nadgarstka, palców, kciuka, łokcia i nawracaczy przedramienia odpowiednio: 70-78%; 60-73%; 60-83%; 62-63% oraz 65-76%, bez względu na zastosowane rozcieńczenie BTX-A (populacja FAS). Autorzy publikacji referencyjnej podali, iż po 12 tygodniach terapii od 44% do 56,8% pacjentów nadal raportowało odpowiedź na leczenie we wszystkich leczonych grupach mięśni [15].

Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) podawanej w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem 50 jednostek/ml w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS w założonym celu terapeutycznym w 4, 12 i 12-20 tygodniu od iniekcji (w populacji PP i FAS),
- odsetka pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w zakresie położenia kończyny w 4 tygodniu od iniekcji (populacja PP),
- odsetka pacjentów z poprawą o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, przeprowadzaną w skali FAT w 4 tygodniu od iniekcji (populacja FAS),
- odsetka pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha w grupie zginaczy nadgarstka, palców, łokcia i nawracaczy przedramienia w 12 i 12-20 tygodniu od iniekcji oraz w 12 i 12-20 tygodniu od iniekcji w grupie zginaczy kciuka (w populacji FAS),
- odsetka pacjentów z poprawą o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej we wskaźniku Barthel'a, w 4 tygodniu od iniekcji w odniesieniu do stopnia sprawności w zakresie takich czynności jak: jedzenie, czesanie, korzystanie z toalety, kąpiel i ubieranie się (w populacji FAS).

Obliczone parametry NNT wskazują, w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej zastosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml zamiast 50 jednostek/ml u:

- 4 pacjentów wiąże się z uzyskaniem redukcji stopnia niesprawności względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS w zakresie ubierania u jednego pacjenta, w okresie 4 tygodni od iniekcji,
- 5 pacjentów wiąże się z redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha w grupie zginaczy kciuka u jednego pacjenta, w okresie 4 tygodni od iniekcji.

Przeprowadzona przez Autorów badania referencyjnego analiza statystyczna wykazała, iż toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) podawana w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml wykazuje nie mniejszą

skuteczność kliniczną względem zastosowania rozcieńczenia 50 jednostek/ml w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących redukcję stopnia niesprawności mierzoną w skali DAS w 4 tygodniu terapii względem wartości początkowej zarówno w populacji PP jak i populacji FAS. W populacji PP w 12 tygodniu terapii redukcję w zakresie oceny stopnia niesprawności pacjentów, mierzoną w skali DAS raportowało nadal 43,6% chorych z populacji ogólnej. W 4 tygodniu od rozpoczęcia badania wyniki całkowitej oceny skuteczności zastosowanej terapii zostały wysoko ocenione zarówno przez pacjentów (80,2%), jak i badaczy (89,0%). Różnice w ocenie tego parametru końcowego pomiędzy analizowanymi grupami były bardzo niewielkie (w referencji nie podano wyników liczbowych) [15].

Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawanej w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem rozcieńczenia 50 jednostek/ml w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej; badanie Barnes i wsp.2010; populacja FAS.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 20U/mln średnia±SD N=97	Grupa kontrolna 50U/ml średnia±SD N=95	MD*	Wartość p*
Zmiana względem wartości początkowej w zakresie ruchu pasywnego PROM w 4 tygodniu od iniekcji					
Wyprost nadgarstka	[16]	14,8±3,31	15,7±3,47	-0,90 [-1,86; 0,06]	>0,05
Wyprost łokcia		8,0±3,37	5,8±3,42	2,20 [1,24; 3,16]	<0,05
Maksymalny wyprost nadgarstka		-1,2±2,34	5,2±2,45	-6,40 [-7,08; -5,72]	<0,05
Maksymalny wyprost łokcia		0,1±2,60	2,7±2,60	-2,60 [-3,34; -1,86]	<0,05
Ocena efektów terapii przez badaczy przeprowadzana w skali GATR w 4 tygodniu od iniekcji		1,66±0,106	1,59±0,106	0,07 [0,04; 1,00]	>0,05
Ocena efektów terapii przez pacjentów przeprowadzana w skali GATR w 4 tygodniu od iniekcji		1,41±0,121	1,48±0,121	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,05

Przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie ($p<0,05$) przewagę toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) podawaną w rozcieńczeniu 50 jednostek/ml względem rozcieńczenia wynoszącego 20 jednostek/ml w zakresie maksymalnego wyprostów nadgarstka, maksymalnego wyprostów łokcia oraz oceny efektów terapii przez pacjentów przeprowadzanej w skali GATR. Produkt leczniczy Xeomin® stosowany w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml okazał się istotnie statystycznie ($p<0,05$) lepszy od rozcieńczenia 50 jednostek/ml w odniesieniu do wyprostów łokcia. Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie oceny efektów terapii przez badaczy mierzonych w skali GATR.

5.6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ [PORÓWNANIE RÓŻNYCH ROZCIEŃCZEŃ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®)]

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawanej w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem rozcieńczenia 50 jednostek/ml w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej; badanie Barnes i wsp. 2010.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 20U/ml n/N (%)	Grupa kontrolna 50U/ml n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Działania niepożądane mające związek z zastosowanym leczeniem (ogółem)	[15]	8/96 (8,3)	10/96 (10,4)	0,80 [0,34; 1,89]	>0,05	-
Poważne działania niepożądane (ogółem)	[16]	6/96 (6,25)	6/96 (6,25)	1,00 [0,35; 2,85]	>0,05	-
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem						
Ogółem	[16]	15/96 (15,63)	17/96 (17,71)	0,88 [0,47; 1,65]	>0,05	-
Biegunka		2/96 (2,08)	1/96 (1,04)	2,00 [0,27; 15,13]	>0,05	-
Nudności		0/96 (0,00)	4/96 (4,17)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,95]	<0,05	24 [10; 457]
Krwiak w miejscu podania		0/96 (0,00)	4/96 (4,17)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,95]	<0,05	24 [10; 457]
Ból w miejscu podania		2/96 (2,08)	0/96 (0,00)	Peto OR=7,47 [0,46; 120,26]	>0,05	-
Ból		0/96 (0,00)	2/96 (2,08)	Peto OR=0,13 [0,008; 2,16]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli		0/96 (0,00)	2/96 (2,08)	Peto OR=0,13 [0,008; 2,16]	>0,05	-
Infekcje dróg moczowych		1/96 (1,04)	2/96 (2,08)	0,50 [0,07; 3,76]	>0,05	-
Upadek		0/96 (0,00)	2/96 (2,08)	Peto OR=0,13 [0,008; 2,16]	>0,05	-
Kontuzje kończyn		0/96 (0,00)	2/96 (2,08)	Peto OR=0,13 [0,008; 2,16]	>0,05	-
Oslabienie mięśni		3/96 (3,13)	0/96 (0,00)	Peto OR=7,55 [0,78; 73,43]	>0,05	-
Ból kończyn		1/96 (1,04)	2/96 (2,08)	0,50 [0,07; 3,76]	>0,05	-
Napady padaczkowe		3/96 (3,13)	1/96 (1,04)	3,00 [0,44; 20,76]	>0,05	-
Ból głowy		2/96 (2,08)	0/96 (0,00)	Peto OR=7,47 [0,46; 120,26]	>0,05	-
Kaszel		2/96 (2,08)	0/96 (0,00)	Peto OR=7,47 [0,46; 120,26]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana 20U/ml n/N (%)	Grupa kontrolna 50U/ml n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Krwiaki		0/96 (0,00)	2/96 (2,08)	Peto OR=0,13 [0,008; 2,16]	>0,05	-

Wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia nudności i krwiaków w miejscu podania w wyniku podania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem rozcieńczenia 50 jednostek/ml. W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych raportowanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem, jak również działań niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem) i poważnych działań niepożądanych (ogółem) nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowanymi rozcieńczeniami toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®).

Obliczone parametry NNT wskazują, w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej zastosowanie toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml zamiast 50 jednostek/ml u:

- 24 pacjentów wiąże się z uniknięciem ryzyka wystąpienia nudności u jednego dodatkowego pacjenta, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni od iniekcji,
- 24 pacjentów wiąże się z uniknięciem ryzyka wystąpienia krwaka w miejscu podania u jednego dodatkowego pacjenta, w okresie obserwacji wynoszącym do 20 tygodni od iniekcji.

Autorzy publikacji referencyjnej podali, iż działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 73 (38%) chorych. Do działań niepożądanych występujących z częstotliwością $\geq 2\%$ należały: padaczka (3,1%), nudności (2,1%) oraz krwiaki w miejscu podania (2,1%). Wszyscy pacjenci, u których wystąpił epizod padaczkowy chorowali wcześniej na epilepsję, żaden z tych incydentów nie był związany z leczeniem. Większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. U 4 (2,1%) chorych obserwowano pięć poważnych działań niepożądanych (zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie w miejscu implantacji po osteosyntezie, biegunka, ból stawów i ból oka), żadne z nich nie zostało określone jako związane z zastosowanym leczeniem. U 18 (9,4%) pacjentów wykazano zależność pomiędzy leczeniem toksyną botulinową typu A, a występowaniem działań niepożądanych. Do działań niepożądanych związanych z leczeniem i występujących u $\geq 2\%$ chorych należały: krwiaki w miejscu podania (2,1%), ból w miejscu podania (1,0%), słabość mięśni (1,6%), nudności (1,0%) oraz krwiaki (1,0%). U 12 chorych raportowano poważne działania niepożądane, żadne z nich nie było związane z zastosowanym leczeniem, jeden pacjent został wycofany z badania z powodu zgłaszanych działań niepożądanych. Podczas terapii nie zanotowano zgonów, a także nie obserwowano zaburzeń w parametrach laboratoryjnych czy

neurologicznych. Pacjent otrzymujący zawyżoną dawkę leku (495 jednostek) nie raportował działań niepożądanych związanych z leczeniem, natomiast u chorego leczonego dawką 440 jednostek obserwowano zmęczenie i nudności występujące w stopniu łagodnie nasilonym i zakwalifikowane jako związane z leczeniem. Objawy te ustąpiły po 3 dniach od wystąpienia [15].

5.7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (DYSPORT®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI

W związku z brakiem możliwości porównania pośredniego produktów leczniczych Xeomin® vs Dysport® w zakresie skuteczności klinicznej, zdecydowano o przedstawieniu wyników dotyczących skuteczności klinicznej produktu leczniczego Dysport® w porównaniu do placebo, na podstawie odnalezionych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Xeomin® vs Dysport®). Takie podejście zgodne jest z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 [242]. Badania te opisane zostały w rozdziale 5.3: badania: Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36]; Hesse i wsp. 1998 [37]; Kong i wsp. 2007 [38]; Marco i wsp. 2007 [39]; McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46].

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej produktu leczniczego Dysport® w porównaniu z placebo. Zdecydowano o nieprzedstawianiu w tabeli wyników podanych w postaci mediany i zakresu ćwiartkowego, ze względu na fakt, iż przedstawionych w ten sposób wyników nie można było uwzględnić w analizie statystycznej. Wyniki podane w postaci mediany i zakresu ćwiartkowego raportowano w badaniach: Kong i wsp. 2007 [38] (ocena napięcia mięśniowego mierzona w skali ASH, ocena natężenia bólu mierzona w skali VAS oraz ocena pasywnego zakresu ruchów ramienia), Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36] (ocena napięcia mięśniowego mierzona w skali MAS, ocena stopnia niesprawności pacjentów, ocena obciążenia opiekunów, ocena natężenia bólu, zakres ruchów) i Yelnik i wsp. 2007 [45] (ocena natężenia bólu i ocena pasywnego zakresu ruchów ramienia). W badaniu Rosales i wsp. 2012 [46] nie podano wyników dla oceny skuteczności odrębnie dla porównywanych grup (BTX-A vs placebo), co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej przez Autorów Analizy Klinicznej (w związku z powyższym wyniki te nie zostały uwzględnione w tabeli).

Zdecydowano o połączeniu wyników raportowanych dla produktu leczniczego Dysport® podawanego w różnych dawkach (zgodnych z zalecanymi w ChPL Dysport® - do 1000 jednostek) [239]. Niewielkie liczebności pacjentów otrzymujących lek w różnych dawkach stanowiłyby znaczące ograniczenie

wnioskowania statystycznego z przeprowadzonych porównań uwzględniających poszczególne dawki produktu leczniczego Dysport®.

Tabela 29. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; McCrory i wsp. 2009 [40]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Dysport® n (%)	Grupa kontrolna placebo n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	
Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥1 względem wartości początkowej, mierzoną w skali MAS w jakimkolwiek stawie ^						
4 tydzień	[32]	40/44 (90,9)	13/19 (68,4)	meta-analiza 1,40 [1,11; 1,76]	<0,05	
4 tydzień	[33]	22/27 (81,5)	22/32 (68,75)			
4 tydzień	[45]	7/10 (70,0)	1/10 (10,0)			
8 tydzień	[44]	35/35 (100)	13/15 (86,7)	1,17 [0,99; 1,59]	>0,05	
Ocena ruchu aktywnego (AROM) i pasywnego (PROM) – odsetek pacjentów z poprawą o ≥1 względem wartości początkowej w 4 tygodniu – mięśnie palców#						
Ruch aktywny	[33]	11/27 (40,7)	11/32 (34,4)	meta-analiza 1,33 [0,82; 2,18]	>0,05	
	[32]	21/44 (47,7)	6/19 (31,6)			
Ruch pasywny	[33]	9/27 (33,3)	8/32 (25,0)	meta-analiza 1,08 [0,61; 1,91]	>0,05	
	[32]	12/44 (27,3)	6/19 (31,6)			
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję stopnia niesprawności w 4 tygodniu względem wartości początkowej##						
Brak lub niewielkie trudności w:	myciu dłoni	[33]	6/27 (22,2)	4/32 (12,5)	meta-analiza 1,14 [0,48; 2,68]	>0,05
		[32]	4/44 (9,1)	3/19 (13,3)		
	obcinaniu paznokci	[33]	2/27 (7,4)	0/32 (0,0%)	meta-analiza 0,86 [0,30; 2,42]	>0,05
		[32]	4/44 (9,1)	4/19 (23,1)		
	wkładaniu kończyny górnej do rękawa	[33]	3/27 (11,1)	4/32 (12,5)	meta-analiza 1,69 [0,50; 5,65]	>0,05
		[32]	6/44 (13,6)	0/19 (0,1)		
Ocena całkowitych efektów terapii						
Odsetek pacjentów raportujących poprawę w ocenie całkowitych efektów terapii w 12-16 tygodniu^^	ocena pacjentów	[33]	24/27 (92,3)	16/32 (50)	meta-analiza 1,77 [1,32; 2,38]	<0,05
		[40]	32/53 (60)	13/38 (34)		
	ocena badaczy	[33]	23/27 (88,4)	16/32 (50)	meta-analiza 1,75 [1,29; 2,38]	<0,05
		[40]	31/53 (58)	12/38 (32)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. ^zsumowano wyniki raportowane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Dysport® w dawkach: 500 i 1000 jednostek, u których nastąpiła redukcja o 1, 2, 3 lub 4 punkty w skali MAS. # zsumowano wyniki dla pacjentów otrzymujących Dysport® w dawkach: 500 i 1000 jednostek, u których raportowano redukcję o 1, 2 lub 3 punkty. ## obliczono jako różnicę względem wartości początkowej podanej w referencji, zsumowano wyniki dla dawki 500 i 1000 jednostek. ^^w badaniu McCrory raportowano odsetek pacjentów raportujących korzyść z terapii w 12 tygodniu, w badaniu Bakheit i wsp. 2001 odsetek pacjentów raportujących znaczącą lub pewną poprawę w 16 tygodniu.

Wyniki przeprowadzonych meta-analiz wykazały heterogeniczność wyników ($p > 0,1$ w teście Chi^2) jedynie dla porównań dotyczących odsetka pacjentów raportujących poprawę w ocenie całkowitych efektów terapii. Wykazano, że w wyniku zastosowania produktu leczniczego Dysport® u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższego odsetka pacjentów nastąpiła redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w jakimkolwiek stawie, oceniana w zmodyfikowanej skali Ashwortha w 4 tygodniu od iniekcji w porównaniu do zastosowania placebo (meta-analiza wyników badań Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Yelnik i wsp. 2007 [45]). Wykazano również istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę produktu leczniczego Dysport® nad placebo w odniesieniu do oceny całkowitych efektów terapii (ang. *Global Assessment of Benefit*; GAB) dokonywanej przez pacjentów i badaczy w 12-16 tygodniu od iniekcji BTX-A (meta-analiza wyników badań Bakheit i wsp. 2001 [33] oraz McCrory i wsp. 2009 [40]).

Przeprowadzone analizy nie wykazały natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy produktem leczniczym Dysport® i placebo w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzonej w skali MAS w jakimkolwiek stawie w 8 tygodniu od iniekcji BTX-A,
- odsetka pacjentów z poprawą o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w ocenie ruchu aktywnego (AROM) w grupie mięśni palców w 4 tygodniu od iniekcji BTX-A,
- odsetka pacjentów z poprawą o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w ocenie ruchu pasywnego (PROM) w grupie mięśni palców w 4 tygodniu od iniekcji BTX-A,
- odsetka pacjentów, u których raportowano poprawę w 4 tygodniu względem wartości początkowej w odniesieniu do braku trudności lub niewielkich trudności w myciu dłoni, obcinaniu paznokci oraz wkładaniu kończyny górnej do rękawa [32], [33], [40], [44].

Również w odniesieniu do wyników przedstawionych w postaci zmiennych ciągłych zdecydowano o połączeniu wyników raportowanych dla produktu leczniczego Dysport® podawanego w różnych dawkach (zgodnych z zalecanymi w ChPL Dysport® - do 1000 jednostek) [239]. Zastosowano meta-analizę wyników dla danych ciągłych oceniających produkt leczniczy Dysport®, co stanowi pewne ograniczenie, gdyż wyniki raportowane dla tego samego badania uwzględniające różne dawki leku traktowane były jako wyniki odrębnych badań.

Tabela 30. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Hesse i wsp. 1998 [37]; Marco i wsp. 2007 [39]; McCrory i wsp. 2009 [40]; Suputtitada i wsp. 2005 [44].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Dysport® średnia±SD	Grupa kontrolna placebo średnia±SD	WMD/MD*	Wartość p*
Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali MAS						
Mięśnie łokcia, 16 tydzień#	500 U	[32]	-16,2 ± 13,1 N=22	-3,2 ± 13,5 N=19	meta-analiza -8,31 [-16,11; -0,52]	<0,05
	1000 U	[32]	-15,0 ± 13,1 N=22	-3,2 ± 13,5 N=19		
	1000 U	[33]	-10,4 ± 11,8 N=27	-8,6 ± 7,6 N=32		
Mięśnie nadgarstka, 16 tydzień#	500 U	[32]	-17,1 ± 15,5 N=22	-6,3 ± 15,7 N=19	meta-analiza -11,52 [-15,95; -7,08]	<0,05
	1000 U	[32]	-20,7 ± 15,5 N=22	-6,3 ± 15,7 N=19		
	1000 U	[33]	-19,8 ± 12,9 N=27	-9,1 ± 9,5 N=32		
Mięśnie palców, 16 tydzień#	500 U	[32]	-11,8 ± 15,5 N=22	-6,3 ± 15,7 N=19	meta-analiza -7,24 [-12,11; -2,37]	<0,05
	1000 U	[32]	-16,3 ± 15,5 N=22	-6,3 ± 15,7 N=19		
	1000 U	[33]	-16,6 ± 15,0 N=27	-9,9 ± 11,9 N=32		
Wszystkie analizowane grupy mięśni, 20 tydzień		[40]	-1,8 ± 1,6 N=54	-0,2 ± 1,2 N=42	MD=-1,60 [-2,18; -1,02]	<0,05
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni łokcia^						
Ocena napięcia mięśniowego w 6 tygodniu od iniekcji	+ elektrostymulacja	[37]	2,33 ± 0,52 N=6	2,50 ± 0,84 N=6	MD=-0,17 [-0,96; 0,62]	>0,05
	bez elektrostymulacji		2,67 ± 1,21 N=6	2,83 ± 0,75 N=6	MD=-0,16 [-1,30; 0,98]	>0,05
Ocena napięcia mięśniowego w 12 tygodniu od iniekcji	+ elektrostymulacja		2,50 ± 0,84 N=6	2,50 ± 0,84 N=6	MD=0,00 [-0,95; 0,95]	>0,05
	bez elektrostymulacji		3,00 ± 1,27 N=6	2,83 ± 0,75 N=6	MD=0,17 [-1,01; 1,35]	>0,05
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni nadgarstka^						
Ocena napięcia mięśniowego w 6 tygodniu od iniekcji	+ elektrostymulacja	[37]	1,83 ± 0,75 N=6	3,00 ± 1,27 N=6	MD=-1,17 [-2,35; 0,01]	>0,05
	bez elektrostymulacji		2,83 ± 0,75 N=6	2,50 ± 0,55 N=6	MD=0,33 [-0,41; 1,07]	>0,05
Ocena napięcia mięśniowego w 12 tygodniu od iniekcji	+ elektrostymulacja		2,33 ± 0,52 N=6	3,17 ± 0,98 N=6	MD=-0,84 [-1,73; 0,05]	>0,05
	bez elektrostymulacji		3,00 ± 0,89 N=6	2,67 ± 0,82 N=6	MD=0,33 [-0,64; 1,30]	>0,05
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni palców^						
Ocena napięcia mięśniowego w 6 tygodniu od iniekcji	+ elektrostymulacja	[37]	2,17 ± 0,41 N=6	3,50 ± 1,38 N=6	MD=-1,33 [-2,48; -0,18]	<0,05
	bez elektrostymulacji		3,50 ± 1,38 N=6	3,67 ± 0,82 N=6	MD=-0,17 [-1,45; 1,11]	>0,05

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Dysport® średnia±SD	Grupa kontrolna placebo średnia±SD	WMD/MD*	Wartość p*
Ocena napięcia mięśniowego w 12 tygodniu od iniekcji	+ elektrostymulacja		2,50 ± 0,55 N=6	3,67 ± 1,21 N=6	MD=-1,17 [-2,23; -0,11]	<0,05
	bez elektrostymulacji		3,67 ± 1,21 N=6	4,00 ± 0,63 N=6	MD=-0,33 [-1,42; 0,76]	>0,05
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni ramienia						
Ocena napięcia mięśniowego w 4 tygodniu		[39]	2,9 ± 1,0 N=14	3,1 ± 0,8 N=15	MD=-0,20 [-0,86; 0,46]	>0,05
Ocena napięcia mięśniowego w 12 tygodniu			2,9 ± 1,0 N=14	3,2 ± 0,9 N=15	MD=-0,30 [-0,99; 0,39]	>0,05
Ocena napięcia mięśniowego w 6 miesiącu			2,9 ± 1,2 N=14	3,2 ± 0,9 N=15	MD=-0,30 [-1,07; 0,47]	>0,05
Zmiana w zakresie ruchu aktywnego (AROM) w 4 tygodniu względem wartości początkowej						
Mięśnie łokcia	500 U	[32]	10,1 ± 41,4 N=22	9,4 ± 25,5 N=19	meta-analiza -7,02 [-18,47; 4,44]	>0,05
	1000 U		-1,0 ± 18,1 N=22	9,4 ± 25,5 N=19		
	1000 U	[33] &&	-3,2 ± 5,2	1,4 ± 4,5	-	-
Mięśnie nadgarstka	500 U	[32]	-6,3 ± 35,8 N=22	1,4 ± 17,2 N=19	meta-analiza -0,06 [-7,91; 7,79]	>0,05
	1000 U		0,1 ± 25,3 N=22	1,4 ± 17,2 N=19		
	1000 U	[33]	14,6 ± 22,3 N=27	9,7 ± 24,9 N=32		
Zmiana w zakresie ruchu pasywnego (PROM) w 4 tygodniu względem wartości początkowej						
Mięśnie łokcia	500 U	[32]	11,4 ± 16,8 N=22	8,2 ± 27,8 N=19	meta-analiza 2,83 [-4,78; 10,44]	>0,05
	1000 U		0,9 ± 26,2 N=22	8,2 ± 27,8 N=19		
	1000 U	[33]	10,3 ± 19,7 N=27	3,5 ± 22,1 N=32		
Mięśnie nadgarstka	500 U	[32]	16,5 ± 13,0 N=22	5,3 ± 36,7 N=19	meta-analiza 9,47 [1,28; 17,67]	<0,05
	1000 U		16,7 ± 26,4 N=22	5,3 ± 36,7 N=19		
	1000 U	[33]	25,7 ± 19,7 N=27	17,4 ± 21,5 N=32		
Zmiana w teście aktywnego zakresu ruchów (ARAT) względem wartości początkowej						
8 tydzień	350 U	[44]	13,93 ± 8,60 N=15	7,87 ± 7,42 N=15	meta-analiza 0,73 [-14,04; 15,51]	>0,05
	500 U		17,13 ± 10,01 N=15	7,87 ± 7,42 N=15		
	1000 U		-4,8 ± 1,3 N=5	7,87 ± 7,42 N=15		
24 tydzień	350 U		16,47 ± 9,86 N=15	9,53 ± 8,00 N=15	meta-analiza 1,19 [-14,43; 16,81]	>0,05
	500 U		19,53 ± 9,61 N=15	9,53 ± 8,00 N=15		
	1000 U		-3,40 ± 1,34 N=5	9,53 ± 8,00 N=15		
Zmiana stopnia niesprawności						
Zmiana stopnia niesprawności w		[40]	-0,3 ± 0,5	-0,3 ± 0,7	MD=0,00 [-0,24;	>0,05

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Dysport® średnia±SD	Grupa kontrolna placebo średnia±SD	WMD/MD*	Wartość p*
20 tygodniu terapii względem wartości początkowej (oceniana w skali PDS)			N=54	N=42	0,24]	
Zmiana w zakresie wskaźnika Barthel'a w 4 tygodniu względem wartości początkowej	500 U	[32]	0,1 ± 1,4 N=22	0,7 ± 1,2 N=19	meta-analiza -0,60 [-1,26; 0,06]	>0,05
	1000 U		0,1 ± 2,5 N=22	0,7 ± 1,2 N=19		
Zmiana w zakresie wskaźnika Barthel'a w 8 tygodniu względem wartości początkowej	350 U	[44]	9,67 ± 7,43 N=15	2,67 ± 2,58 N=15	meta-analiza 7,95 [-6,77; 22,66]	>0,05
	500 U		23,33 ± 6,99 N=15	2,67 ± 2,58 N=15		
	1000 U		-1,00 ± 2,24 N=5	2,67 ± 2,58 N=15		
Zmiana w zakresie wskaźnika Barthel'a w 24 tygodniu względem wartości początkowej	350 U	[44]	17,33 ± 13,21 N=15	3,33 ± 2,44 N=15	meta-analiza 12,31 [-11,60; 36,22]	>0,05
	500 U		31,67 ± 6,45 N=15	3,33 ± 2,44 N=15		
	1000 U		-2,00 ± 2,74 N=5	3,33 ± 2,44 N=15		
Zmiana natężenia bólu						
Zmiana względem wartości początkowej w 4-stopniowej skali	500 U	[32]	-1,4 ± 1,7 N=22	-1,3 ± 2,7 N=19	meta-analiza 1,05 [-1,21; 3,30]	>0,05
	1000 U		0,9 ± 1,8 N=22	-1,3 ± 2,7 N=19		
Zmiana w 20 tygodniu terapii względem wartości początkowej (oceniana w skali VAS)		[40]	-10,8 ± 42,0 N=54	-0,7 ± 39,1 N=42	MD=-10,1 [-26,54; 6,34]	>0,05
Zmiana w 8 tygodniu względem wartości początkowej (oceniana w skali VAS)	350 U	[44]	5,27 ± 3,06 N=15	0,87 ± 0,64 N=15	meta-analiza 6,66 [4,44; 8,88]	<0,05
	500 U		7,93 ± 2,73 N=15	0,87 ± 0,64 N=15		
	1000 U		9,20 ± 1,10 N=5	0,87 ± 0,64 N=15		
Zmiana w 24 tygodniu względem wartości początkowej (oceniana w skali VAS)	350 U	[44]	5,27 ± 3,06 N=15	1,27 ± 0,88 N=15	meta-analiza 6,38 [3,91; 8,85]	<0,05
	500 U		7,86 ± 2,68 N=15	1,27 ± 0,88 N=15		
	1000 U		9,60 ± 0,89 N=5	1,27 ± 0,88 N=15		
Ocena natężenia bólu w skali VAS						
Ocena natężenia bólu w 4 tygodniu		[39]	38,7 ± 27,0 N=14	60,1 ± 22,1 N=15	MD=-21,40 [-39,30; -3,50]	<0,05
Ocena natężenia bólu w 12 tygodniu			35,4 ± 25,3 N=14	56,7 ± 23,4 N=15	MD=-21,30 [-39,02; -3,58]	<0,05
Ocena natężenia bólu w 6 miesiącu			30,1 ± 26,9	48,3 ± 29,4	MD=-18,20 [-38,76;]	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Dysport® średnia±SD	Grupa kontrolna placebo średnia±SD	WMD/MD*	Wartość p*
		N=14	N=15	2,36]	
Ocena innych punktów końcowych					
Zmiana w ocenie obciążenia opiekunów mierzonej w skali CBS w 20 tygodniu terapii względem wartości początkowej	[40][43]	-0,4 ± 1,1 N=54	-0,4 ± 1,0 N=42	MD=0,00 [-0,43; 0,43]	>0,05
Zmiana w ocenie realizacji celów zastosowanej terapii mierzonej w skali GAS w 20 tygodniu terapii względem wartości początkowej	[40]	7,0 ± 8,9 N=54	1,8 ± 8,5 N=42	MD=5,20 [1,68; 8,72]	<0,05
Zmiana oceny jakości życia mierzona w skali AQoL w 20 tygodniu terapii względem wartości początkowej	[40]	0,03 ± 0,15 N=54	0,06 ± 0,13 N=42	MD=-0,03 [-0,08; 0,02]	>0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów Analizy Klinicznej. # zmianę obliczono metodą pola pod krzywą (AUC - ang. *Area Under Curve*). && w referencji nie podano liczebności pacjentów w grupach (dane raportowano tylko dla jednego ośrodka biorącego udział w badaniu), co uniemożliwiło ocenę statystyczną różnicy pomiędzy grupami. AQoL – ang. *Assessment of Quality of Life*, ARAT - ang. *Action Research Arm Test*, GAS - ang. *Goal Attainment Scaling*, CBS - ang. *Caregiver Burden Scale*, VAS - ang. *Visual Analogue Scale*, PDS - ang. *Patient Disability Scale*, AROM - ang. *Active Range of Motion*, PROM - ang. *Passive Range of Motion*, ^ zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej wyróżniono grupy poddane lub niepoddane dodatkowo elektrostymulacji.

Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®) względem placebo w zakresie:

- redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej ocenianej w skali MAS w 16-20 tygodniu od iniekcji, w grupie mięśni łokcia, nadgarstka i palców (wyniki meta-analizy), jak również w ocenie wszystkich analizowanych grup mięśni,
- oceny napięcia mięśniowego mierzonej w skali MAS w 6 i 12 tygodni od iniekcji w grupie mięśni palców (w grupach otrzymujących jednocześnie elektrostymulację),
- zwiększenia zakresu ruchu pasywnego (PROM) w 4 tygodniu względem wartości początkowej w grupie mięśni nadgarstka (wyniki meta-analizy),
- zmniejszenia natężenia bólu względem wartości początkowej ocenianego w skali VAS w 8 i 24 tygodniu od iniekcji względem wartości początkowej (wyniki meta-analizy),
- oceny nasilenia bólu mierzonej w skali VAS w 4 i 12 tygodniu od iniekcji,
- poprawy oceny realizacji celów zastosowanej terapii mierzonej w skali GAS w 20 tygodniu terapii względem wartości początkowej.

W odniesieniu do następujących punktów końcowych nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Dysport® względem placebo w zakresie:

- oceny napięcia mięśniowego mierzonego w skali MAS w grupie mięśni łokcia i nadgarstka w 6 i 12 tygodniu od iniekcji,
- oceny napięcia mięśniowego mierzonego w skali MAS w grupie mięśni palców w 6 i 12 tygodniu od iniekcji w grupach nie otrzymujących jednoczesnej elektrostymulacji,

- oceny napięcia mięśniowego mierzonego w skali MAS w grupie mięśni ramienia w 4 i 12 tygodniu oraz 6 miesiącu od iniekcji,
- zwiększenia zakresu ruchu aktywnego (AROM) w 4 tygodniu od iniekcji względem wartości początkowej w grupie mięśni łokcia i nadgarstka (wyniki meta-analizy),
- zwiększenia zakresu ruchu pasywnego (PROM) w 4 tygodniu od iniekcji względem wartości początkowej w grupie mięśni łokcia (wyniki meta-analizy),
- poprawy w teście aktywnego zakresu ruchów względem wartości początkowej w 8 i 24 tygodniu od iniekcji (wyniki meta-analizy),
- redukcji stopnia niesprawności w skali PDS w 20 tygodniu terapii od iniekcji względem wartości początkowej,
- poprawy w zakresie wskaźnika Barthel'a oceniającego czynności życia codziennego w 8 i 24 tygodniu od iniekcji względem wartości początkowej (wyniki meta-analizy),
- zmniejszenia natężenia bólu względem wartości początkowej ocenianej w 4-stopniowej skali (wyniki meta-analizy),
- zmniejszenia natężenia bólu ocenianego w skali VAS w 20 tygodniu terapii względem wartości początkowej,
- oceny natężenia bólu mierzonej w skali VAS w 6 miesiącu od iniekcji,
- zmniejszenia oceny obciążenia opiekunów mierzonej w skali CBS w 20 tygodniu terapii względem wartości początkowej,
- poprawy oceny jakości życia mierzonej w skali AQoL w 20 tygodniu terapii względem wartości początkowej.

Należy podkreślić, iż liczebność populacji pacjentów uwzględnionych w poszczególnych porównaniach była niewielka, co mogło wpłynąć na brak wykazania istotności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.8. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI U DOROSŁYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w porównaniu do placebo – badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], którego randomizowana faza opisana została w rozdziale 5.1. Otwarta,

nierandomizowana, przedłużona faza badania Karnovsky i wsp. 2009 - Karnovsky i wsp. 2011 opisana została w 4 referencjach (1 publikacja pełnotekstowa [10], 3 abstrakty konferencyjne [9], [11]-[12]). W niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej opisującej pierwotne wyniki otwartej fazy badania Karnovsky i wsp. 2011 [10]. Wyniki opisane w abstraktach konferencyjnych [9], [11]-[12] pokrywały się z wynikami zaprezentowanymi w referencji pełnotekstowej [10].

Okres obserwacji w przedłużonej, otwartej fazie badania Karnovsky i wsp. 2011 wynosił do 89 tygodni (podczas tego okresu obserwacji pacjenci otrzymali do 6 iniekcji BTX-A) [10]. Spośród 145 pacjentów włączonych do otwartej fazy badania Karnovsky i wsp. 2011, 111 chorych (76,6%) otrzymało co najmniej 3 iniekcje (sesje) BTX-A, natomiast 72 (49,7%) chorych otrzymało co najmniej 4 iniekcje (sesje) toksyny botulinowej typu A.

Tabela 31. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Karnovsky i wsp. 2011 [9], [10]-[12].

Punkt końcowy
Skuteczność kliniczna
Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha dla zginaczy nadgarstka, palców, kciuka, łokcia oraz nawracaczy przedramienia
Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności pacjentów o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w założonym celu terapeutycznym
Całkowita ocena efektów zastosowanej terapii w 4-stopniowej skali (wartość 1 – ocena bardzo dobra, wartość 4 – ocena słaba), była przeprowadzona przez badaczy, pacjentów i opiekunów podczas ostatniej wizyty
Długość trwania odpowiedzi na leczenie (czas pomiędzy dwoma sesjami iniekcji wobec pacjentów, którzy doświadczyli efektu terapeutycznego zastosowanego leczenia)
Profil bezpieczeństwa (oceniany zgodnie z klasyfikacją <i>MedDRA</i> , wersja 9.1)
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)
Poważne działania niepożądane (ogółem)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych (również z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem)

Średnia, skumulowana dawka toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podczas otwartej fazy badania wyniosła $1197,0 \pm 450,8$ jednostek.

Tabela 32. Średnie dawki preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawane do poszczególnych grup mięśni, w otwartej, przedłużonej fazie badania Karnovsky i wsp. 2011 [10].

Punkt końcowy	Sesja iniekcji* Średnia \pm SD; N					Dawka skumulowana
	2	3	4	5	6	
Całkowita dawka	351,3 \pm 64,7; N=145	356,0 \pm 68,8; N=129	363,1 \pm 67,9; N=111	352,0 \pm 75,7; N=88	339,4 \pm 87,8; N=16	1197,0 \pm 450,8; N=145
Zgięty nadgarstek	97,7 \pm 27,5; N=142	101,3 \pm 33,9; N=122	105,7 \pm 38,1; N=102	107,4 \pm 41,8; N=82	107,2 \pm 25,8; N=16	330,2 \pm 159,8; N=144
Zaciśnięta	100,6 \pm 28,4;	109,3 \pm 33,1;	120,9 \pm 40,7;	118,3 \pm	113,1 \pm 34,2;	359,4 \pm 168,0;

Punkt końcowy	Sesja iniekcji* Średnia±SD; N					Dawka skumulowana
	2	3	4	5	6	
pięć	N=140	N=120	N=103	39,3; N=81	N=16	N=142
Zgięty łokieć	133,9 ± 35,0; N=124	138,3 ± 49,0; N=109	137,5 ± 52,9; N=89	132,2 ± 45,7; N=67	159,3 ± 44,4; N=7	405,1 ± 200,4; N=133
Nawrócone przedramię	54,2 ± 22,6; N=78	49,6 ± 19,5; N=65	52,3 ± 21,5; N=54	54,0 ± 20,7; 42	58,8 ± 22,0; N=8	149,7 ± 93,0; N=87
Kciuk w dłoni	35,6 ± 18,5; N=60	36,1 ± 17,6; N=60	40,2 ± 22,0; N=50	36,5 ± 18,2; N=40	40,0 ± 17,9; N=8	95,2 ± 71,0; N=85

*jako pierwszą sesję uznawano iniekcję BTX-A podczas randomizowanej fazy badania.

Maksymalna dawka produktu leczniczego Xeomin® w badaniu Karnovsky i wsp. 2011 wynosiła 400 jednostek na sesję, co zgodne jest z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin® [52]. Podobnie, dawki toksyny botulinowej typu A podawane do poszczególnych grup mięśni zgodne były ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Xeomin® [52].

5.8.1. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI U DOROSŁYCH

Dane dotyczące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania Karnovsky i wsp. 2011 [10], dla okresu obserwacji trwającego do 89 tygodni od pierwszej iniekcji toksyny botulinowej typu A (Xeomin®); w tym okresie pacjenci otrzymywali w sumie do 6 iniekcji BTX-A.

Oceny skuteczności zastosowanej terapii dokonywano w 4 tygodniu od każdej kolejnej iniekcji BTX-A. Autorzy publikacji referencyjnej nie przedstawili wyników dla sesji 6, w której iniekcji BTX-A poddanych zostało jedynie 16 pacjentów, co uniemożliwiło przeprowadzenie wiarygodnych analiz statystycznych.

Tabela 33. Długoterminowa skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; otwarta faza badania Karnovsky i wsp. 2011 [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin® ; n/N (%)# Sesja			
	2	3	4	5
Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha				
Zginacze nadgarstka	103/141 (73,0)	90/121 (74,4)	77/102 (75,5)	53/80 (66,3)

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin® ; n/N (%)#				Wizyta końcowa*
	Sesja				
	2	3	4	5	
Zginacze palców	112/139 (80,6)	86/118 (72,9)	74/103 (71,8)	60/78 (76,9)	
Zginacze łokcia	84/123 (68,3)	63/107 (58,9)	52/89 (58,4)	39/65 (60,0)	
Zginacze kciuka	46/59 (78,0)	38/58 (65,5)	37/50 (74,0)	24/37 (64,9)	
Nawracacze przedramienia	61/78 (78,2)	38/65 (58,5)	41/54 (75,9)	20/41 (48,8)	
Redukcja stopnia niesprawności pacjentów o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali DAS w założonym celu terapeutycznym&					
	82/145 (56,3)	56/129 (43,3)	55/111 (49,5)	47/88 (52,9)	
Sesja	2	3	4	5	Wizyta końcowa*
Całkowita ocena efektów terapii					
Dobra/bardzo dobra (według badaczy)**	(79,8)	(83,8)	(80,7)	(56,3)	(77,4)
Dobra/bardzo dobra (według pacjentów)**	(69,8)	(75,7)	(72,7)	(68,8)	(59,2)
Dobra/bardzo dobra (według opiekunów)**	(75,8)	(84,0)	(80,0)	(62,5)	(64,6)

#wartości podane w publikacji referencyjnej.*-do 20 tygodni od ostatniej iniekcji.**ocena przeprowadzona wyłącznie w grupie pacjentów posiadających opiekunów (ze względu na brak podania liczebności poszczególnych grup, nie było możliwe obliczenia wartości n w grupach). & - jako główny cel terapeutyczny podczas 5 sesji iniekcji pacjenci wybierali: ubieranie – (40,3%-45,9% chorych), pozycję kończyny – (25%-37,5%), higienę (18%-31,3%), ból (0-3,4%).

Autorzy publikacji referencyjnej podali, iż wszystkie wyniki dotyczące redukcji napięcia mięśniowego w skali Ashwortha były istotne statystycznie względem wartości początkowej ($p < 0,0001$) po pierwszych 4 iniekcjach w trakcie otwartej fazy badania. W okresie obserwacji wnoszącym do 20 tygodni od ostatniej iniekcji, redukcję napięcia mięśniowego względem wartości początkowej (na początku fazy otwartej) mierzonej w skali Ashwortha raportowano dla: 37,5% ($p < 0,0001$); 32,8% ($p = 0,0003$); 36% ($p = 0,0002$); 26,6% ($p = 0,47$) i 47,5% ($p = 0,0001$) pacjentów w odniesieniu do odpowiednio: zginaczy nadgarstka, zginaczy palców, zginaczy łokcia, zginaczy kciuka i nawracaczy przedramienia.

Autorzy publikacji referencyjnej podali, iż wyniki dotyczące redukcji stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS (w założonym celu terapeutycznym) były istotne statystycznie względem wartości początkowej ($p < 0,0001$) po 4 pierwszych iniekcjach otwartej fazy badania. W ocenie poszczególnych celów terapeutycznych mierzonych w skali DAS obserwowano istotną statystycznie redukcję stopnia niesprawności pacjentów po 4 pierwszych iniekcjach w zakresie: higieny, ubierania i pozycji kończyny, z kolei poprawę w zakresie zmniejszenia odczuwania bólu wykazano dla 3 pierwszych iniekcji otwartej fazy badania ($p < 0,0001$).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (dla wszystkich sesji podań) wynosiła 99 dni [95% CI: 95,7; 108,7].

5.8.2. DŁUGOTERMINOWA ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (PRODUKT LECZNICZY XEOMIN®) W LECZENIU POU DAROWEJ SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ Z OBJAWAMI ZGIĘCIA NADGARSTKA I ZACIŚNIĘTEJ PIĘŚCI U DOROSŁYCH

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania Karnovsky i wsp. 2011 [10], dla okresu obserwacji trwającego do 89 tygodni od pierwszej iniekcji toksyny botulinowej typu A (Xeomin®); w tym okresie pacjenci otrzymywali maksymalnie do 6 iniekcji BTX-A.

Tabela 34. Długoterminowy profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2011 [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Xeomin® n (%) N=145
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem	
Ogółem	82 (56,6)
Ból w miejscu podania	4 (2,8)
Słabość mięśni	5 (3,4)
Dysfagia	2 (1,4)
Ból w kończynach	2 (1,4)
Obrzęk obwodowy	1 (0,7)
Kaszel	1 (0,7)
Ból mięśni	1 (0,7)
Suchość w ustach	1 (0,7)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem	16 (11)
Działania niepożądane o dużym nasileniu (ang. severe)	11 (7,6)
Ciężkie działania niepożądane (ang. serious)	(17,2)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	8 (5,5)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem	3 (2,1)

Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do wycofania z dalszego udziału w badaniu obejmowały: ból w miejscu podania u 2 pacjentów oraz dysfagię u 1 chorego. Badacze ocenili bezpieczeństwo terapii jako dobre lub bardzo dobre wobec ponad 95% pacjentów podczas pierwszych 4 sesji iniekcji fazy otwartej badania oraz u ponad 90% pacjentów na zakończenie badania (po ostatniej sesji podania). Większość działań niepożądanych raportowano podczas 2 pierwszych sesji podań (u 31,7% pacjentów po pierwszej iniekcji oraz 31% chorych po drugiej iniekcji). Większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał

skierowanych wobec toksynie botulinowej typu A (Xeomin®) w surowicy krwi w momencie zakończenia badania.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań klinicznych o niższej wiarygodności: 2 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej [47], [48], 1 badanie retrospektywne będące analizą zbiorczą [49] oraz 2 opisy przypadków [50], [51], dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej [49]. Produkt leczniczy Xeomin® może stanowić również skuteczną i bezpieczną formę kontynuacji wcześniejszego leczenia produktem leczniczym Botox® [47]. Stosowanie wyższych od zalecanych dawek produktu leczniczego Xeomin® (do 540 jednostek ogółem w obrębie kończyny górnej) stanowi nie tylko skuteczną ale również bezpieczną formę terapii spastyczności poudarowej [48]. Włączone opisy przypadków wskazują na kliniczną poprawę pacjentów po udarze w zakresie funkcji ruchowych górnej kończyny, w wyniku zastosowania skojarzonej terapii toksyną botulinową typu A wraz z programem rehabilitacyjnym [50], a pacjenci wtórnie nie odpowiadający na leczenie spastyczności toksyną botulinową typu A mogą być skutecznie przestawieni na leczenie produktem leczniczym Xeomin®, który jest wolny od białek kompleksujących i wykazuje niewielką immunogenność [51].

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin[®]), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin[®], w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

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

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin[®] [52], [53]

Działania niepożądane mogą być wynikiem nieprecyzyjnego wstrzyknięcia neurotoksyny botulinowej typu A, co powoduje przemijające porażenie położonych w pobliżu grup mięśniowych. Duże dawki produktu mogą wywołać porażenie mięśni odległych od miejsca wstrzyknięcia. Działania niepożądane obserwowane są zazwyczaj w pierwszym tygodniu po leczeniu i mają przemijający charakter. Mogą one być ograniczone do okolicy wokół miejsca wstrzyknięcia (np. ból, tkliwość uciskowa i krwawienie w miejscu wstrzyknięcia). W związku z samym wstrzyknięciem można się spodziewać typowych objawów, takich jak miejscowy ból, odczyn zapalny, parestezja, niedoczulica, tkliwość uciskowa, obrzęk, rumień, miejscowe krwawienie i (lub) siniaczenie. Ból i/lub niepokój związany z ukłuciem może prowadzić do reakcji związanych z wpływem nerwu błędnego na naczynia, w tym przejściowe objawowe niedociśnienie oraz omdlenie [52].

Informacje ogólne

Poniższe dodatkowe informacje oparte są na publikacjach dotyczących konwencjonalnych produktów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A. Bardzo rzadko donoszono o działaniach niepożądanych występujących w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny z miejsca podania (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zapalenie płuc wskutek zachłyśnięcia się ze

skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach). Po wstrzyknięciu produktu w inne miejsca niż mięśnie szyi odnotowano przypadki zaburzenia połykania. Inne znane działania niepożądane po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A to: zaburzenia mowy, ból brzucha, nadmierne pocenie się, brak łaknienia, niedosłuch, szum w uszach, radikulopatia. Znane są rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących układu krążenia, takich jak arytmia i zawał serca, niektóre ze skutkami śmiertelnymi w następstwie leczenia toksyną botulinową. Nie wyjaśniono, czy przyczyną tych zgonów było stosowanie toksyny botulinowej lub czy były one wywołane przez istniejącą wcześniej chorobę układu krążenia. Ciężkie i (lub) nagłe reakcje nadwrażliwości występują rzadko, w tym wstrząs anafilaktyczny, choroba posurowicza, pokrzywka, obrzęk tkanek miękkich i duszność. Niektóre z tych reakcji odnotowano po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A jak i w połączeniu z innymi czynnikami, które mogą wywołać podobne reakcje. Opisano przypadek wystąpienia neuropatii obwodowej u mężczyzny, któremu z powodu kurczu szyi i pleców z ciężkimi dolegliwościami bólowymi cztery razy w ciągu 11 tygodni podano konwencjonalny produkt zawierający kompleks toksyny botulinowej typu A. Jaskra z zamkniętym kątem przesączania występuje bardzo rzadko po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A w przypadku kurczu powiek. Opisano nowe przypadki zachorowań oraz nawracające napady padaczkowe u pacjentów predysponowanych. Dokładny związek tych przypadków ze wstrzyknięciem toksyny botulinowej nie został ustalony. U kobiety leczonej z powodu dystonii szyjnej dwa dni po wstrzyknięciu konwencjonalnego produktu zawierającego kompleks toksyny botulinowej typu A wystąpiło porażenie splotu barkowego, które ustąpiło po pięciu miesiącach. Opisano wystąpienie rumienia wielopostaciowego, pokrzywki, wysypki zbliżonej do występującej w łuszczycy, świądu i reakcji alergicznych w czasie stosowania konwencjonalnych produktów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A, ale ich związek przyczynowy z podawanym lekiem nie został wyjaśniony. Po wstrzyknięciu konwencjonalnego kompleksu toksyny botulinowej typu A zaobserwowano w badaniu EMG wzmożoną aktywność elektrofizjologiczną niektórych odległych mięśni, której nie towarzyszyło zmniejszenie siły mięśniowej ani inne zaburzenia elektrofizjologiczne [52].

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej przedstawiony został w poniższej tabeli. Kategorie częstości działań niepożądanych określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) [52].

Tabela 35. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach dotyczących zastosowania produktu leczniczego Xeomin® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej [52].

Układ narządowy	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	upośledzenie czucia, ból głowy, niedoczulica	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	krwiak	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	utrudnienie/zaburzenia połykania, nudności, uczucie suchości w jamie ustnej	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	osłabienie mięśni	często
	ból w kończynie, obrzęk stawów, ból mięśni	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia	często
	uczucie gorąca, osłabienie, obrzęk obwodowy	niezbyt często

Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Od czasu wprowadzenia produktu leczniczego Xeomin® do obrotu odnotowano objawy grypopodobne i reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzmienie, obrzęk (również poza miejscem wstrzyknięcia), rumień, świąd, wysypka (lokalna i uogólniona) i duszność [52].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane związane z rozległością rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej z miejsca podania, czasami skutkowały śmiercią, co w niektórych przypadkach było powiązane z dysfagią, zapaleniem płuc i (lub) znaczącym osłabieniem. Pacjenci leczeni dawkami terapeutycznymi mogą doświadczać nadmiernego osłabienia mięśni. Pacjenci z chorobami neurologicznymi, w tym z trudnościami z przełykaniem, są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych. Produkt zawierający toksynę botulinową powinien być stosowany u tych pacjentów pod nadzorem specjalisty i tylko wtedy, gdy korzyść z jego stosowania przewyższa ryzyko. Pacjenci z zaburzeniami połykania i zachłyśnięciami w wywiadzie powinni być traktowani ze szczególną ostrożnością. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni być pouczeni o konieczności wezwania pogotowia, w przypadku pojawienia się zaburzeń przełykania, mowy lub oddychania. Po wstrzyknięciu produktu w inne miejsca niż mięśnie szyi odnotowano także zaburzenia połykania. Reakcja anafilaktyczna po wstrzyknięciu neurotoksyny botulinowej typu A może pojawić się rzadko. Adrenalina i inne środki stosowane w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego powinny być dostępne. Przed zastosowaniem produktu Xeomin® lekarz musi zapoznać się z anatomią pacjenta i ze zmianami w jego anatomii

powstałymi na skutek wcześniejszych zabiegów chirurgicznych. Szczególną ostrożność należy zachować podczas wstrzykiwania w miejsca znajdujące się w pobliżu wrażliwych struktur, takich jak tętnica szyjna czy szczyty płuc. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Xeomin®:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia układu krzepnięcia,
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe,
- jeśli u pacjenta występuje stwardnienie boczne zanikowe lub inne choroby wywołujące zaburzenie czynności nerwowo-mięśniowej, gdy mięśnie, do których ma zostać wstrzyknięty produkt leczniczy, znajdują się w stanie wyraźnego osłabienia lub zaniku.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki jednorazowej produktu leczniczego Xeomin® i skracać odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami [52].

Działanie terapeutyczne neurotoksyny botulinowej typu A może się zwiększać lub zmniejszać po kolejnych wstrzyknięciach. Możliwe przyczyny zmian skutków klinicznych to różne techniki sporządzania roztworu, zastosowane odstępy między wstrzyknięciami, ostrzykiwane mięśnie i zmieniająca się w nieznacznym stopniu aktywność neurotoksyny wynikająca z zastosowanej procedury testowania biologicznego lub oporność na leczenie powstała w jego trakcie. Zbyt częste stosowanie toksyny botulinowej może skutkować powstawaniem przeciwciał, które mogą prowadzić do wytworzenia się oporności na leczenie [52].

Należy uwzględnić, iż u uprzednio leczonych pacjentów może wystąpić oporność na leczenie toksyną botulinową. W przypadku niepowodzenia leczenia po podaniu pierwszej dawki dotychczas nieleczonemu pacjentowi należy uznać go za pierwotnie opornego na leczenie neurotoksyną botulinową. Nie zbadano do tej pory, czy wtórna oporność z powodu pojawienia się przeciwciał pojawia się rzadziej podczas terapii produktem leczniczym Xeomin®, czy podczas terapii przy zastosowaniu preparatów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A. W przypadkach braku odpowiedzi na leczenie powinno się rozważyć zastosowanie innych terapii [52].

Pacjenci uprzednio nieaktywni lub prowadzący siedzący tryb życia powinni być nakłaniani do stopniowego zwiększania swojej aktywności po wstrzyknięciu produktu leczniczego Xeomin®. Produkt leczniczy Xeomin® zawiera albuminę pochodzącą z ludzkiej krwi. Standardowe środki stosowane w celu zapobiegania zakażeniom w wyniku stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują staranną selekcję dawców, testowanie każdej pobranej próbki krwi lub osocza od dawcy na obecność swoistych znaczników zakażenia i stosowanie skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie produkcyjnym. Pomimo to nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych poprzez stosowanie leków wytworzonych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanymi lub odkrywanych wirusów oraz innych czynników

chorobotwórczych. Nie są znane przypadki przeniesienia wirusów poprzez albuminę otrzymaną w zatwierdzonych procesach produkcji, wyszczególnionych w Farmakopei Europejskiej [52].

Kurcz powiek

Z powodu działania przeciwcholinergicznego neurotoksyny botulinowej typu A powinna być ona stosowana ostrożnie u pacjentów obciążonych ryzykiem rozwoju jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Aby zapobiec wywinięciu brzegów powieki, należy unikać wstrzyknięć w dolną powiekę, a wszelkie ubytki nabłonka muszą być intensywnie leczone. Konieczne może być stosowanie ochronnych kropli do oczu, maści, miękkich terapeutycznych soczewek kontaktowych lub przykrycie oka opatrunkiem itp. Zmniejszona częstotliwość mrugania po wstrzyknięciu produktu XEOMIN do mięśnia okrężnego oka może prowadzić do narażenia rogówki na działanie czynników zewnętrznych, utrzymujących się ubytków nabłonka i owrzodzenia rogówki, szczególnie u pacjentów z chorobami nerwu VII (twarzowego). U pacjentów po wcześniejszych operacjach oka należy przeprowadzić staranne badanie czucia rogówki. Drobne wybroczyny krwawe powstają łatwo w miękkich tkankach powieki. Delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po jego wykonaniu może zmniejszyć ryzyko ich powstania [52].

Kurczowy kręcz szyi

Pacjenci muszą zostać poinformowani, że wstrzyknięcia produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu kurczowego kręczu szyi mogą spowodować od niewielkich do ciężkich zaburzeń połykania z ryzykiem zachłyśnięcia się oraz duszności. Konieczna może okazać się interwencja lekarza (np. założenie sondy do żołądka). Zaburzenia połykania mogą trwać do dwóch, trzech tygodni po wstrzyknięciu, ale opisano ich utrzymywanie się do pięciu miesięcy w jednym przypadku. Ograniczenie dawki wstrzykniętej do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego do mniej niż 100 jednostek może zmniejszyć częstość występowania zaburzeń połykania. Pacjenci z mniejszą masą mięśniową szyi lub pacjenci wymagający obustronnych wstrzyknięć do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego są w grupie podwyższonego ryzyka. Występowanie zaburzeń połykania jest związane z zasięgiem działania farmakologicznego produktu leczniczego Xeomin® i wynika z rozprzestrzeniania się neurotoksyny do mięśni przełyku [52].

Poudarowa spastyczność kończyny górnej

Produkt leczniczy Xeomin® w leczeniu ogniskowej spastyczności był badany w skojarzeniu ze stosowanym standardowym schematem leczenia. Produkt ten nie zastępuje standardowych metod leczenia. Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo skuteczności produktu leczniczego Xeomin® w poprawianiu zakresu ruchu w stawie dotkniętym przez ustalony przykurcz [52].

Raporty ang. Food and Drug Administration (FDA)

FDA 2010 [54]

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Xeomin® zaliczono: suchość w ustach, dyskomfort lub ból w miejscu podania, zmęczenie, ból głowy, ból szyi, słabość mięśni, zaburzenia widzenia. Stosowanie produktu leczniczego Xeomin® może prowadzić do wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu działań niepożądanych, do których należą: problemy z przełykaniem, mówieniem lub oddychaniem. W przypadku rozprzestrzenienia się toksyny botulinowej typu A z miejsca podania może wystąpić tzw. botulinizm, objawiający się m.in.: osłabieniem mięśni całego ciała, podwójnym lub nieostrym widzeniem, opadaniem powiek, chrypką lub zmianą brzmienia głosu, problemami z wyraźnym wypowiedaniem słów, nietrzymaniem moczu, problemami z oddychaniem i połykaniem. Powyższe objawy mogą wystąpić w okresie kilku godzin do tygodni od momentu podania leku. Xeomin® może również powodować inne poważne działania niepożądane do których należą reakcje alergiczne charakteryzujące się: świądem, wysypką, zaczerwieniem, obrzękiem, świszczącym oddechem, symptomami astmy, zawrotami głowy lub uczuciem słabości [54].

FDA 2008, 2009 [55], [56], [57]

Na stronie internetowej agencji FDA odnaleziono również informacje stanowiące ostrzeżenia wydane przez producentów preparatów toksyny botulinowej: Botox®, Myobloc® i Dysport® i dotyczące możliwości rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej z miejsca podania, co może skutkować efektami podobnymi do botulinizmu przejawiającego się głównie problemami z przełykaniem i oddychaniem i mogącego doprowadzić nawet do zgonu. Powyższe objawy były najczęściej raportowane w trakcie leczenia porażenia mózgowo-rdzeniowego u dzieci, występowały jednak również w populacji pacjentów dorosłych leczonych z powodu spastyczności [55], [56], [57].

FDA 2007 [58]

Firmy produkujące preparaty zawierające toksynę botulinową (*Allergan, Solstice Neurosciences* oraz *Ipsen*) opracowały dokument dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających toksynę botulinową – Botox®, Dysport® i NeuroBloc®. Wskazano na możliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących odległego rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej obejmujących m. in. osłabienie mięśni, dysfagię i zachłyśnięcia oraz aspiracyjne zapalenie płuc. Bardzo rzadko zgłaszano zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym. Ponieważ większe ryzyko takich działań niepożądanych dotyczy pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami neurologicznymi lub z trudnościami w połykaniu, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia i objąć takich pacjentów ścisłą kontrolą.

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych *Health Canada*, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A).

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Public Assessment Report – Xeomin [59]

Poniższe wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® oparte są na wynikach badań przeprowadzonych na 466 zdrowych ochotnikach i pacjentach z ogniskową dystonią. Wykazano, że w powyższych badaniach ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było prawie identyczne jak w badaniach dotyczących zastosowania produktu leczniczego Botox® (odpowiednio 26,6% vs 26%). Większość raportowanych działań niepożądanych dotyczyła reakcji w miejscu podania leku. Działania związane z podaniem leku Xeomin® wynosiły 12,4%, najczęściej w tej grupie raportowana była dysfagia, występująca głównie u pacjentów z kręczem szyi. Związana z zastosowanym leczeniem produktem leczniczym Xeomin® słabość mięśni była obserwowana u 1,1% chorych. W badaniach nie raportowano ciężkich działań niepożądanych (ang. *Serious Adverse Events*; SAE) związanych z zastosowanym leczeniem.

Turkel CC i wsp. 2006 [60]

Opracowanie wtórne poświęcone ocenie bezpieczeństwa zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności. Do oceny bezpieczeństwa terapii BTX-A włączono 9 randomizowanych, podwójnie zamaskowanych i kontrolowanych placebo prób klinicznych, w których lek był stosowany w spastyczności poudarowej. We wszystkich włączonych badaniach czas, jaki upłynął od udaru do rozpoczęcia terapii wynosił co najmniej 6 miesięcy, natomiast ogólna liczba pacjentów włączonych do wszystkich badań wynosiła 792 chorych. Okres obserwacji wynosił 17,8 tygodnia (zakres 0,1-44,7). Pięć prób klinicznych dotyczyło terapii kończyny górnej [20], [22], [24], [223], [200], 3 leczenia kończyny dolnej. Zakres stosowanych dawek leku wynosił od 75-360 jednostek. Wszystkie badania dotyczyły zastosowania produktu leczniczego Botox® i były rozpatrywane przy włączeniu do niniejszego raportu.

Podczas terapii, wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego raportowało ogółem 515 pacjentów (65%), w tym 65,9% pacjentów z grupy leczonej toksyną botulinową typu A (352 osoby) i 63,2% otrzymujących placebo (163 osoby). Do najczęstszych działań niepożądanych (raportowanych u >5% pacjentów) towarzyszących terapii produktem leczniczym Botox® należały: drgawki (6,6%),

zakażenia układu oddechowego (5,2%), ból głowy (4,7%), ból ramienia (4,3%), obrzęki obwodowe (4,3%), brak koordynacji (4,1%), ból (3,0%), ból pleców (3,0%), nadciśnienie (2,8%) oraz ból w miejscu podania (2,4%). Natomiast do działań niepożądanych zakwalifikowanych przez badaczy jako związane z leczeniem zaliczono: wzmożone napięcie mięśniowe (2,6%), obrzęki obwodowe (2,6%), ból w miejscu podania (2,2%), ból ramienia (1,7%) i nudności (1,5%). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia większości powyższych działań niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą toksynę botulinową typu A i placebo, za wyjątkiem nudności pojawiających się znacząco częściej w grupie leczonej produktem leczniczym Botox® ($p=0,011$). Natomiast ból w miejscu podania, ból w klatce piersiowej i reakcje alergiczne występowały częściej u pacjentów otrzymujących placebo. Większość obserwowanych działań niepożądanych występowała w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Podsumowując, terapia ogniskowej spastyczności poudarowej toksyną botulinową typu A jest bezpieczną formą leczenia chorych.

Opis przypadku [61]

U pacjenta, u którego zastosowano wypełniacz do skóry (ang. *Radiesse Dermal Filler*) oraz produkt leczniczy Xeomin® zaobserwowano wystąpienie krwaku w miejscu podania wraz ze świądem, dusznościami i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, duszności wymagały hospitalizacji. W następnych daniach pojawiły się również bóle nadbrzusza, również wymagające hospitalizacji, ustąpiły natomiast duszności.

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (XEOMIN®) STOSOWANEJ U PACJENTÓW Z POU DAROWĄ SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYNY GÓRNEJ

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A (w tym produktu leczniczego Xeomin®). Zastosowanie toksyny botulinowej typu A związane jest przede wszystkim z występowaniem reakcji w miejscu podania (miejscowy ból, odczyn zapalny, parestezja, niedoczulica, tkliwość uciskowa, obrzęk, rumień, miejscowe krwawienie i (lub) siniaczenie) [52]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Xeomin® zaliczono również: suchość w ustach, zmęczenie, ból głowy, ból szyi, słabość mięśni, zaburzenia widzenia [54]. Terapia produktem leczniczym Xeomin® może również wiązać się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych do których należą reakcje alergiczne charakteryzujące się: świądem, wysypką, zaczerwienieniem, obrzękiem, świszczącym oddechem, symptomami astmy, zawrotami głowy lub uczuciem słabości [54]. W populacji pacjentów z poudarową spastycznością

kończyny górnej, jako działania często występujące w trakcie leczenia raportowano ból lub krwiak w miejscu podania oraz osłabienie mięśni [52]. Najpoważniejsze działania niepożądane w populacji ogólnej związane z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A dotyczą rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej z miejsca podania, co może w rzadkich przypadkach skutkować śmiercią, (zwykle te przypadki były związane z dysfagią, zapaleniem płuc i (lub) znaczącym osłabieniem). Rozprzestrzenianie się toksyny botulinowej typu A może również prowadzić do wystąpienia nadmiernego osłabienia mięśni, zaburzenia połykania i zapalenie płuc wskutek zachłyśnięcia się treścią pokarmową ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach [52].

Podsumowując, zastosowanie toksyny botulinowej typu A (w tym produktu leczniczego Xeomin®) charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a raportowane działania niepożądane występują rzadko i mają zwykle charakter działań lokalnych pojawiających się w miejscu podania, a co ważne, przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania i schematu podawania toksyny botulinowej powinno istotnie minimalizować ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 28 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Odnaleziono:

- 7 przeglądów systematycznych z meta-analizą [62]-[68],
- 1 meta-analizę bez przeglądu systematycznego [69],
- 16 przeglądów systematycznych [70]-[85],
- 4 raporty HTA [86]-[89].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [62]-[89], które dotyczyły zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Większość pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowanych w opracowaniach wtórnych dotyczyła zastosowania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport® [64]-[72], [76]-[78], [86], [88]-[89], natomiast w części opracowań nie sprecyzowano, jaki dokładnie produkt leczniczy zawierający toksynę botulinową typu A uwzględniono w analizach [63], [73]-[75], [83]-[85]. Zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych (4 przeglądy systematyczne [62], [79]-[81], 1 raport HTA [87]) dotyczących zastosowania produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Wszystkie odnalezione opracowania wtórne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Xeomin® opierają się wynikach dwóch pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych (Kanovsky i wsp. 2009 [1] oraz Hesse i wsp. 2012 [13]), włączonych do niniejszej Analizy Klinicznej.

Autorzy większości zidentyfikowanych opracowań wtórnych potwierdzają, że zastosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej wiąże się ze zmniejszeniem napięcia mięśniowego mierzonego w skali Ashwortha względem poziomu wyjściowego lub podania placebo, poprawą funkcjonalności oraz biernego zakresu ruchów kończyny, a obserwowane efekty utrzymują się przez okres 3-4 miesięcy od iniekcji [70]. Wyniki dotyczące poprawy funkcjonalności nie wykazały jednoznacznych korzyści zastosowania toksyny botulinowej typu A [70]. Postuluje się, że terapia poudarowej spastyczności kończyny górnej toksyną botulinową typu A może w większym stopniu przyczynić się do poprawy w zakresie biernej niż aktywnej funkcjonalności kończyny górnej [62]. Część badań wskazuje na korzystną ocenę terapii toksyną botulinową typu A zarówno w poudarowej spastyczności kończyny dolnej jak i górnej [65], jednak nie ma jednoznacznych dowodów pozwalających wnioskować o przełożeniu uzyskanego efektu terapeutycznego na poprawę jakości życia pacjentów [80]. Badania przeprowadzone bez zamaskowania wskazują na skuteczność analizowanej terapii również podczas wielokrotnych podań. Autorzy wskazują jednak, iż uzyskane wyniki nie korelują z poprawą w zakresie aktywnej funkcji kończyny, definiowanej jako czynności, które pacjent ze spastycznością może wykonywać z własnej woli [77]. Podkreślono brak badań oceniających długoterminowe efekty stosowania toksyny botulinowej typu A w powyższym wskazaniu [66]. Dodatkowo, leczenie przy zastosowaniu BTX-A powinno być uzupełnione przez inne formy leczenia spastyczności jak fizjoterapia czy farmakoterapia preparatami o innym mechanizmie działania

niż BTX-A [79]. W odniesieniu do produktu leczniczego Xeomin® wykazano wyższą trwałość preparatu w porównaniu z innymi lekami zawierającymi toksynę botulinową typu A, jak również brak immunogenności analizowanego preparatu [81].

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie BTX-A jest dobrze tolerowane przez pacjentów i nie różni się znacząco od podania placebo [64], [67], [71]-[73], [87]-[89]. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych można zaliczyć: ogólne lub miejscowe osłabienie, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz zmęczenie [71], nudności [72]. Nie obserwowano występowania ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych w wyniku stosowania toksyny botulinowej [71], [72], [71], [87]. Porównanie produktu leczniczego Xeomin® z placebo wykazało podobny profil bezpieczeństwa w zakresie wystąpienia: działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, rezygnacji z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem [87].

Podsumowując, zastosowanie **toksyny botulinowej typu A w leczeniu pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej jest skuteczną opcją terapeutyczną prowadzącą do redukcji napięcia mięśniowego i poprawiającą bierną funkcję kończyny u dorosłych, z potwierdzonym korzystnym profilem bezpieczeństwa.**

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w porównaniu do wybranych komparatorów: inne preparaty zawierające toksynę botulinową typu A – produkty lecznicze Botox® i Dysport®, jak również alkohol etylowy, fenol, najlepsze leczenie wspomagające - BSC (ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo; w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w ramach projektu programu lekowego NFZ dostarczonego przez Wnioskodawcę [244].

Jednym z największych problemów terapeutycznym u chorych po udarze mózgu jest narastająca spastyczność mięśni kończyn niedowładnych. Często wystąpienie spastyczności mięśni kończyn jest przyczyną ograniczenia lokomocji i utraty samodzielności w wykonywaniu podstawowych czynności dnia codziennego. Odzyskanie samodzielności jest w dużym stopniu uzależnione od uzyskania

sprawności ręki. Przywrócenie funkcji kończyny górnej u chorych po udarze mózgu jest procesem trudnym, a wielu chorych pozostaje do końca życia w sytuacji osoby funkcjonalnie jednoręcznej [258]. Spastyczność towarzysząca niedowładowi nasila dysfunkcję kończyny, sprawia choremu ból oraz utrudnia rehabilitację. Objaw ten nasila się powoli w ciągu dni i tygodni od chwili uszkodzenia. W postaciach nieleczonych dochodzi do powstawania przykurczy utrwalonych, nieodwracalnych zmian w postaci kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także zaników mięśniowych. Ponadto spastyczność powoduje zaburzenia snu z powodu trudności w zmianie pozycji oraz bolesnych skurczy i utrudnia codzienne życie chorego, wpływając jednocześnie na pogorszenie samopoczucia. Spastyczność poudarowa ma znaczący wpływ na jakość życia chorych, jak również ich krewnych i najbliższego otoczenia. Schorzenie to jest nie tylko bolesne, ale również często związane z trudnościami w utrzymaniu codziennej higieny, co wymaga pomocy rodziny lub opiekunów [259].

Celem leczenia spastyczności jest poprawa funkcji kończyn, zmniejszenie bólu, poprawa ułożenia kończyn, ułatwienie rehabilitacji, zapobieganie powstawaniu trwałych przykurczy, poprawa higieny, zwiększenie samodzielności w codziennych czynnościach, poprawa mobilności chorego [259]. Jedną z opcji terapeutycznych, stosowanych z coraz większymi sukcesami w leczeniu spastyczności poudarowej i zalecanej przez grupy eksperckie jest zastosowanie działającej lokalnie toksyny botulinowej typu A. Autorzy wytycznych praktyki klinicznej w farmakoterapii ogniskowej spastyczności kończyny górnej pacjentów po udarze zalecają przede wszystkim zastosowanie toksyny botulinowej typu A, ze względu na jej skuteczność w analizowanej populacji i dobry profil bezpieczeństwa. Zalecane jest jej stosowanie w połączeniu z rehabilitacją lub terapią fizykalną. Zidentyfikowane wytyczne kliniczne nie rekomendują konkretnego produktu leczniczego należącego do preparatów toksyny botulinowej typu A [260], [261]-[274]. Mechanizm działania BTX-A polega na blokowaniu przewodzenia cholinergicznego w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego poprzez hamowanie uwalniania acetylocholino [52].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych, w ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z 1 randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego III fazy (badanie Karnovsky i wsp. 2009), w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie interwencji wnioskowanej (toksyna botulinowa typu A - produkt leczniczy Xeomin®) względem wybranego komparatora – placebo [1]-[9]. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® z produktem leczniczym Botox® lub Dysport®, jak również alkoholem etylowym/fenolem czy BSC w analizowanym wskazaniu. Odszukano natomiast randomizowane badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektów klinicznych zastosowania produktów leczniczych Botox® (9 badań) lub Dysport® (10 badań) względem placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora, pomiędzy produktem leczniczym Xeomin® vs

Botox[®] okazało się możliwe w zakresie oceny skuteczności klinicznej pomiędzy badaniami Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], natomiast w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań: Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Kaji i wsp. 2010 [29], Wolf i wsp. 2012 [31]. W odniesieniu do porównania pomiędzy produktem leczniczym Xeomin[®] vs Dysport[®] porównanie pośrednie w zakresie skuteczności klinicznej nie było możliwe ze względu na odmiennie zdefiniowane punkty końcowe w zidentyfikowanych badaniach, natomiast w zakresie bezpieczeństwa przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora pomiędzy badaniami Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] oraz Bakheit i wsp. 2000 [32], Bakheit i wsp. 2001 [33], Bhakta i wsp. 2000, 2006 [34], Kong i wsp. 2007 [38], McCrory i wsp. 2009 [40], Suputtitada i wsp. 2005 [44], Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46]. Przeprowadzenie porównania bezpośredniego jak i pośredniego pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin[®] a alkoholem etylowym/fenolem lub BSC okazało się niemożliwe. Dodatkowo zidentyfikowano jedno, wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin[®]) względem braku interwencji, w leczeniu pacjentów po udarze, z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców – badanie Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] oraz jedno, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne Barnes i wsp. 2010 [15]-[19] dotyczące oceny efektywności klinicznej stosowania dwóch rozcieńczeń toksyny botulinowej typu A (Xeomin[®]) u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii (u większości pacjentów tj. 88% spastyczność spowodowana była udarem). W analizie przedstawiono również wyniki otwartej, nierandomizowanej, przedłużonej fazy badania Karnovsky i wsp. 2009, która dotyczyła długoterminowej oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin[®] - Karnovsky i wsp. 2011 [9]-[12]. W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: badania o niższej wiarygodności [47]-[51], publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [52]-[61], badania nieopublikowane [90]-[91] oraz opracowania (badania) wtórne [62]-[89].

Próby kliniczne włączone do porównań przeprowadzonych pomiędzy produktem leczniczym Xeomin[®] względem: placebo, Botox[®] oraz Dysport[®] były badaniami eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych), podwójnie zamaskowanymi, według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority*, w których preparaty toksyny botulinowej typu A porównywano względem placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Badanie dotyczące porównania produktu leczniczego Xeomin[®] z brakiem interwencji – badanie Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] oraz porównania różnych rozcieńczeń toksyny botulinowej typu A (Xeomin[®]) - Barnes i wsp. 2010 [15]-[19] były badaniami pojedynczo maskowanymi. Próba kliniczna Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] miała na celu wykazanie przewagi produktu leczniczego Xeomin[®] nad brakiem interwencji

(*superiority*), natomiast badanie Barnes i wsp. 2010 [15]-[19] było próbą kliniczną o charakterze *non-inferiority*. W skali GRADE metodologia powyższych randomizowanych badań klinicznych została oceniona wysoko; w skali *Jadad* badania uzyskały odpowiednio: Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] (Xeomin® vs placebo) 4 punkty, Hesse i wsp. 2012 (Xeomin® vs brak interwencji) [13]-[14] 3 punkty, Barnes i wsp. 2010 [15]-[19] (różne rozcieńczenia Xeomin®) 2 punkty; badania dotyczące porównania Botox® vs placebo od 2 do 5 punktów, natomiast badania dotyczące porównania Dysport® vs placebo od 3 do 5 punktów. Metodyka i wyniki fazy przedłużonej badania RCT, dotyczącej długoterminowej oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® - Karnovsky i wsp. 2011 [9]-[12], ocenione zostały średnio – była to faza nierandomizowana faza badania bez grupy kontrolnej, jednak oceniano w niej istotne punkty końcowe i raportowano wyniki dla długiego okresu obserwacji (89 tygodni). Metodyka badań o niższej wiarygodności w skali GRADE została oceniona jako niska. Należy zaznaczyć, że uwzględnione badania o niższej wiarygodności [47]-[51] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

Populacja pacjentów w stanie klinicznym zgodnie z ChPL Xeomin® [52] obejmuje chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych, co zgodne jest z populacją włączoną do badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] dotyczącego porównania produktu leczniczego Xeomin® z placebo. Badania włączone do porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® obejmowały pacjentów ze spastycznością nadgarstka i palców (Brashear i wsp. 2002 [22]-[23]) lub ze spastycznością nadgarstka i łokcia (Simpson i wsp. 1996 [20]-[21]), natomiast badania pozwalające na pośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych Xeomin® vs Botox® lub Dysport® oceniały chorych ze spastycznością różnych grup mięśni kończyny górnej (palców, nadgarstka, łokcia, ramienia). Jednocześnie podstawowym kryterium włączenia do projektu programu lekowego NFZ dostarczonego przez Wnioskodawcę [244] jest spastyczność kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych o nasileniu ≥ 2 punktów w zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS) oraz udar, który miał miejsce co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do programu. W badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] i Brashear i wsp. 2002 [22]-[23] pacjenci kwalifikowani byli do prób klinicznych jeśli udar wystąpił u nich 6 lub więcej miesięcy wcześniej, natomiast w próbie klinicznej Simpson i wsp. 1996 [20]-[21] 9 miesięcy lub wcześniej. W pozostałych badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych Xeomin® vs Botox® lub Dysport® okres, który upłynął od udaru do rozpoczęcia leczenia był różny (od 2 tygodni do 24 miesięcy), podobnie jak początkowa ocena napięcia mięśniowego w (zmodyfikowanej) skali Ashwortha (≥ 1 do 4). Oznacza to, iż populacja włączona do badań Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] oraz Brashear i wsp. 2002 [22]-[23] odpowiada w pełni populacji pacjentów wskazanej w ChPL Xeomin® [52] oraz w dużym stopniu populacji wskazanej w programie lekowym

NFZ, natomiast wszystkie pozostałe badania RCT wykorzystane w przeprowadzonych porównaniach jedynie częściowo spełniają kryteria włączenia i wykluczenia do proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [244]. Należy jednak podkreślić, iż różnice w populacji proponowanej w programie oraz we włączonych badaniach są niewielkie (w większości analizowanych badań kryteria włączenia obejmowały czas 6 miesięcy lub więcej od udaru oraz spastyczność definiowana jako wynik w skali ASH lub MAS ≥ 2). Oznacza to, iż reprezentatywność populacji w której przeprowadzono porównanie oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin[®] względem placebo oraz oceny skuteczności klinicznej produktu leczniczego Xeomin[®] względem Botox[®] należy ocenić wysoko, natomiast reprezentatywność populacji w której przeprowadzono porównanie profilu bezpieczeństwa poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A jako umiarkowaną, w odniesieniu do Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeomin[®] [52] oraz kryteriów włączenia i wykluczenia do proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [244]. Podobnie, jako umiarkowaną oceniono reprezentatywność populacji w badaniu Barnes i wsp. 2010 [15]-[19], gdzie spastyczność definiowana była jako wynik w skali Aswortha ≥ 2 , jednak tylko u 88% chorych była ona wynikiem udaru (który miał miejsce w okresie co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania). Natomiast reprezentatywność populacji w badaniu Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] oceniona została jako niska, ze względu na fakt, że do badania włączono chorych w okresie 4-6 tygodni od udaru, z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców, a więc takich, u których zastosowane leczenie BTX-A miało na celu zapobiec lub osłabić wystąpienie spastyczności, podczas gdy pozostałe opisane badania RCT dotyczyły chorych, u których spastyczność już występowała.

Zastosowane w badaniach Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], Barnes i wsp. 2010 [15]-[19] oraz Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] dawki produktu leczniczego Xeomin[®] były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin[®] (zgodnie z ChPL Xeomin[®] maksymalna dawka toksyny botulinowej typu A - Xeomin[®] wynosi 400 jednostek) [52]. Zatem, reprezentatywność interwencji była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanej dawki leku oraz możliwość jej dostosowania do potrzeb pacjentów. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki raportowane we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych dla oceny produktów leczniczych Botox[®] i Dysport[®], które zgodne były z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Botox[®] (do 400 jednostek) [237], [238] oraz ChPL Dysport[®] (do 1000 jednostek) [239].

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce, do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w ocenie produktu leczniczego Xeomin[®] względem placebo oraz ocenie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Xeomin[®] względem Botox[®] jest duże, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

Analizowany parametr kliniczny, jakim jest zmiana napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha jest powszechnie uznawany za istotny klinicznie punkt końcowy, służący ocenie skuteczności terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej [1], [22], [275]. Stanowi on również kryterium odpowiedzi na leczenie w proponowanym przez Wnioskodawcę programie lekowym NFZ [244]. Powyższy punkt końcowy oceniany był m. in. w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] (Xeomin® vs placebo), udało się również przeprowadzić porównanie pośrednie pomiędzy zastosowaniem produktów leczniczych Xeomin® vs Botox® w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha. W randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy oceniano również zastępcze punkty końcowe - surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in. ocenę niesprawności pacjentów mierzoną w skali DAS, ocenę obciążenia osób opiekujących się pacjentem przeprowadzaną w skali CBS czy całkowitą ocenę efektów terapii raportowaną przez pacjentów, badaczy i opiekunów. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania m. in.: poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych; w tym podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem). Okres obserwacji, dla którego przedstawiono wyniki w ramach badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wynosił do 20 tygodni od jedнокrotnej iniekcji BTX-A (produkt leczniczy Xeomin®) w fazie randomizowanej oraz do 89 tygodni (faza nierandomizowana) podczas której pacjenci otrzymywali do 6 iniekcji BTX-A [9]-[12].

Wyniki randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], w którym oceniano stosowanie preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin®), wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność BTX-A w porównaniu z placebo w zakresie redukcji napięcia mięśni kończyny górnej u chorych ze spastycznością poudarową. W okresie 2-4 tygodni od iniekcji BTX-A odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha) był istotnie statystycznie wyższy w grupie przyjmującej BTX-A względem placebo w obrębie zginaczy nadgarstka, palców, łokcia i kciuka. W odniesieniu do powyższego punktu końcowego, w grupie zginaczy nadgarstka i palców obserwowano istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Xeomin® nad placebo podczas całego okresu obserwacji (od 2 tygodni – do ostatniej wizyty – do 20 tygodnia od iniekcji) [1]-[9].

W innych badaniach dotyczących zastosowania preparatów toksyny botulinowej w postaci produktów leczniczych Botox® i Dysport® w powyższym wskazaniu, największą skuteczność w redukcji napięcia mięśniowego również notowano wobec zginaczy nadgarstka [20], [22], [24], [32], [33] oraz zginaczy palców [22], [33], [34], jednak wobec tej drugiej grupy mięśni efekt był mniej stały w różnych punktach czasowych, jak również przy zastosowaniu różnych dawek leku [25], [32]. Wobec zginaczy

łokcia również raportowano redukcję napięcia mięśniowego wskutek podania preparatów BTX-A [20], [24], [32], [34]. W przeprowadzonym badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wykazano również istotną skuteczność w redukcji napięcia mięśniowego zginaczy kciuka względem wartości początkowej, która to grupa mięśni rzadko podlega ocenie w innych próbach klinicznych, pomimo, iż jest to grupa mięśni kluczowa dla funkcjonowania całej dłoni [1].

Ocenę stopnia napięcia mięśniowego w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] przeprowadzono w oparciu o skalę Ashwortha. Chociaż jej zastosowanie w ocenie spastyczności jest często krytykowane, bardzo istotny aspekt stanowi standaryzacja tej skali, która została przeprowadzona w niniejszym badaniu w oparciu o wytyczne Platza [276]. Wykazano ponadto pozytywną korelację pomiędzy poprawą w skali Ashwortha i w skali DAS (ang. *Disability Assessment Scale*) oceniającą stopień niesprawności pacjentów. Podobnie całkowita ocena efektów terapii przez pacjentów również była pozytywnie skorelowana z wynikiem uzyskanym w skali Ashwortha, wskazując na duże znaczenie redukcji napięcia mięśniowego na całkowitą ocenę leczenia przez chorych [1].

Zaletą analizowanego badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] jest niewątpliwie duża liczba leczonych mięśni, co odzwierciedla kliniczny obraz spastyczności kończyny górnej u chorych po udarze, u których występują upośledzenia funkcji różnych grup mięśni, charakterystyczne wobec konkretnego pacjenta. Ocena wpływu terapii BTX-A na grupy mięśni inne niż zginacze nadgarstka i palców wydaje się szczególnie istotna, z uwagi na fakt, iż w analizowanym badaniu 91,9% chorych wykazywało również spastyczność innych grup mięśni kończyny górnej.

Ocena poprawy w zakresie funkcjonalności kończyny stanowi duży problem w badaniach dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A. Wynika to częściowo z braku odpowiednich skal pozwalających ocenić ten parametr. Dostępne skale są zwykle zbyt mało specyficzne by wykryć różnice wynikające z lokalnego podania toksyny, stąd wprowadzenie skali DAS stało się jedną z lepszych opcji wykorzystywanych do oceny poprawy funkcjonalności kończyny po podaniu BTX-A. W analizowanej próbie klinicznej Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wykazano istotną przewagę terapii BTX-A nad podawaniem placebo do 12 tygodnia terapii, w redukcji stopnia niesprawności względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS w celu terapeutycznym określonym na początku badania. Wyniki te są zbieżne z uzyskanymi w badaniu, w którym stosowano inny preparat toksyny botulinowej typu A [22]. W ocenie wszystkich punktów analizowanych w skali DAS najlepszy efekt obserwowano dla takich celów jak pozycja kończyny i jej higiena. W analizowanym badaniu wykazano także znaczące zmniejszenie obciążenia osób opiekujących się pacjentem, w zakresie mycia dłoni spastycznej kończyny w wyniku zastosowania BTX-A, podczas gdy w innych próbach klinicznych, w których

stosowano toksynę botulinową typu A (Botox® lub Dysport®) w porównaniu do placebo, uzyskane wyniki nie były jednoznaczne [20], [32], [33], [34].

Należy również podkreślić, iż istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, badaczy i opiekunów pozytywnie oceniał zastosowaną terapię toksyną botulinową typu A (Xeomin®) w porównaniu do placebo (klasyfikując ją jako dobrą lub bardzo dobrą) [1]-[9]. Ważnym wynikiem badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] jest wykazanie braku tworzenia przeciwciał neutralizujących toksynę botulinową typu A u wszystkich pacjentów poddanych terapii produktem leczniczym Xeomin®, nawet pomimo zastosowania wysokiej dawki leku (435 jednostek u jednego z pacjentów). Brak białek kompleksujących w składzie preparatu Xeomin® stanowi przewagę tego leku nad innymi preparatami BTX-A. Brak tworzenia przeciwciał jest korzystnym efektem klinicznym, szczególnie wobec pacjentów wymagających długoterminowego stosowania leku w wysokich dawkach.

Dane dotyczące długoterminowej oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® pochodzą z przedłużonej, otwartej fazy badania Karnovsky 2011, w której podczas okresu obserwacji trwającego do 89 tygodni od pierwszej iniekcji toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) pacjenci otrzymywali do 6 podań BTX-A. Istotną statystycznie skuteczność zastosowanej terapii BTX-A mierzoną redukcją napięcia mięśniowego względem wartości początkowej obserwowano podczas kolejnych 5 iniekcji BTX-A (dla 6 iniekcji nie przeprowadzono analiz statystycznych ze względu na niską liczebność pacjentów w tej grupie). Również wyniki dotyczące redukcji stopnia niesprawności mierzonej w skali DAS (w założonym celu terapeutycznym) były istotne statystycznie względem wartości początkowej po 5 iniekcjach BTX-A. W ocenie poszczególnych celów terapeutycznych analizowanych w skali DAS obserwowano istotną statystycznie poprawę po 5 iniekcjach w zakresie: higieny, ubierania i pozycji kończyny [9]-[12].

Szczegółowa analiza badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego pomiędzy produktem leczniczym Xeomin® względem Botox® i Dysport® wykazała brak możliwości porównania skuteczności powyższych preparatów na podstawie opublikowanych danych, głównie ze względu na odmienny sposób prezentacji wyników (dane ciągłe i dychotomiczne) oraz zastosowanie innych skal oceny napięcia mięśniowego (5-punktowa skala Ashwortha i 6-punktowa, zmodyfikowana skala Ashwortha). Nieopublikowane wyniki udostępnione przez Zamawiającego opracowanie oraz przedstawione za stronach rejestrów badań klinicznych, pozwoliły na obliczenie danych ciągłych dotyczących redukcji napięcia mięśniowego w skali Ashwortha pochodzących z próby klinicznej Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności pomiędzy produktami leczniczymi Xeomin® i Botox®. Dodatkowo, przekonwertowano wyniki ciągłe pochodzące z badań Simpson i wsp. 1996 [20]-[21] oraz Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], porównujących stosowanie produktu leczniczego Botox® z placebo, co pozwoliło oszacować liczbę

pacjentów cechujących się poszczególnymi wynikami zdrowotnymi (zmiana w skali Ashwortha jako liczba całkowita z zakresu od -4 do +4) i porównać ten parametr dychotomiczny z wynikami dla produktu leczniczego Xeomin[®]. Obliczenia te pozwoliły na porównanie punktu końcowego, jakim był odsetek pacjentów raportujących spadek napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha względem wartości początkowej, co zgodne jest z definicją odpowiedzi na leczenie podaną w projekcie programu lekowego NFZ dostarczonego przez Wnioskodawcę [244]. Porównanie skuteczności klinicznej produktów leczniczych Xeomin[®] i Dysport[®], pomimo udostępnionych danych okazało się niemożliwe ze względu na odmienny sposób prezentacji wyników badań dotyczących zastosowanych opcji terapeutycznych.

Porównanie pośrednie analizowanych opcji terapeutycznych (Xeomin[®] vs Botox[®]) w zakresie danych dychotomicznych (odsetek pacjentów, u których wykazano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha względem wartości początkowej) wykazało znamiennej statystycznie przewagę produktu leczniczego Xeomin[®] nad Botox[®] w okresie obserwacji 16-20 tygodni w odniesieniu do zmniejszenia napięcia mięśniowego zginaczy nadgarstka, podczas gdy produkt leczniczy Botox[®] był istotnie statystycznie lepszy od Xeomin[®] w odniesieniu do zmniejszenia napięcia mięśniowego zginaczy palców w okresie obserwacji 6-8 oraz 12 tygodni od iniekcji, oraz zginaczy kciuka w okresie obserwacji 6-8 tygodni od iniekcji [1], [2], [3] vs [20], [22]. Porównanie danych ciągłych dotyczących redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha wykazało istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Xeomin[®] względem Botox[®] w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego zginaczy łokcia w okresie 16-20 tygodni od iniekcji BTX-A, natomiast znamiennej statystycznie przewaga produktu leczniczego Botox[®] względem Xeomin[®] raportowana była w grupie zginaczy palców w okresie obserwacji 6-8 tygodni od iniekcji BTX-A [2], [6] vs [20], [22]. Powyższe wyniki wskazują na porównywalną skuteczność analizowanych preparatów zawierających toksynę botulinową w postaci produktu leczniczego Botox[®] i Xeomin[®], mierzoną redukcją napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha, przy czym przewaga analizowanej interwencji (Xeomin[®]) dotyczyła dłuższych okresów obserwacji wynoszących 16-20 tygodni od iniekcji BTX-A. Podobnie nie zostały wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi preparatami BTX-A w zakresie redukcji stopnia niesprawności pacjentów, ocenianej w skali DAS po 6-8 tygodniach od iniekcji [2], [3] vs [22].

Należy podkreślić, iż w badaniach porównujących produkty lecznicze Botox[®] i Xeomin[®] w innych wskazaniach również nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy dwoma powyższymi preparatami toksyny botulinowej typu A. Jedno z porównań dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania powyższych preparatów w dystonii szyjnej [277]. W grupie 463 chorych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności produktu leczniczego Botox[®] i Xeomin[®].

Podobnie, badanie porównujące powyższe opcje terapeutyczne w leczeniu kurczu powiek wykazało jednakową skuteczność obu leków. Liczba chorych, u których obserwowano znaczną poprawę (w skali Jankovica oraz skali oceny stopnia niesprawności, wynosiła 34,9% w grupie Xeomin® w porównaniu z 28,4% w grupie, która otrzymała Botox® (różnica nieistotna statystycznie). Poprawa pojawiała się średnio po 4 dniach i utrzymywała około 11 tygodni [278].

Przeprowadzona analiza wyników dotyczących skuteczności klinicznej produktu leczniczego Dysport® w analizowanym wskazaniu, wykazała, że lek jest skuteczny w redukcji napięcia mięśniowego kończyny górnej względem wartości początkowej [32]-[46], co potwierdzają również wyniki badania Botuls przeprowadzonego w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, w którym produkt leczniczy Dysport® porównywano z brakiem interwencji [92]-[100].

W przypadku leczenia spastyczności brak jest badań bezpośrednio porównujących preparaty toksyny botulinowej typu A ze sobą, jak również danych na temat np. dyfuzji czy migracji leków z miejsca podania. Na podstawie badań kontrolowanych z grupą placebo można sugerować, iż poszczególne preparaty różnią się między sobą, jednak brak bezpośrednich badań nie pozwala na ocenę skali tych różnic. Różnice w budowie preparatów toksyny botulinowej typu A, ilość toksyny w ampułce, ilość białek kompleksujących, efekty w badaniach klinicznych, profil działań niepożądanych czy zalecane przez producenta rozcieńczenia i schematy ostrzyknięć mogą wykazać przewagę któregoś z preparatów, wymaga to jednak przeprowadzenia wiarygodnych, opartych na dużej grupie chorych badań bezpośrednio porównujących poszczególne leki z tej grupy.

Dawki preparatów toksyny botulinowej stosowane w analizowanych badaniach (zgodne z zalecanymi w ChPL) wynosiły odpowiednio: do 400 jednostek dla produktu leczniczego Xeomin®, od 75 do 400 jednostek dla produktu leczniczego Botox® oraz od 350 do 1000 jednostek dla produktu leczniczego Dysport®. Autorzy Analizy klinicznej zdecydowali o zsumowaniu wyników raportowanych dla wszystkich analizowanych dawek produktów leczniczych Botox® oraz Dysport®, ze względu na fakt iż podane dawki były dawkami maksymalnymi, co oznacza, że pacjenci otrzymywali lek w różnej dawce dostosowanej do swoich potrzeb (uwzględniającej np. liczbę spastycznych mięśni), a dodatkowo niewielkie liczebności pacjentów otrzymujących lek w różnych dawkach stanowiłyby znaczące ograniczenie wnioskowania statystycznego z przeprowadzonych porównań uwzględniających poszczególne dawki produktów leczniczych Botox® i Dysport®.

Profil bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin®, raportowany w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] był korzystny, nawet w przypadku stosowania wysokich dawek preparatu (do 435 jednostek). Występujące działania niepożądane miały w większości łagodne nasilenie, nie obserwowano znaczących różnic w bezpieczeństwie stosowania

terapii względem placebo. Podczas trwania leczenia nie zanotowano żadnego zgonu. Wyniki dotyczące tolerancji terapii uzyskane w analizowanym badaniu są zgodne z wcześniejszymi wynikami prób klinicznych wskazującymi na dobry profil bezpieczeństwa stosowania BTX-A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [1].

Przeprowadzone porównanie pośrednie pomiędzy poszczególnymi preparatami toksyny botulinowej typu A z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin[®] względem Botox[®] [1], [2], [5] vs [22], [24], [29], [31] oraz Xeomin[®] względem Dysport[®] [1], [2], [5] vs [32], [33], [34], [38], [40], [44], [45], [46]. Należy podkreślić, iż przeprowadzone porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa było ograniczone do tak samo zdefiniowanych punktów końcowych raportowanych w badaniach, niemniej terapia toksyną botulinową jest leczeniem stosunkowo bezpiecznym (lek podawany jest miejscowo), stąd liczba działań niepożądanych występujących podczas terapii i raportowanych w badaniach jest zwykle niewielka.

Wartym zauważenia jest fakt, iż wszystkie trzy analizowane leki: Xeomin[®], Botox[®] i Dysport[®] są preparatami zawierającymi toksynę botulinową typu A, stąd też profil działań niepożądanych raportowanych przez pacjentów powinien być zbliżony dla wszystkich powyższych opcji terapeutycznych. Jednakże, działania niepożądane opisywane przez autorów badań referencyjnych nie pokrywały się w odniesieniu do stosowania trzech różnych preparatów BTX-A, co uniemożliwiło szerszą ocenę bezpieczeństwa terapii. Wskazuje to jednocześnie, że raportowane działania niepożądane nie były specyficzne dla zastosowanej terapii toksyną botulinową typu A, a ich występowanie mogło być przypadkowe, zważywszy niewielkie prawdopodobieństwo ich występowania. Powyższy wniosek poparty jest również wykazaniem braku różnic w bezpieczeństwie stosowania preparatów toksyny botulinowej typu A w odniesieniu do placebo, co sugeruje, iż obserwowane działania niepożądane nie są specyficzne dla preparatów BTX-A.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin[®] wskazuje, że w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, jako działania występujące często raportowano ból lub krwaki w miejscu podania oraz osłabienie mięśni [52]. Najpoważniejsze działania niepożądane w populacji ogólnej związane z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (bez względu na preparat leczniczy zawierający BTX-A) dotyczą rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej z miejsca podania, co może w rzadkich przypadkach skutkować śmiercią [52]. Należy jednak podkreślić, że produkt leczniczy Xeomin[®] podany precyzyjnie do spastycznych mięśni w zalecanej dawce jest lekiem bezpiecznym, a występujące działania niepożądane związane są w głównej mierze z reakcjami w miejscu podania [52].

W próbie klinicznej, w której porównywano różne rozcieńczenia produktu leczniczego Xeomin® - badanie Barnes i wsp. 2010 [15]-[19] u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii, odpowiedź na leczenie definiowaną jako ≥ 1 punktowy spadek napięcia mięśniowego w skali Ashwortha względem wartości początkowej obserwowano u 62,2% chorych w 4 tygodnie po podaniu leku. Po 12 tygodniach terapii 44%-56,8% pacjentów nadal wykazywało odpowiedź na leczenie w odniesieniu do wszystkich analizowanych grup mięśni w ocenie napięcia mięśniowego, a zastosowana terapia była dobrze tolerowana przez chorych [15].

Badania o niższej wiarygodności wskazują, iż Xeomin® może być skutecznie i bezpiecznie stosowany jako kontynuacja wcześniejszego leczenia produktem leczniczym Botox® [47]. W badaniu obserwacyjnym, mającym na celu ocenę długoterminowych efektów stosowania produktu leczniczego Xeomin® w grupie pacjentów leczonych wcześniej innym preparatem toksyny botulinowej typu A (Botox®), nie obserwowano dodatkowych, nowych działań niepożądanych występujących w okresie 3 lat stosowania produktu leczniczego Xeomin®, jak również spadku efektywności klinicznej preparatu. Autorzy badania podali, że nie obserwowano różnic pomiędzy wcześniejszym zastosowaniem produktu leczniczego Botox® i późniejszym Xeomin® w ocenie profilu bezpieczeństwa terapii [47]. Lek stosowany w dawkach wyższych od zalecanych (do 540 jednostek ogółem w obrębie kończyny górnej) nie jest związany z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa [48]. Włączone opisy przypadków wskazują na kliniczną poprawę pacjentów po udarze w zakresie funkcji ruchowych górnej kończyny, w wyniku zastosowania skojarzonej terapii toksyną botulinową typu A (Xeomin®) wraz z programem rehabilitacyjnym [50], a pacjenci wtórnie nie odpowiadający na leczenie spastyczności toksyną botulinową typu A mogą być skutecznie przestawieni na leczenie produktem leczniczym Xeomin®, który jest wolny od białek kompleksujących i wykazuje niewielką immunogenność [51].

W rejestrach badań klinicznych odnaleziono informacje dotyczące dwóch badań będących w toku i dotyczących stosowania produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu spastyczności kończyny górnej/dolnej [90], [91]. W żadnym z nich nie zastosowano jednak aktywnego komparatora do porównania z ocenianą interwencją.

Odnalezione opracowania (badania) wtórne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności kończyny górnej oparte były przede wszystkim na badaniach dotyczących produktów leczniczych Botox® i Dysport®. Wynikało to z faktu, iż jak dotąd opublikowano niewiele badań RCT z wykorzystaniem produktu leczniczego Xeomin® w powyższym wskazaniu. Autorzy opracowań wtórnych również nie odnaleźli badań pozwalających na porównanie poszczególnych preparatów BTX-A, stąd wnioski płynące z opracowań dotyczą preparatów toksyny botulinowej typu A ogółem. Wskazują one na skuteczność BTX-A w zmniejszaniu napięcia mięśniowego, jak również na zwiększenie zakresu biernych ruchów spastycznej kończyny. Również całkowita ocena terapii BTX-A

jest wysoko klasyfikowana przez lekarzy oraz chorych i ich opiekunów. Nie ma natomiast wystarczających danych pozwalających na wykazanie skuteczności leku w odniesieniu do poprawy funkcjonalności kończyny jak również jakości życia chorych. Preparaty toksyny botulinowej typu A są dobrze tolerowane, profil ich bezpieczeństwa nie różni się istotnie statystycznie od placebo, a występujące działania niepożądane pojawiają się zwykle w stopniu łagodnym do umiarkowanego i mają charakter lokalny. Brak jest randomizowanych badań pozwalających na długoterminową ocenę efektów stosowania BTX-A, jednak wyniki badań obserwacyjnych wskazują na utrzymującą się skuteczność leku i korzystny profil bezpieczeństwa w długim okresie czasu. Autorzy opracowań wtórnych wskazują na dużą heterogeniczność badań dotyczących stosowania BTX-A w poudarowej spastyczności kończyn, co utrudnia meta-analizę wyników. Wskazują również na konieczność przeprowadzenia wiarygodnych prób klinicznych, w których preparaty BTX-A zostałyby porównane pomiędzy sobą oraz z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w poudarowej spastyczności kończyny górnej [62]-[89].

Wartym podkreślenia jest też fakt, iż stosowanie preparatów toksyny botulinowej typu A nie wiąże się z problemem braku „*compliance*” czyli niestosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych. Lek podawany być może bowiem jedynie przez wyspecjalizowany personel medyczny, a iniekcje wykonywane są w odstępie około 3 miesięcy. Schemat terapii BTX-A nie wymaga więc codziennego stosowania leków doustnych, co często jest zaniedbywane przez chorych.

Przeprowadzona w niniejszym opracowaniu analiza efektywności klinicznej stosowania produktu leczniczego Xeomin® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej względem wybranych komparatorów cechowała się licznymi ograniczeniami, spośród których największe stanowił brak badań pozwalających na bezpośrednie porównanie pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi. Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie skuteczności oparte było głównie na wynikach przekonwertowanych przez Autorów Analizy Klinicznej z pierwotnych danych raportowanych w badaniach, natomiast porównanie pośrednie w zakresie profilu bezpieczeństwa obejmowało jedynie wybrane punkty końcowe, definiowane w ten sam sposób w zidentyfikowanych próbach klinicznych. Nie udało się również przeprowadzić porównań bezpośrednich/pośrednich ze wszystkimi wybranymi komparatorami (alkohol etylowy/fenol/BSC). Należy jednak podkreślić, że efektywność kliniczna preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (w tym produktu leczniczego Xeomin®) w analizowanym wskazaniu jest udokumentowana licznymi badaniami RCT i potwierdzona opiniami ekspertów klinicznych.

Podsumowując, zastosowanie toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej wskazuje na istotną

statystycznie względem placebo redukcję napięcia mięśni kończyny górnej (w grupie mięśni zginaczy nadgarstka oraz palców efekt ten utrzymywał się do 20 tygodnia od iniekcji BTX-A), jak również redukcję stopnia niesprawności pacjentów. Porównanie pośrednie pomiędzy produktem leczniczym Xeomin® i Botox® w zakresie redukcji napięcia mięśni kończyny górnej wykazało porównywalną skuteczność obydwu leków, natomiast porównanie z zakresu skuteczności klinicznej z produktem leczniczym Dysport® i alkoholem etylowym/fenolem/BSC okazało się niemożliwe do przeprowadzenia na podstawie odszukanych badań. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® względem placebo jest korzystny i porównywalny względem innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (Botox® i Dysport®). Skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeomin® została potwierdzona podczas 89-tygodniowego okresu obserwacji, podczas którego chorzy z poudarową spastycznością kończyny górnej otrzymywali do 6 iniekcji BTX-A. Dodatkowo, terapia produktem leczniczym Xeomin® nie prowadziła do wytworzenia przeciwciał neutralizujących toksynę botulinową typu A.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej. Do ograniczeń analizy klinicznej zaliczyć należy:

- brak możliwości bezpośredniego porównania analizowanej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Xeomin®) z jakimkolwiek wybranym aktywnym komparatorem (technologią opcjonalną) - produktem leczniczym Botox®, Dysport® lub alkoholem etylowym/fenolem, jak również brak możliwości porównania produktu leczniczego Xeomin® z BSC (w odnalezionych badaniach RCT BSC było stosowane zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej),
- możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie oceny skuteczności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Xeomin®) jedynie z produktem leczniczym Botox® (brak możliwości pośredniego porównania skuteczności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® względem preparatu Dysport®; porównanie pomiędzy preparatem Xeomin®, a Dysport® było możliwe jedynie w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa), brak możliwości pośredniego porównania efektów klinicznych zastosowania analizowanej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Xeomin®) z alkoholem etylowym/fenolem lub BSC,

- niewielka liczba dostępnych badań dotyczących zastosowania analizowanej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Xeomin®) w poudarowej spastyczności kończyny górnej względem placebo; zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne Karnovsky i wsp. 2009; uniemożliwiło to przeprowadzenie porównania uzyskanych wyników z wynikami otrzymanymi w innych próbach klinicznych; niemożliwe było zatem przeprowadzenie meta-analizy wyników, w celu zwiększenia ich wiarygodności (należy jednak podkreślić, że zidentyfikowane badanie Karnovsky i wsp. 2009 zostało przeprowadzone na odpowiednio licznej grupie pacjentów),
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich

- porównanie pośrednie analizowanej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Xeomin®) z produktem leczniczym Botox® w zakresie skuteczności możliwe było jedynie dla 2 z 9 zidentyfikowanych badań RCT, w których oceniano produkt leczniczy Botox®,
- ze względu na odmiennie definiowane punkty końcowe w zidentyfikowanych badaniach potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy produktem leczniczym Xeomin® i Botox® porównanie udało się przeprowadzić jedynie dla oceny zmian napięcia mięśniowego, mierzonych w skali ASH oraz oceny stopnia niesprawności pacjentów, mierzonych w skali DAS,
- porównanie pośrednie analizowanej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Xeomin®) z produktem leczniczym Botox® dotyczące zmiany napięcia mięśniowego spastycznej kończyny górnej przeprowadzono na podstawie danych przekonwertowanych przez Autorów Analizy Klinicznej z oryginalnych danych dostępnych w publikacjach pełnotekstowych lub przedstawionych na stronie rejestrów badań klinicznych,
- porównanie pośrednie dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa przeprowadzone pomiędzy produktami leczniczymi: Xeomin® vs Botox® oraz Xeomin® vs Dysport® przeprowadzone zostało na podstawie ograniczonej liczby punktów końcowych, które były podobnie definiowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych,
- badania wykorzystane do porównania pośredniego oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego: Xeomin® vs Botox® oraz Xeomin® vs Dysport® wykazywały heterogeniczność m. in. w zakresie: początkowej oceny spastyczności kończyny górnej, okresu obserwacji, liczby podań BTX-A, liczebności grup, okresu trwania spastyczności/okresu który upłynął od udaru, liczby i rodzaju mięśni do których podawano BTX-A czy dodatkowych terapii stosowanymi w ramach BSC (szczegółowy opis heterogeniczności wykorzystanych badań przedstawiony został w rozdziałach: 5.2.; 5.3.),

- w niektórych badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego: Xeomin® vs Botox® oraz Xeomin® vs Dysport® nie zdefiniowano skal oraz formularzy zastosowanych podczas klasyfikacji działań niepożądanych oraz oceny stopnia ich nasilenia,
- dla potrzeb porównań pośrednich uwzględniono wyniki raportowane dla różnych okresów obserwacji; należy jednak podkreślić, że różnica dotycząca okresów obserwacji w których raportowano porównywane punkty końcowe wynosiła maksymalnie 2 tygodnie,
- nie wszystkie definicje porównywanych pośrednio punktów końcowych były identyczne, dotyczyło to zarówno punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa (punkty końcowe definiowano jako kontuzje lub przypadkowe urazy), jak i z zakresu skuteczności klinicznej (w zakresie zmiany oceny stopnia niesprawności pacjentów punkty końcowe definiowano jako redukcję stopnia niesprawności ogółem lub redukcję stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej),
- dla potrzeb porównań pośrednich zsumowano wyniki raportowane po podaniu różnych, poszczególnych dawek produktów leczniczych Botox® i Dysport®,
- ze względu na niewielkie liczebności pacjentów w grupach otrzymujących produkt leczniczy Botox® i Dysport® w poszczególnych dawkach, jak również zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® w zakresie dawek wynoszących maksymalnie 400 U (mediana: 320 U) nie było możliwości porównania i oszacowania wielkości efektów klinicznych analizowanych preparatów toksyny botulinowej typu A w zależności od zastosowanej dawki.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badania RCT – Karnovsky 2009 [1]-[9]

- zastosowanie randomizacji ze stratyfikacją, co mogło zakłócać losowość przydziału do grupy badanej oraz kontrolnej i przez to wpływać na wynik badania,
- oceniano efekty zastosowanej terapii po jednokrotnym podaniu toksyny botulinowej typu A jednak wyniki dotyczące wielokrotnych podań BTX-A zostały opisane na podstawie otwartej, długoterminowej fazy badania [9]-[12],
- w badaniu ocenę zmian napięcia mięśniowego względem wartości początkowej przeprowadzono w oparciu o skalę Ashwortha (ASH), podczas gdy najczęściej stosowaną w badaniach dotyczących oceny efektywności klinicznej innych preparatów toksyny botulinowej typu A i zalecaną jest zmodyfikowana, 6-punktowa skala Ashwortha (MAS); zastosowanie odmiennych skal oceny napięcia mięśniowego w badaniach dotyczących stosowania produktów leczniczych Xeomin®, Botox®, Dysport® stanowiło główną przeszkodę w przeprowadzeniu porównań pośrednich,
- w badaniu nie podano wyników dotyczących oceny zmiany napięcia mięśniowego w skali Ashwortha w postaci parametrów ciągłych (zazwyczaj raportowanych w innych badaniach RCT dotyczących oceny efektywności klinicznej innych preparatów toksyny botulinowej typu A),

- liczbowe wyniki dla ocenianych punktów końcowych z zakresu oceny stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS, oceny obciążenia opiekunów w skali CBS czy ogólnej oceny efektów terapii przedstawione zostały na stronach rejestrów badań klinicznych (a nie w publikacji pełnotekstowej),
- w badaniu nie oceniano efektów terapii w zależności od zastosowanej dawki leku, nie przeprowadzono też analiz dla subpopulacji wyodrębnionych np. na podstawie wieku, płci, stopnia nasilenia spastyczności, czy okresu czasu jaki upłynął od udaru.

Ograniczenia badania RCT – Hesse i wsp. 2012 [13]-[14]

- włączona populacja obejmowała pacjentów po udarze, z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców, a więc chorych u których zastosowane leczenie miało na celu zapobiec lub osłabić wystąpienie spastyczności kończyny górnej, w związku z czym reprezentatywność populacji włączonej do badania Hesse i wsp. 2012 [13]-[14] została oceniana jako niska,
- niewielka liczebność próby (N=18), jednak należy podkreślić, że próba kliniczna miała charakter badania pilotażowego,
- w grupie kontrolnej nie stosowano żadnej interwencji, a badanie było pojedynczo maskowane (jedynie badacze nie byli świadomi przydziału do grup), co mogło wpływać na subiektywną ocenę stosowanej terapii przez pacjentów,
- brak oceny profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Ograniczenia badania RCT – Barnes 2010 i wsp. [15]-[19]

- włączona populacja obejmowała pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii, jednak należy podkreślić, że u większości pacjentów tj. u 88% spastyczność spowodowana była udarem,
- w obydwu analizowanych grupach stosowano produkt leczniczy Xeomin[®], podawany w różnych rozcieńczeniach, co oznacza, że brak było grupy względem której Autorzy badania mogli wykazać przewagę zastosowanego leczenia (próba kliniczna miała charakter *non-inferiority*),
- średnia liczebność próby, co mogło utrudniać uzyskanie homogeniczności porównywanych grup chorych,
- zastosowanie randomizacji ze stratyfikacją, co mogło zakłócać losowość przydziału do grupy badanej oraz kontrolnej i przez to wpływać na wynik badania,
- w badaniu ocenę zmian napięcia mięśniowego względem wartości początkowej przeprowadzono w oparciu o skalę Ashwortha (ASH), podczas gdy najczęściej stosowaną w badaniach dotyczących oceny efektywności klinicznej innych preparatów toksyny botulinowej typu A i zalecaną skalą pomiarową jest zmodyfikowana, 6-punktowa skala Ashwortha (MAS),

- w badaniu nie podano wyników dotyczących oceny zmiany napięcia mięśniowego w skali Ashwortha w postaci danych ciągłych (zazwyczaj raportowanych w innych badaniach RCT dotyczących oceny efektywności klinicznej innych preparatów toksyny botulinowej typu A),
- liczbowe wyniki dla wielu ocenianych punktów końcowych przedstawione zostały na stronach rejestrów badań klinicznych (a nie w publikacji pełnotekstowej).

Ograniczenia badania dotyczącego długoterminowej oceny efektywności klinicznej BTX-A – Karnovsky 2011 [9]-[12]

- próba nierandomizowana, przeprowadzona bez zamaskowania, bez grupy kontrolnej,
- liczebność pacjentów na końcu badania była niewielka (n=16) i uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnych analiz statystycznych, jednakże w początkowej fazie badania do analiz włączono 145 pacjentów, z których 76,6% otrzymało co najmniej 3 iniekcje (sesje) BTX-A,
- ocenę zmian napięcia mięśniowego względem wartości początkowej przeprowadzono w oparciu o skalę Ashwortha (ASH), podczas gdy najczęściej stosowaną w badaniach dotyczących oceny efektywności klinicznej innych preparatów toksyny botulinowej typu A i zalecaną skalą pomiarową jest zmodyfikowana, 6-punktowa skala Ashwortha (MAS),
- nie podano wyników dotyczących oceny zmiany napięcia mięśniowego w skali Ashwortha w postaci danych ciągłych (zazwyczaj raportowanych w innych badaniach RCT dotyczących oceny efektywności klinicznej innych preparatów toksyny botulinowej typu A).

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności – [47], [48], [49], [50], [51]

- badania o niższej wiarygodności włączone do niniejszej analizy stanowiły nierandomizowane próby kliniczne bez grupy kontrolnej [47], [48], badanie retrospektywne będące analizą zbiorczą wyników badań RCT [49] lub opisem pojedynczych przypadków/serii przypadków [50], [51],
- populacje pacjentów włączonych do badań o niższej wiarygodności obejmowały chorych nie tylko z poudarową spastycznością kończyny górnej ale również z niedowładem połowicznym, spastycznością kończyny dolnej czy dystonią, co oznacza, iż reprezentatywność populacji włączonej do powyższych badań należy określić jako umiarkowaną,
- w niektórych badaniach zastosowano dawkę produktu leczniczego Xeomin® wyższą od zalecanej w ChPL Xeomin®,
- w badaniach raportowano wyniki dla niewielkiej liczby punktów końcowych, należy jednak podkreślić, że były to wyniki pozwalające na ocenę spastyczności w postaci zmian napięcia mięśniowego w skali ASH lub MAS oraz ocenę profilu bezpieczeństwa, a okres obserwacji w badaniach był długi i wynosił do 3 lat.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych

schematów terapeutycznych. W związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami **wiarygodność wyników dotyczących porównania produktu leczniczego Xeomin® względem placebo oraz różnych rozcieńczeń produktu leczniczego Xeomin® oceniono jako wysoką, podczas gdy wiarygodność przeprowadzonych porównań pośrednich pomiędzy produktami leczniczymi Xeomin® względem Botox® i Dysport® jako średnią. Podobnie, jako średnią uznano wiarygodność porównania pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Xeomin® względem braku interwencji** (głównie ze względu na niewielką liczebność próby oraz niską reprezentatywność włączonej populacji).

11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dotyczącej produktu leczniczego Xeomin® zawierającego toksynę botulinową typu A (BTX-A) i stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej wskazują na istotną statystycznie skuteczność analizowanego leku w zakresie redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha, w porównaniu z placebo.
2. Podobnie, statystycznie istotną przewagę BTX-A (Xeomin®) nad placebo obserwowano w odniesieniu do innych parametrów skuteczności klinicznej takich jak: redukcja stopnia niesprawności pacjentów mierzona w skali DAS, zmniejszenie obciążenia osób opiekujących się pacjentem mierzone w skali CBS czy całkowita ocena efektów terapii.
3. Profil bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) nie różnił się istotnie statystycznie od podawania placebo.
4. Porównanie pośrednie (nie istniała możliwość porównania bezpośredniego) skuteczności klinicznej pomiędzy produktami leczniczymi Xeomin® i Botox® wykazało porównywalną skuteczność obydwu leków w zakresie redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, mierzonej w skali Ashwortha oraz redukcji stopnia niesprawności pacjentów względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS.
5. Bezpośrednie, jak i pośrednie porównanie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® i Dysport®, jak również efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® względem alkoholu etylowego/fenolu, jak również BSC (ang. *Best Supportive Care*) było niemożliwe do przeprowadzenia.
6. Porównanie pośrednie (nie istniała możliwość porównania bezpośredniego) profilu bezpieczeństwa pomiędzy produktami leczniczymi Xeomin® i Botox® oraz Xeomin® i Dysport® nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi preparatami.

7. Potwierdzono skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Xeomin® podczas okresu obserwacji wynoszącego do 89 tygodni, podczas których podawano do 6 iniekcji BTX-A.
8. Produkt leczniczy Xeomin® stosowany w okresie 4-6 tygodni od wystąpienia udaru okazał się być również skuteczny w zapobieganiu poudarowej sztywności mięśni palców mierzonej oceną napięcia mięśniowego w zmodyfikowanej skali Ashwortha.
9. Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną i dobry profil bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Xeomin® stosowanego w analizowanym wskazaniu w długim okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat.
10. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa skłaniają do uznania produktu leczniczego Xeomin® za bezpieczną formę terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej.
11. Przytoczone wnioski z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie toksyny botulinowej typu A w postaci m. in. produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej wiąże się z redukcją napięcia mięśniowego mierzonego w skali Ashwortha względem poziomu wyjściowego lub podania placebo, poprawą funkcjonalności oraz biernego zakresu ruchów kończyny. Obserwowane efekty utrzymują się przez okres 3-4 miesięcy od iniekcji.
12. **Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że zastosowanie produktu leczniczego (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej prowadzi do istotnej statystycznej redukcji napięcia mięśniowego oraz redukcji stopnia niesprawności pacjentów względem placebo, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii. W porównaniu pośrednim produkt leczniczy Xeomin® wykazuje zbliżoną skuteczność względem produktu leczniczego Botox®, a profil bezpieczeństwa wszystkich trzech preparatów toksyny botulinowej typu A (Xeomin®, Botox®, Dysport®) jest porównywalny.**

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne, randomizowane badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®)

Badanie Karnovsky i wsp. 2009: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) vs placebo – randomizowana faza podwójnie zamaskowana

- [1] Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Sassin I, Comes G i wsp. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. Clin Neuropharmacol 2009; 32(5):259-265.
- [2] http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00432666?term=xomin+and+spasticity&rank=4§=Xqie015_01; (stan na listopad 2013).
- [3] Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Sassin I, Comes G et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. Prezentacja ustna – materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [4] NT 201 – Common Technical Document. Version 4. Summary of Clinical Efficacy. Date: 01.07.2009, materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [5] NT 201 – Common Technical Document. Version 6. Clinical Overview. Date: 01.07.2009, materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [6] Integrated Clinical and Statistical Study Report. MRZ 60-201-0410/1. 31 Mar 2009, materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [7] Kanovsky P, Sassin I, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of NT 201 (Xeomin) in the upper limb post-stroke spasticity in a double-blind placebo-controlled randomized multi-center trial. Movement Disorders 2008; 23(Suppl 1):S377.
- [8] Kanovsky P, Grafe S, Comes G, Sassin I, Platz T. 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.
- [9] Kanovsky P, Platz T, Comes G, Grafe S, Sassin I. NT201 botulinum neurotoxin free from complexing proteins (Xeomin) provided sustained efficacy and was safe in spasticity: 89 weeks long-term data. Journal of the Neurological Sciences 2009; 285(Suppl 1):S75-S76.

Badanie Karnovsky i wsp. 2011: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) vs placebo – nierandomizowana faza otwarta

- [10] Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Comes G, Grafe S i wsp. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. J Rehabil Med 2011; 43(6):486-492.
- [11] Kanovsky P, Sassin I, Comes G i wsp. Repeated injections of NT 201 (botulinum neurotoxin free from complexing proteins) in upper limb post-stroke spasticity patients. Movement Disorders, 2009; 24(Suppl.1):S452.
- [12] Kanovsky P, Sassin I, Comes G i wsp. Efficacy and safety of repeated NT 201 (Xeomin®) treatments for up to one year in upper limb post-stroke spasticity. 5th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine 2009. Abstrakt OP-049.

Badanie Hesse i wsp. 2012: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) vs brak interwencji

- [13] Hesse S, Mach H, Fröhlich S, Behrend S, Werner C, Melzer I. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 2012; 26(3):237-245.
- [14] Werner C, Mach H, Fröhlich S i wsp. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: A randomized controlled trial. Toxicon 2013; 68:122.

Badanie Barnes i wsp. 2010: różne rozcieńczenia toksyny botulinowej typu A (Xeomin®)

- [15] Barnes M, Schnitzler A, Medeiros L, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies--a randomized parallel-group study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010; 122(4):295-302.
- [16] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00465738?term=xeomin+and+spasticity&rank=2>; (stan na listopad 2013).
- [17] Barnes MP, Schnitzler A, Amaral A, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P. Different dilutions of NT 201 (Xeomin®; botulinum neurotoxin free from complexing proteins) is efficacious and well-tolerated in upper limb spasticity of various etiologies. *Cerebrovascular Diseases* 2010; 29(Suppl 2):245-246.
- [18] Barnes MP, Schnitzler A, Amaral e Silva, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P. Different dilutions of NT 201 (Xeomin, botulinum neurotoxin free from complexing proteins) is efficacious and well tolerated in upper limb spasticity of various etiologies. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 285(Suppl 1):S75.
- [19] Barnes M, Schnitzler A, Amaral e Silva, Aquilar M, Lehnert-Bater A, Minnasch P. NT201 (Xeomin R) - botulinum neurotoxin free from complexing proteins is efficacious and well-tolerated in upper limb spasticity of various etiologies. *Movement Disorders* 2009; 24(Suppl 1):450.

Toksyna botulinowa typu A (Botox®) vs placebo

- [20] Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM 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.
- [21] Brien CF, Simpson DM, Alexander DN, Tagliati M, Aswad AS, Gibson J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the use of botulinum toxin type A in the treatment of spasticity. *Neurology* 1995; 45 (Suppl 4):A329.
- [22] Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M i wsp. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *The New England journal of medicine* 2002; 347(6):395-400.
- [23] Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh D, Marciniak C, Turkel C i wsp. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study of the safety and efficacy of BOTOX (Botulinum toxin Type A) purified neurotoxin in the treatment of focal upper limb spasticity post-stroke. *American Academy of Neurology 53rd Annual Meeting* 2001, *Neurology* 2001;56 (Suppl 3).
- [24] Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, Reding M, Alexander D, Good D i wsp. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(7):1063-1069.
- [25] Childers MK, Brashear A, Jozefczyk PB, Reding MJ, Dru RM, Lee CH i wsp. A multicenter, double-blind, placebo-controlled dose response trial of botulinum toxin type A (Botox) in upper limb spasticity post-stroke. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2):A295.
- [26] Jahangir AW, Tan HJ, Norlinah MI, Nafisah WY, Ramesh S, Hamidon BB i wsp. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *Med J Malaysia* 2007; 62(4):319-322.
- [27] Boer KS, Arwert HJ, de Groot JH, Meskers CG, Mishre AD, Arendzen JH. Shoulder pain and external rotation in spastic hemiplegia do not improve by injection of botulinum toxin A into the subscapular muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(5):581-583.
- [28] Meythaler JM, Vogtle L, Brunner RC. 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.
- [29] Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(8):1983-1992.

- [30] Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, Duraski SA, Denby FA, McCarty S i wsp. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91(12):1007-1019.
- [31] Wolf SL, Milton SB, Reiss A, Easley KA, Shenvi NV, Clark PC. 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.

Toksyna botulinowa typu A (Dysport[®]) vs placebo

- [32] Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J 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.
- [33] Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F 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.
- [34] Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(2):217-221.
- [35] Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. A randomised double blind placebo controlled trial of botulinum toxin treatment on the disabling effects of severe arm spasticity in stroke. *Cerebrovascular Diseases* 1999; 9 (Suppl 1):124.
- [36] Bhakta BB, O'Connor RJ, Cozens JA. Associated reactions after stroke: a randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2008; 40(1):36-41.
- [37] Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. 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. *Clin Rehabil* 1998; 12(5):381-388.
- [38] Kong KH, Neo JJ, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. *Clin Rehabil* 2007; 21(1):28-35.
- [39] Marco E, Duarte E, Vila J, Tejero M, Guillen A, Boza R i wsp. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2007; 39(6):440-447.
- [40] McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J 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. *J Rehabil Med* 2009; 41(7):536-544.
- [41] Baguley IJ, Nott MT, Turner-Stokes L, De Graaff S, Katrak P, McCrory P i wsp. Investigating muscle selection for botulinum toxin-A injections in adults with post-stroke upper limb spasticity. *J Rehabil Med* 2011; 43(11):1032-1037.
- [42] Turner-Stokes L, Baguley IJ, Graaff S, Katrak P, Davies L, McCrory P 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. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2010; 42(1):81-89.
- [43] Hughes A, Baguley I, Graaff S, Davies L, McCrory P, Sandanam J i wsp. Botulinum toxin (Dysport) in upper limb spasticity following stroke - a placebo controlled study. *Journal of Clinical Neuroscience* 2008; 15:355-356.
- [44] Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil* 2005; 27(4):176-184.

- [45] Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Vicaut E. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007; 78(8):845-848.
- [46] Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, Kumthornthip W, Mok VC, Delgado-De Los Santos MM i wsp. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26(7):812-821.

B. Badania o niższej wiarygodności – nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej, opisy serii przypadków lub pojedynczych przypadków

- [47] Dressler D: Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. *Eur J Neurol*, 2009;16(Suppl.2):2-5.
- [48] Santamato A, Panza F, Ranieri M, Frisardi V, Micello MF, Filoni S i wsp. Efficacy and safety of higher doses of botulinum toxin type A NT 201 free from complexing proteins in the upper and lower limb spasticity after stroke. *J Neural Transm* 2013; 120(3):469-476.
- [49] Kanovsky P, Barnes M, Pulte I, Minnasch P. Efficacy of NT 201 (botulinum neurotoxin type a, free from complexing proteins) in the treatment of patients with upper limb spasticity. *Cerebrovascular Diseases* 2010; 29(Suppl 2):65.
- [50] Santamato A, Panza F, Filoni S, Ranieri M, Solfrizzi V, Frisardi V i wsp. Effect of botulinum toxin type A, motor imagery and motor observation on motor function of hemiparetic upper limb after stroke. *Brain Inj* 2010; 24(9):1108-1112.
- [51] Santamato A, Ranieri M, Panza F, Frisardi V, Micello MF, Filoni S i wsp. Effectiveness of switching therapy from complexing protein-containing botulinum toxin type A to a formulation with low immunogenicity in spasticity after stroke: a case report. *J Rehabil Med* 2012; 44(9):795-797.

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

URPL

- [52] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin®.
- [53] Highlights of prescribing information. Xeomin, 2011.

FDA

- [54] Medication Guide XEOMIN® (Zeo-min) (incobotulinumtoxinA) for injection, intramuscular 8. 02. 2010.
- [55] FDA Gives Update on Botulinum Toxin Safety Warnings; Established Names of Drugs Changed. 3. 08. 2009.
- [56] FDA Requires Boxed Warning for All Botulinum Toxin Products FDA NEWS RELEASE. 30. 04. 2009.
- [57] Early Communication about an Ongoing Safety Review of Botox and Botox Cosmetic (Botulinum toxin Type A) and Myobloc (Botulinum toxin Type B). 2. 08. 2008.
- [58] Ważne informacje o bezpieczeństwie dotyczące produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową Botox®, Dysport®, NeuroBloc® - ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem toksyny. 27. 07. 2007.

Inne źródła danych

- [59] Public Assessment Report Mutual Recognition Procedure. Xeomin Clostridium Botulinum Neurotoxin.
- [60] Turkel CC, Bowen B, Liu J, Brin MF. Pooled analysis of the safety of botulinum toxin type A in the treatment of poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(6):786-92.
- [61] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi_id=2639748; (stan na listopad 2013).

D. Opracowania (badania) wtórne

Przeglądy systematyczne z meta-analiza

- [62] Foley N, Pereira S, Salter K i wsp. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2013; 94(5):977-989.
- [63] Foley NC, Salter K, Pereira S i wsp. Does treatment with botulinum toxin improve upper-extremity function following stroke? a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011; 42(11):e610.
- [64] Elia AE, Filippini G, Calandrella D i wsp. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review. *Movement Disorders* 2009; 24(6):801-812.
- [65] Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *Journal of Neural Transmission*. 2008; 115(4):617-623.
- [66] Cardoso E, Rodrigues B, Lucena R i wsp. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63(1):30-33.
- [67] Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2004; 20(7):981-90.
- [68] Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clinical Rehabilitation*. 2013; 27(12): 1084-1096.

Meta-analizy bez przeglądu systematycznego

- [69] Francis HP, Wade DT, Turner-Stokes L i wsp. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 2004; 75(11):1547-1551.

Przeglądy systematyczne

- [70] van Kwijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ i wsp. Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2002; 34(2):51-61.
- [71] Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review. *Clinical Therapeutics*. 2010; 32(14):2282-2303.
- [72] Ivanhoe CB, Eaddy-Rose NK. Botulinum Toxin Type A and Post-stroke Spasticity of the Upper Limbs. *US Neurology*. 2009; 5(1):38-40.
- [73] Duprey E, Dehail P, Cuny E i wsp. [Botulinum toxin and traumatic brain injury]. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2003; 46(6):303-306.
- [74] Liepert J. Evidence-based therapies for upper extremity dysfunction. *Current Opinion in Neurology*. 2010; 23(6):678-682.
- [75] Demetrios M, Khan F, Turner-Stokes L i wsp. Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(6).
- [76] Rousseaux M, Launay MJ, Kozłowski O. [Post stroke hemiplegia: interest of botulinum toxin injection at the upper limb]. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2003; 46(6):286-295.
- [77] Simpson DM, Gracies JM, Graham HK: Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008;70(19):1691-1698.
- [78] Francisco GE. Botulinum toxin for post-stroke spastic hypertonia: a review of its efficacy and application in clinical practice. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 2007; 36(1):22-30.
- [79] Teasell R, Foley N, Pereira S i wsp. Evidence to practice: botulinum toxin in the treatment of spasticity post stroke. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2012; 19(2):115-121.
- [80] Teasell R, Foley N, Salter K i wsp. Botulinum Toxin in the Treatment of Upper and Lower Limb Spasticity Post Stroke. The Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation (EBRSR) reviews current practices in stroke rehabilitation. 2012:1-31. www.ebrsr.com; (stan na listopad 2013).

- [81] Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin®): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Err J Neurol.* 2012; 19(3):385-389.
- [82] Yelnik AP. [Pharmacology and upper limb poststroke spasticity: a review. International Society of Prosthetics and Orthotics]. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique.* 2004; 47(8):575-589.
- [83] Lyons BE, Moore P, Bhakta BB i wsp. Botulinum toxin for adult spasticity after stroke or non-progressive brain lesion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(3).
- [84] Lyons BE, Moore P, Bhakta BB i wsp. Botulinum toxin for adult spasticity after stroke or non-progressive brain lesion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(6).
- [85] Phillips K, Pitt V, O'Connor D i wsp. Interventions for managing skeletal muscle spasticity following traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;(1).

Raporty HTA

- [86] Botulinum Toxin A for Spasticity and Associated Pain Following Damage to the Central Nervous System: Clinical and Cost Effectiveness and Guidelines for Use. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Health Technology Inquiry Service (HTIS). 28 maja 2008.
- [87] Clostridium botulinum neurotoxin type A, free from complexing proteins. Indication: Post-stroke spasticity. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 16 grudzień 2009.
- [88] Garces K, McCormick A, McGahan L i wsp. Botulinum toxin A upper and lower limb spasticity: a systematic review [Technology report no 51]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. 2005.
- [89] Garces K, McCormick A, McGahan L i wsp. Botulinum toxin A in the treatment of upper and lower limb spasticity: a systematic review of randomized controlled trials (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2006;(3):12.

E. Badania nieopublikowane

- [90] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392300?> (stan na listopad 2013).
- [91] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01603459?> (stan na listopad 2013).

F. Badania wykluczone z Analizy Klinicznej

Badanie Botuls

- [92] Rodgers H, Shaw L, Price C, Wijck F, Barnes M, Graham L i wsp. Study design and methods of the BoTULS trial: a randomised controlled trial to evaluate the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Trials* 2008; 9(59):59TN.
- [93] Rodgers H, Shaw L. Botulinum toxin for the treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomised controlled trial. *3rd UK Stroke Forum Conference 2008* 2008;21-22.
- [94] Shaw L, Price C, Wijck F, Barnes M, Graham L, Ford GA. A randomized controlled trial to evaluate the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin: one month results. *Clin Rehabil* 2009; 23(8):757-758.
- [95] Shaw L, Price C, Wijck F, Barnes M, Graham L, Ford GA. Final results from the BoTULS trial: a multicentre randomized controlled trial to evaluate the clinical effect of treating post-stroke upper limb spasticity with botulinum toxin type A. *Clin Rehabil* 2010; 24:955-956.
- [96] Shaw L, Barnes M, Ford G, Graham L, Price C, Rodgers H i wsp. Final results from the BoTULS trial: a randomised controlled trial to evaluate the clinical effect of treating post stroke upper limb spasticity with botulinum toxin. *International journal of stroke* 2009; 4(Suppl 2):10.
- [97] Shaw L, Price C, Wijck F, Barnes M. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effect of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin. *Clin Rehabil* 2010; 24:658.

- [98] Shaw LC, Price C, Wijck F, Barnes M, Graham L, Ford GA. BOTULS: a multi-centre randomised controlled trial to evaluate the clinical effect of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Cerebrovascular Diseases* 2009; 27(Suppl 6):42.
- [99] Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, Shackley P, Steen N, Barnes MP i wsp. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke* 2011; 42(5):1371-1379.
- [100] Shaw L, Rodgers H, Price C, Wijck F, Shackley P, Steen N i wsp. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness[36]s of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2010; 14(26):1-113.

Badania dotyczące zastosowania alkoholu etylowego/fenolu

- [101] On AY, Kirazli Y, Kismali B i wsp. Mechanisms of action of phenol block and botulinus toxin Type A in relieving spasticity: electrophysiologic investigation and follow-up. *Am J Phys Med Rehabil.* 1999;78(4):344-9.
- [102] Kirazli Y, On AY, Kismali B i wsp. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind[104]d trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998; 77(6):510-5.
- [103] Kocabas H, Salli A, Demir AH i wsp. Comparison of phenol and alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle for treatment of spastic foot after stroke: a randomized controlled pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010; 46(1):5-10.
- [104] Lee DG, Jang SH. Ultrasound guided alcohol neurolysis of musculocutaneous nerve to relieve elbow spasticity in hemiparetic stroke patients. *NeuroRehabilitation.* 2012; 31(4):373-7.
- [105] Hecht JS. Subscapular nerve block in the painful hemiplegic shoulder. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992; 73:1036-1039.
- [106] Kong KH, Chua KS. Neurolysis of the musculocutaneous nerve with alcohol to treat poststroke elbow flexor spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80(10):1234-6.

Opracowania (badania) wtórne niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą lub analizą zbiorczą

- [107] Bakheit AM. Botulinum toxin as a stand-alone treatment for muscle spasticity: review of the evidence. *J Neurol Disord* 2013; 1(1).
- [108] Bakheit AM. Optimising the methods of evaluation of the effectiveness of botulinum toxin treatment of post-stroke muscle spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5):665-666.
- [109] Barnes MP. Medical management of spasticity in stroke. *Age and Ageing* 2001; 30(Suppl 1):13-16.
- [110] Borgohain R, Sitajayalakshmi S, Mani J i wsp. Botulinum toxin in post-stroke spasticity. *Neurol India.* 2002; 50 Suppl:S94-S101.
- [111] Feve A. [Spasticity and botulinum toxin in 2003. An update]. *Neurochirurgie* 2003; 49(2-3 Pt 2):265-270.
- [112] Rowland LP. Stroke, spasticity, and botulinum toxin. *New England Journal of Medicine* 2002; 347(6):382-383.
- [113] Kwolek A, Myjkowska E, Pop T. Nowe metody w leczeniu spasty czności kończyny górnej u osób po udarze mózgu. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2004, Suppl.2(18):52-57.
- [114] Gallichio JE. Pharmacologic management of spasticity following stroke. *Physical Therapy* 2004; 84(10):973-981.
- [115] Bell KR, Williams F. Use of botulinum toxin type A and type B for spasticity in upper and lower limbs. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003; 14(4):821-835.
- [116] Bensmail D, Roche N. [Multimuscle treatment of spasticity in adults patients with botulinum toxin]. *Ann Readapt Med Phys.* 2007; 50 Suppl 1:S4-S6.
- [117] Davis EC, Barnes MP. Botulinum toxin and spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2000; 69(2):143-147.
- [118] Esquenazi A, Mayer N. Botulinum toxin for the management of muscle overactivity and spasticity after stroke. *Curr Atheroscler Rep.* 2001; 3(4):295-298.
- [119] Esquenazi A. Improvements in healthcare and cost benefits associated with botulinum toxin treatment of spasticity and muscle overactivity. *Eur J Neurol.* 2006; 13 Suppl 4:27-34.
- [120] Francisco GE. Botulinum toxin: dosing and dilution. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004; 83(10 Suppl):S30-S37.

- [121] Gay S, Egon G. [Spasticity. Physical therapy, preventive measures and treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005; 24(6):663-666.
- [122] Hesse S, Brandi-Hesse B, Bardeleben A, Werner C, Funk M. Botulinum toxin A treatment of adult upper and lower limb spasticity. *Drugs Aging* 2001; 18(4):255-262.
- [123] Hesse S, Werner C. Poststroke motor dysfunction and spasticity: novel pharmacological and physical treatment strategies. *CNS Drugs* 2003; 17(15):1093-1107.
- [124] Koussoulakos S. Botulinum neurotoxin: the ugly duckling. *Eur Neurol* 2009; 61(6):331-342.
- [125] Moore AP. Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? *Eur J Neurol.* 2002; 9(Suppl 1):42-47.
- [126] Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm.* 2013; 120(2):275-290.
- [127] O'Brien CF. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Clin J Pain.* 2002; 18(6 Suppl):S182-S190.
- [128] Ozcakar S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res.* 2007; 5(2):132-138.
- [129] Rosales RL. Potential role of botulinum toxin-A as early intervention in post stroke spasticity. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 285(Suppl 1):S15-S16.
- [130] Rosales RL, Kanovsky P, Fernandez HH. What's the "catch" in upper-limb post-stroke spasticity: expanding the role of botulinum toxin applications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17 Suppl 1:S3-10.
- [131] Shaw L, Rodgers H. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9(12):1713-1725.
- [132] Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity : a benefit-risk assessment. *Drug Saf.* 2006; 29(1):31-48.
- [133] Simpson DM. Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity. *Muscle & Nerve* 1997; 6:169-175.
- [134] Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm.* 2008; 115(4):607-616.
- [135] Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxin. *Phys Med Rehab.* 2007; 53(Suppl 2):6-12.
- [136] Yablon SA. Botulinum neurotoxin intramuscular chemodenervation. Role in the management of spastic hypertonia and related motor disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2001; 12(4):833-viii.
- [137] Zaborski J, Wicha W. Leczenie spastyczności poudarowej z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A. Przegląd badań klinicznych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2004; Supl.2(18):79-83.
- [138] Landau WM, Dobkin BH, Buitrago MM, Koolwijk I, Brashear A, Gordon MF. Botulinum toxin for spasticity after stroke. *N Engl J Med.* 2003; 348(3):258-259.

Pierwotne, nierandomizowane badania kliniczne lub opisy przypadków w których oceniano produkt leczniczy Botox® lub Dysport® lub inny

- [139] Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P, Aymard C, Fhedoroff K, Hefter H i wsp. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey. *Int J Rehabil Res.* 2010; 33(3):199-204.
- [140] Lagalla G, Danni M, Reiter F, Ceravolo MG, Provinciali L. Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000; 79(4):377-384.
- [141] Albani G, Cimolin V, Galli M, Vimercati S, Bar D, Campanelli L i wsp. Use of surface EMG for evaluation of upper limb spasticity during botulinum toxin therapy in stroke patients. *Funct Neurol.* 2010; 25(2):103-107.
- [142] Bensmail D, Robertson JV, Fermanian C, Roby-Brami A. Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: analysis of function and kinematics of reaching movements. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010; 24(3):273-281.
- [143] Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM i wsp. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(1):30-35.
- [144] Bakheit AM, Sawyer J. The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of the upper limb on hemiplegic gait - A pilot study. *Disability and Rehabilitation* 2002; 24:10(519-522).

- [145] Cardoso E, Pedreira G, Prazeres A, Ribeiro N, Melo A. Does botulinum toxin improve the function of the patient with spasticity after stroke? *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65(3A):592-595.
- [146] Gordon MF, Brashear A, Elovic E, Kasscieh D, Marciniak C, Gonzaga-Camfield R i wsp. A multicenter, open-label study of the safety and efficacy of repeated botulinum toxin type A doses in poststroke, focal, upper limb spasticity. *Neurology* 2002; 58(Suppl 3):A221.
- [147] Miscio G, Del Conte C, Pianca D, Colombo R, Panizza M, Schieppati M i wsp. Botulinum toxin in post-stroke patients: stiffness modifications and clinical implications. *J Neurol.* 2004; 251(2):189-196.
- [148] Elovic EP, Brashear A, Kaelin D, Liu J, Millis SR, Barron R i wsp. Repeated treatments with botulinum toxin type a produce sustained decreases in the limitations associated with focal upper-limb poststroke spasticity for caregivers and patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89(5):799-806.
- [149] Giralanda P, Quartarone A, Sinicropi S, Nicolosi C, Roberto ML, Picciolo G i wsp. Botulinum toxin in upper limb spasticity: study of reciprocal inhibition between forearm muscles. *Neuroreport* 1997; 8(14):3039-3044.
- [150] Turhmanoğlu AD, Karabulut Z, Bayram H i wsp. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity - An open label study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2002; 16(2-3):51-56.
- [151] Bergfeldt U, Sköld C, Julin P. Short form 36 assessed health-related quality of life after focal spasticity therapy. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2009; 41(4):279-281.
- [152] Page SJ, Elovic E, Levine P, Sisto SA. Modified constraint-induced therapy and botulinum toxin A: a promising combination. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003; 82(1):76-80.
- [153] Veverka T, Hlušík P, Tomášová Z i wsp. BoNT-A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 319(1-2):89-95.
- [154] Trompetto C, Bove M, Avanzino L, Francavilla G, Berardelli A, Abbruzzese G. Intrafusal effects of botulinum toxin in post-stroke upper limb spasticity. *Eur J Neurol.* 2008; 15(4):367-370.
- [155] Sampaio C, Ferreira JJ, Pinto AA, Crespo M, Ferro JM, Castro-Caldas A. Botulinum toxin type A for the treatment of arm and hand spasticity in stroke patients. *Clin Rehabil.* 1997; 11(1):3-7.
- [156] Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci.* 2005; 26(1):32-39.
- [157] Carda S, Molteni F. Taping versus electrical stimulation after botulinum toxin type A injection for wrist and finger spasticity. A case-control study. *Clin Rehabil.* 2005; 19:621-626.
- [158] Cousins E, Ward AB, Roffe C, Rimington LD, Pandyan AD. Quantitative measurement of poststroke spasticity and response to treatment with botulinum toxin: a 2-patient case report. *Phys Ther.* 2009; 89(7):688-697.
- [159] Gordon MF, Brashear A, Elovic E, Kasscieh D, Marciniak C, Liu J i wsp. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 2004; 63(10):1971-1973.
- [160] Lee HM, Chen JJ, Wu YN, Wang YL, Huang SC, Piotrkiewicz M. Time course analysis of the effects of botulinum toxin type a on elbow spasticity based on biomechanic and electromyographic parameters. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89(4):692-699.
- [161] Levy CE, Giuffrida C, Richards L, Wu S, Davis S, Nadeau SE. Botulinum toxin a, evidence-based exercise therapy, and constraint-induced movement therapy for upper-limb hemiparesis attributable to stroke: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007; 86(9):696-706.
- [162] Marciniak C. Poststroke hypertonicity: upper limb assessment and treatment. *Top Stroke Rehabil.* 2011; 18(3):179-194.
- [163] Pavesi G, Brianti R, Medici D, Mammi P, Mazzucchi A, Mancina D. Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb spasticity among patients with traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(3):419-420.
- [164] Stampacchia G, Bradaschia E, Rossi B. Change of stretch reflex threshold in spasticity: effect of botulinum toxin injections. *Arch Ital Biol.* 2004; 142(3):265-273.

- [165] Sun SF, Hsu CW, Hwang CW, Hsu PT, Wang JL, Yang CL. Application of combined botulinum toxin type A and modified constraint-induced movement therapy for an individual with chronic upper-extremity spasticity after stroke. *Phys Ther.* 2006; 86(10):1387-1397.
- [166] Thomas AM, Simpson DM. Contralateral weakness following botulinum toxin for poststroke spasticity. *Muscle Nerve* 2012; 46(3):443-448.
- [167] Turner-Stokes L, Ashford S. Serial injection of botulinum toxin for muscle imbalance due to regional spasticity in the upper limb. *Disabil Rehabil.* 2007; 29(23):1806-1812.
- [168] Wang HC, Hsieh LF, Chi WC, Lou SM. Effect of intramuscular botulinum toxin injection on upper limb spasticity in stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002; 81(4):272-278.
- [169] Yablon SA, Brashear A, Gordon MF. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type A for treatment of poststroke spasticity: a pooled-data analysis of three clinical trials. *Clin Ther.* 2007; 29(4):683-690.
- [170] Bakheit AM, Fedorova NV, Skoromets AA, Timerbaeva SL, Bhakta BB, Coxon L. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(11):1558-1561.
- [171] Guo F, Yue W, Ren L, Zhang YM, Yang J. Botulinum toxin type A plus rehabilitative training for improving the motor function of the upper limbs and activities of daily life in patients with stroke and brain injury. *Neural Regeneration Research* 2006; 1(9):859-861.

Badania RCT, w których brak grupy kontrolnej otrzymującej placebo

- [172] Gracies JM, Lugassy M, Weisz DJ, Vecchio M, Flanagan S, Simpson DM. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(1):9-16.
- [173] Kent RM, Robertson AJ, Tennant A. Optimising botulinum toxin (BTX-A) treatment of upper limb spasticity in stroke using orthotics and physiotherapy: a randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and neural repair* 2006; 20(1):196.
- [174] Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Hwang CW, Yang CL, Wang JL. Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity: a randomized controlled study. *Neurorehabilitation and neural repair* 2010; 24(1):34-41.
- [175] Santamato A, Notarnicola A, Panza F, Ranieri M, Micello MF, Manganotti P i wsp. SBOTE study: extracorporeal shock wave therapy versus electrical stimulation after botulinum toxin type a injection for post-stroke spasticity-a prospective randomized trial. *Ultrasound Med Biol.* 2013; 39(2):283-291.
- [176] Robertson AJ, Kent RM, Tennant A. A randomized controlled trial of orthotics and physiotherapy among those treated with botulinum toxin (BtxA) for upper limb spasticity in stroke. *Clin Rehabil.* 2008; 22(7):664-665.
- [177] Weber DJ, Skidmore ER, Niyonkuru C, Chang C-L, Huber LM, Munin MC. Cyclic Functional Electrical Stimulation Does Not Enhance Gains in Hand Grasp Function When Used as an Adjunct to OnabotulinumtoxinA and Task Practice Therapy: A Single-Blind, Randomized Controlled Pilot Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2010; 91:5(679-686).

Pierwotne badania kliniczne lub opisy przypadków w których nie podano rodzaju zastosowanej toksyny botulinowej typu A

- [178] Chang CL, Munin MC, Skidmore ER, Niyonkuru C, Huber LM, Weber DJ. Effect of baseline spastic hemiparesis on recovery of upper-limb function following botulinum toxin type A injections and postinjection therapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(9):1462-1468.
- [179] Abo M, Sase Y, Watanabe S i wsp. Four periodical botulinum toxin type A injections, followed by home-based functional training in poststroke patients with severe upper limb hemiparesis. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 333(Suppl. 1):e560.
- [180] Ashford S, Turner-Stokes L. Goal attainment for spasticity management using botulinum toxin. *Physiother Res Int.* 2006; 11(1):24-34.

- [181] Denham SP. Augmenting occupational therapy treatment of upper-extremity spasticity with botulinum toxin A: a case report of progress at discharge and 2 years later. *Am J Occup Ther* 2008; 62(4):473-479.
- [182] Demetrios M, Ng L, Khan F. Describing the `black box` of rehabilitation following botulinum toxin type A (BONT-A) treatment for upper and lower limb spasticity in persons with stroke. *Neurorehabilitation and neural repair* 2012; 26(6):716.
- [183] Demetrios M, Ng L, Khan F. The effectiveness of outpatient rehabilitation following botulinum toxin type A (BONT-A) treatment for upper and lower limb spasticity in persons with stroke. *Neurorehabilitation and neural repair* 2012; 26(6):716.
- [184] Francisco GE. Botulinum toxin type-A (botox) treatment for upper extremity spasticity: a comparison of two commonly used dilution techniques. *Toxins'99* 1999.
- [185] Jabbari B, Grazko M, Polo K, Ford G. Botulinum toxin a effectiveness against spasticity and muscle spasms. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76:1063.
- [186] Palmer DT, Horn LJ, Harmon RL. Botulinum toxin treatment of lumbrical spasticity: a brief report. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998; 77(4):348-350.
- [187] Lannin N, English C, Levy T, Ratcliffe J, Ada L, Crotty M. Design and feasibility of a randomized clinical trial to evaluate the effect of intensive rehabilitation following botulinum toxin injections in neurological patients with spasticity. *Neurorehabilitation and neural repair* 2012; 26(6):717.
- [188] Lai JM, Francisco GE, Willis FB. Dynamic splinting after treatment with botulinum toxin type-A: a randomized controlled pilot study. *Advances in therapy* 2009; 26(2):241-248.
- [189] Lannin N, Ratcliffe J, Crotty M, English C, Levy T, Ada L. Feasibility study of a randomised controlled trial protocol to examine clinical and cost effectiveness of therapy after botulinum toxin-A in people with spasticity after stroke. *International journal of stroke* 2012; 7(Suppl 1):29.
- [190] Li J, Xu G, Wang X, Mao Y. Dose-effect relationship of botulinum toxin type A in spasticity - preliminary study. *Neurorehabilitation and neural repair* 2006; 20(1):197.
- [191] Luaute J, Landrault E, Jacquin-Court, Mertens P, Rode G, Boisson D. [Treatment of focal upper limb spasticity with botulinum toxin after stroke. Interest of an individual approach]. *Ann Readapt Med Phys.* 2004; 47(8):555-562.
- [192] Memin B, Pollak P, Hommel M, Perret J. [Treatment of spasticity with botulinum toxin]. *Rev Neurol (Paris)* 1992; 148(3):212-214.
- [193] Turner-Stokes L, Fheodoroff K, Jacinto J i wsp. Upper limb international spasticity study: rationale and protocol for a large, international, multicentre prospective cohort study investigating management and goal attainment following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical practice. *BMJ Open* 2013; 3(3).
- [194] Thompson AJ, Richardson D, Sheehan G, Desai M, Werring D, Edwards S i wsp. Evaluating the role of botulinum toxin type A in adults with focal spasticity. *Eur J Neurol.* 1999; 6(Suppl 4):S75.
- [195] Varghese-Kroll E, Elovic EP. Contralateral weakness and fatigue after high-dose botulinum toxin injection for management of poststroke spasticity. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009; 88(6):495-499.
- [196] Werring DJ, Richardson D, Sheehan G, Desai M, Edwards S, Greenwood R i wsp. A double blind, placebo controlled trial to evaluate the role of electromyography guided botulinum toxin type A in adults with focal limb spasticity. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 69:413.

Różna etiologia spastyczności lub spastyczność kończyny górnej i dolnej podana zbiorczo

- [197] Lam K, Lau KK, So KK i wsp. Can Botulinum Toxin Decrease Carer Burden in Long Term Care Residents With Upper Limb Spasticity? A Randomized Controlled Study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2012; 13(5):477-484.
- [198] Richardson D, Sheehan G, Werring D, Desai M, Edwards S, Greenwood R i wsp. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000; 69(4):499-506.

- [199] Mayer NH, Whyte J, Wannstedt G, Ellis CA. Comparative impact of 2 botulinum toxin injection techniques for elbow flexor hypertonia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89(5):982-987.
- [200] Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 1995; 45(4):712-717.
- [201] Turkel C, Dru R, Liu J. Double-blind, randomized, dose-ranging study of Botox (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex for treating focal spasticity post-stroke. *Archives of Pharmacology* 2002; 365(Suppl 2):R47.
- [202] Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil.* 2000; 14(1):5-13.
- [203] Turkel CC, Dru RM, Daggett S, Brin MF. Neutralizing antibody formation is rare following repeated injections of a low protein formulation of botulinum toxin type A (BTX-A) in patients with poststroke spasticity. *American Academy of Neurology 54th Annual Meeting* 2002.
- [204] Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2009; 80(4):380-385.
- [205] Borg J, Ward AB, Wissel J, Kulkarni J, Sakel M, Ertzgaard P i wsp. Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. *J Rehabil Med.* 2011; 43(1):15-22.
- [206] Childers MK, Stacy M, Cooke DL, Stonnington HH. Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 1996; 75(6):462-469.
- [207] Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 2002; 81(5):355-363.
- [208] Viriyavejakul A, Vachalathiti R, Pongvarin N. Botulinum treatment for post-stroke spasticity: low dose regime. *J Med Assoc Thai.* 1998; 81(6):413-422.

Brak możliwości zdobycia pełnego tekstu

- [209] Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA. The impact of botulinum toxin type-A (dysport) treatment on the disabling effects of severe upper limb spasticity following stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Toxins'99* 1999.
- [210] Chen FJ, Chen ZY, Liang XZ, Lin HF. Botulinum toxin type A for limb functional recover in high spasticity patients with stroke. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2003; 7(25):3478-3479.
- [211] Cui L, Zhang T. Domestic botulinum toxin type A injection in the treatment of post-stroke patients with upper extremity spasticity. *Chinese Journal of Neurology* 2006; 39(7):463-466.
- [212] Foster KA, Wijck F, Price CI, Graham LA, Gani A, Barnes MP. What is the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin? *15th European Stroke Conference* 2006.
- [213] Fu QY, Chen GL, Meng FQ, Fu LL. Effect of type A botulinum toxin on immunological function in the treatment of post-stroke limb spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(13):16-17.
- [214] Jabbari B, Polo K, Ford G, Grazko M. Effectiveness of botulinum toxin A in patients with spasticity. *Movement Disorders* 1995; 10(3):379.
- [215] Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H i wsp. Combined therapeutic application of botulinum toxin type A, low-frequency rTMS, and intensive occupational therapy for post-stroke spastic upper limb hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2012; 48(1):47-55.
- [216] Marco E, Duarte E, Espadaler JM, Tejero M, Belmonte R, Muniesa J i wsp. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in stroke patients? A double-blind randomized clinical trial. *Stroke Rehab.* 2006; *Evidence for Stroke Rehabilitation Bridging into the Future* 2006.

- [217] Pisano F, Miscio G, Delconte C, Pianca D, Colombo R. Effects of short-term electrical stimulation in addition to botulinum toxin A treatment in the upper limb spasticity. Proceedings of the 3rd World Congress in Neurological Rehabilitation 2002.
- [218] Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double blind randomised placebo controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. 2nd World Congress in Neurological Rehabilitation 1999;40.
- [219] Suputtitada A. Effectiveness of low-dose botulinum toxin in the treatment of spasticity in adult patients. Proceedings of 2nd World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine ISPRM 2003; 611-618.
- [220] HAYES, Inc. Botulinum toxin treatment for spasticity following stroke (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2008;(3).
- [221] HAYES, Inc. Botulinum toxin treatment for essential tremor and spasticity for indications other than cerebral palsy and stroke (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2009;(3).
- [222] Wissel M, Wissel J. [Botulinum toxin type A treatment of upper limb spasticity]. Wien Klin Wochenschr. 2001; 113 Suppl 4:16-19.
- [223] Beyl DZ, Csiba L, Yakovleff A, Amarenco P, Biousse V, Laguena A i wsp. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate dosing, safety, and efficacy of intramuscular botulinum toxin type a for the management of upper limb spasticity poststroke. Eur J Neurol. 2000; 7 (Suppl 3):23.
- [224] Wohlfarth K, Müller C, Sassini I i wsp. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type a free of complexing proteins. Clin Neuropharmacol. 2007; 30(2):86-94.
- [225] Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Hwang CW, Yang CL, Wang JL. Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity: a randomized controlled study. Neurorehabilitation and neural repair 2010; 24(1):34-41.
- [226] Chen JJ, Dashtipour K, Braun L. Systematic literature review of abobotulinumtoxin a in clinical trials for therapeutic uses. Journal of Pharmacy Practice 2013; 26:(314).
- [227] Chen JJ, Dashtipour K, Braun L. Systematic literature review of abobotulinumtoxina in clinical trials for therapeutic uses. Neurology 2013; 80:1 MeetingAbstracts.
- [228] Bruhn C. Spasticity after stroke: Approval extension for complex protein-free botulinum toxin type A. Psychopharmakotherapie 2010; 17(2):105-106.
- [229] Botulinum toxin type A. Prescrire International 2005; 14(76):60.
- [230] Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity: a systematic review. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2005:71.

Inne przyczyny wykluczenia (opisane w rozdziale 14.2.)

- [231] Cousins E, Ward A, Roffe C, Rimington L, Pandyan A. Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size. Clin Rehabil. 2010; 24(6):501-513.
- [232] Kinnear BZ. Physical therapies as an adjunct to Botulinum toxin-A injection of the upper or lower limb in adults following neurological impairment. Systematic Reviews 2012; 1:29.
- [233] Kong K. A 24-weeks prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Dysport (Botulinum toxin A) injection for early post-stroke upper limb spasticity (ABCDE-S: Asian Botulinum Toxin Clinical Trial Designed for Early Stroke Spastici. Journal of the Neurological Sciences 2005; 238(Suppl 1):S72-S73.
- [234] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01020500>; (stan na listopad 2013).
- [235] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239628>; (stan na listopad 2013).
- [236] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00945295>; (stan na listopad 2013).

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [237] Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox®.
- [238] http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf; (stan na listopad 2013).
- [239] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport®.
- [240] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Technologii Medycznych (AOTM) http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf, (stan na: wrzesień 2013 rok).
- [241] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane-handbook.org, (stan na: wrzesień 2013 rok).
- [242] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [243] Analiza Problemu Decyzyjnego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.
- [244] Program lekowy NFZ. Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-63; I-61; I-69). Materiał dostarczony przez Wnioskodawcę.
- [245] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna, 2008. [dostęp do wersji drukowanej].
- [246] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50(6):683-91.
- [247] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [248] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal* 2003; 326(7387):472.
- [249] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care* 2007; 45(10 Supl 2):166-72.
- [250] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice* 2009; 63(6):841-54.
- [251] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine* 2004; 23(20):3105-24.
- [252] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clinical Trials* 2000; 21(5):488-97.
- [253] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ* 1998; 316(7125):129.
- [254] Zoghbi A, Stojmenovi I. Fast algorithms for generating integer partitions. *Int J Comput Math* 1998; 70(2):319-332.
- [255] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [256] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336(7651):995-998.
- [257] Atkins D, Best D, Briss PA i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454):1490.
- [258] Krukowska J, Świątek E, Czernicki J. Wpływ przeskórnej elektrostymulacji nerwów z EMG-biofeedback na powrót funkcji ręki spastycznej u chorych po niedokrwiennym udarze mózgu. *Balneol Pol.* 1997; 39:58-66.
- [259] Kmieć T. Spastyczność – leczenie farmakologiczne. *Opieka paliatywna nad dziećmi – tom XVI/2008.*
- [260] Wissel J, Ward AB, Erztgaard P i wsp. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med.* 2009; 41:13-25.

- [261] Sławek J, Bogucki A, Banach M i wsp. Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. *Neurol Neurochir Pol.* 2004; 38:443-445.
- [262] Davis TL, Brodsky MA, Carter VA. Consensus Statement on the Use of Botulinum Neurotoxin to Treat Spasticity in Adults. *P&T* 2006; 31(11):666-682.
- [263] Sheean G, Lannin NA, Turner-Stokes L i wsp. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement *Eu J Neurol* 2010; 17(Suppl.2):74-93.
- [264] Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP, 2009.
- [265] Simpson DM, Gracies JM, Graham HK i wsp. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70(19):1691-1698.
- [266] Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Neurol Neurochir Pol* 2012; 46(1)supl1:S1-S114.
- [267] The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008.
- [268] Postępowanie w udarze niedokrwiennym mózgu i przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu Wytyczne European Stroke Organization 2008. *Medycyna Praktyczna*. Kraków. Wydanie specjalne 1/2009.
- [269] The American Heart Association/American Stroke Association. VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. 2010.
- [270] Lindsay MP, Gubitz G, Bayley M i wsp. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care (Update 2010). On behalf of the Canadian Stroke Strategy Best Practices and Standards Writing Group. 2010; Ottawa, Ontario Canada: Canadian Stroke Network.
- [271] National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Melbourne Australia.
- [272] Stroke Foundation of New Zealand and New Zealand Guidelines Group. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Wellington: Stroke Foundation of New Zealand; 2010.
- [273] Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012.
- [274] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline. June 2010.
- [275] Albright AL, Barron WB, Fasick MP i wsp. Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin. *JAMA* 1993; 270:2475-2477.
- [276] Platz T, Vuadens P, Eickhof C i wsp. REPAS, a summary rating scale for resistance to passive movement: item selection, reliability and validity. *Disabil Rehabil.* 2008; 30:44-53.
- [277] Benecke R, Jost WH, Kanovsky P i wsp. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64:1949-1951.
- [278] Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K i wsp. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113:303-312.
- [279] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- [280] Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192:540-542.
- [281] Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987; 67:206-207.

- [282] <http://books.google.pl/books?id=vb84AAAAQBAJ&pg=PA219&lpg=PA219&dq=Resistance+to+Passive+Movement+Scale+repas&source=bl&ots=NO-m00TrCg&sig=BWvuuRNAO3uB77od-SicOpjlrZE&hl=pl&sa=X&ei=9o2nUuLSLonxhQeu7YDgDA&ved=0CEoQ6AEwAw#v=onepage&q=Resistance%20to%20Passive%20Movement%20Scale%20repas&f=false> (stan na: listopad 2013 rok).
- [283] Jucha R. Stan funkcjonalny oraz jakość życia po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu u chorych zamieszkałych na terenach wiejskich oraz w małych miastach. *Przegląd Lekarski* 2012; 69(3):98-102.
- [284] http://www.northeastrehab.com/Forms/NRH_Forms/SIS_Handout.pdf (stan na: listopad 2013 rok).
- [285] Olchownik B, Sobaniec W, Sołowiej E i wsp. Aspekty kliniczne zwalczania spastyczności. *Neurol Dziec.* 2009; 18(36): 47-57.
- [286] Mahoney FI, Barthel D. "Functional evaluation: The Barthel Index." *Maryland State Medical Journal* 1965: 14:56.
- [287] Measurement scales used in elderly care. Functional independence measure and functional assessment measure. 60-83.
- [288] *Wiadomości Lekarskie – Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, Skale klinometryczne stosowane w uszkodzeniu rdzenia kręgowego. *Wiadomości Lekarskie* 2013, <http://wiadomoscilekarskie.com/?p=130> (stan na: listopad 2013 rok).
- [289] Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI i wsp. The SF 36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ* 1993; 306:1440-1444.
- [290] Bergfeldt U, Sköld C, Julin P i wsp. Short form 36 assessed health-related quality of life after focal spasticity therapy. *J Rehabil Med.* 2009; 41:279-281.
- [291] Ceynowa M. Ocena funkcji kończyny górnej po leczeniu urazowych uszkodzeń nerwu pośrodkowego, łokciowego i promieniowego. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Gdańsk 2010.
- [292] Kułak W, Kondzior D. Dyskopatia kręgosłupa odcinka lędźwiowo-krzyżowego w korelacji z natężeniem bólu, depresją i akceptacją choroby. *Probl Hig Epidemiol.* 2010, 91(1):153-157.
- [293] Dahlgren A, Sand A, Larsson A i wsp. Linking the Klein-Bell Activities of Daily Living scale to the International Classification of Functioning, Disability and Health. *J Rehabil Med.* 2013; 45:351-357.
- [294] Taub E, McCulloch K, Uswatte G i wsp. Motor Activity Log (MAL) Manual UAB CI Therapy Research Group. 2011.
- [295] SCIRE, Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence <http://www.scireproject.com/outcome-measures/klein-bell-activities-of-daily-living-scale-k-b-scale> (stan na: listopad 2013 rok).
- [296] Drużbicki M, Pacześniak-Jost A, Kwolek A. Metody klinometryczne stosowane w rehabilitacji neurologicznej. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2007; 3:268-274.
- [297] Frenchay Arm Test <http://www.fysiovrageenlijst.nl/> (stan na: listopad 2013 rok).
- [298] Kwestionariusz McGill dotyczący bólu – skrócona wersja, Testy kliniczne.
- [299] http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/modified_rankin.pdf (stan na: listopad 2013 rok).
- [300] Roach KE, Miles TP. Normal Hip and Knee Active Range of Motion: The Relationship to Age. *Phys Ther.* 1991; 71: 656-665.
- [301] Brashear A, Zafonte R, Corcoran M i wsp. Inter- and Intra-rater Reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in Patients With Upper-Limb Poststroke Spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83:1349-1354.
- [302] Grabowska-Fudala B, Jaracz K. Obciążenie osób sprawujących opiekę nad chorymi po udarze mózgu — wyniki wstępne. *Udar Mózgu* 2007; 9(1):24-31.
- [303] Hawthorne G, Richardson J, Osborne R. The Assessment of Quality of Life (AQoL) instrument: a psychometric measure of Health-Related Quality of Life. *Quality of Life Research* 1999; 8:209-224.
- [304] EQ-5D, <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/how-to-use-eq-5d.html> (stan na: listopad 2013 rok).
- [305] Rivermead Motor Assessment (RMA), Testy kliniczne.
- [306] Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to Non-Neurologists in the Context of a Clinical Trial. *Stroke* 1997; 28:307-310 <http://stroke.ahajournals.org/content/28/2/307.full> (stan na: listopad 2013 rok).

- [307] Motor Assessment Scale for Stroke. *Physical Therapy* 1994; 65(2):175-180.
- [308] Clinical Global Impression (CGI), Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976:125-126.
- [309] Mailloux Z, May-Benson TA, Summers CA i wsp. Goal Attainment Scaling as a Measure of Meaningful Outcomes for Children With Sensory Integration Disorders. *American Journal of Occupational Therapy* 2007; 61(2):254-259.
- [310] Turner-Stokes L. North West London Hospitals (NHS), Goal Attainment Scaling (GAS) in Rehabilitation - A practical guide. 1-14.
- [311] Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <http://www.adrreports.eu/PL/faqs.html> (stan na: listopad 2013 rok).
- [312] http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/action_research_arm_test.pdf (stan na: listopad 2013 rok).
- [313] Wolf SL, Catlin PA, Ellis M i wsp. Assessing Wolf Motor Function Test as Outcome Measure for Research in Patients After. *Stroke* 2001; 32:1635-1639.
- [314] Zwolińska J, Kwolek A, Bieniasz W. Przydatność niektórych metod służących do diagnostyki i oceny efektów rehabilitacji pacjentów z zespołami neurologicznymi. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2009; 2:154-161.
- [315] Żak E. Spastyczność - Metody oceny spastyczności. *Physiotherapy & Medicine*. Prezentacja.
- [316] Loewen SC, Anderson BA. Reliability of the Modified Motor Assessment Scale and the Barthel Index. *Phys Ther*. 1988; 68:1077-1081.
- [317] Springer Imagies, http://www.springerimages.com/Images/MedicineAndPublicHealth/1-10.1007_s00702-012-0892-x-0 (stan na: listopad 2013 rok).
- [318] Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Zapała J i wsp. Trafność i rzetelność kwestionariusza ogólnej oceny stanu zdrowia SF-36 w populacji chorych na nowotwory głowy i szyi. *Czas Stomatol*. 2009; 62(9):751-763.
- [319] Broła W, Fulda M, Przybylski W i wsp. Profilaktyka późnych powikłań udaru mózgu. *Studia Medyczne* 2008; 9:21-26.
- [320] Skala Pomiaru Wydolności Fizycznej po Udarze Mózgu Fugl-Meyer na podstawie: Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post stroke hemiplegic patient. I. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975; 7:13-31.
- [321] De Paiva A, Meunier FA, Molgo J i wsp. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(6):3200-3205.
- [322] J. Kelleher, B. O'Sullivan (2009) „Generating All Partitions: A Comparison Of Two Encodings” arXiv:0909.2331v1.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści.	40
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9].	43
Tabela 3. Dawki preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawane do poszczególnych grup mięśni, w badaniu Karnovsky i wsp. 2009 dotyczącym leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.	44
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2009.	46
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2009*	51
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2009.	57
Tabela 7. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2009.	58
Tabela 8. Charakterystyka badań klinicznych (dotycząca metodyki badania oraz włączonej populacji) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.	61
Tabela 9. Charakterystyka badań klinicznych (dotycząca metodyki badania oraz ocenianych punktów końcowych) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.	62
Tabela 10. Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej, oceniana w skali Ashwortha (ciągłe punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Botox®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [2], [6], badanie Simpson i wsp. 1996 [20] oraz Brashear i wsp. 2002 [22]^	69
Tabela 11. Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (ciągłe punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [2], [6] vs badania: Simpson i wsp. 1996 [20] oraz Brashear i wsp. 2002 [22].	73
Tabela 12. Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (dychotomiczne punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Botox®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [3], badanie Simpson i wsp. 1996 [20] oraz Brashear i wsp. 2002 [22]^	76
Tabela 13. Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha (dychotomiczne punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [3] vs badania Simpson i wsp. 1996 [20] oraz Brashear i wsp. 2002 [22].	80
Tabela 14. Redukcja stopnia niesprawności pacjentów względem wartości początkowej, oceniana w skali DAS (dychotomiczne punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Botox®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [2], [3] Brashear i wsp. 2002 [22]^	83
Tabela 15. Redukcja stopnia niesprawności względem wartości początkowej, oceniana w skali DAS (dychotomiczne punkty końcowe) będąca wynikiem zastosowania toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badanie Karnovsky i wsp. 2009 [2], [3] vs Brashear i wsp. 2002 [22].	84
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Botox®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [5], Brashear i wsp. 2002 [22], Childers i wsp. 2004 [24], Kaji i wsp. 2010 [29], Wolf i wsp. 2012 [31]^	87
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Botox® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [5], Brashear i wsp. 2002 [22], Childers i wsp. 2004 [24], Kaji i wsp. 2010 [29], Wolf i wsp. 2012 [31].	88
Tabela 18. Charakterystyka badań klinicznych (dotycząca metodyki badania oraz włączonej populacji) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Dysport® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.	91
Tabela 19. Charakterystyka badań klinicznych (dotycząca metodyki badania oraz ocenianych punktów końcowych) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektywności klinicznej dwóch preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Dysport® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.	92
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin® oraz Dysport®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [5], Bakheit i wsp. 2000 [32], Bakheit i wsp. 2001 [33], Bhakta i wsp. 2000, 2006 [34], Kong i wsp. 2007 [38], McCrory i wsp. 2009 [40], Suputtitada i wsp. 2005 [44], Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46]^	101
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A – porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® vs Dysport® z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Karnovsky i wsp. 2009 [1], [2], [5], Bakheit i wsp. 2000 [32], Bakheit i wsp. 2001 [33], Bhakta i wsp. 2000, 2006 [34], Kong i wsp. 2007 [38], McCrory i wsp. 2009 [40], Suputtitada i wsp. 2005 [44], Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46].	102
Tabela 22. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Hesse i wsp. 2012 [13]-[14].	105
Tabela 23. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem braku interwencji w zapobieganiu wystąpienia poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów; badanie Hesse i wsp. 2012 [13].	106
Tabela 24. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Barnes i wsp. 2010 [15]-[19].	109
Tabela 25. Średnia dawka toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) zastosowana wobec poszczególnych grup mięśni, populacja ogólna z badania Barnes 2010 i wsp. [15]-[19].	110

Tabela 26. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawanej w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem rozcieńczenia 50 jednostek/ml w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów; badanie Barnes i wsp. 2010.	111
Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawanej w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem rozcieńczenia 50 jednostek/ml w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej; badanie Barnes i wsp. 2010; populacja FAS.	114
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawanej w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml względem rozcieńczenia 50 jednostek/ml w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej; badanie Barnes i wsp. 2010.	115
Tabela 29. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; McCrory i wsp. 2009 [40]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45].	118
Tabela 30. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®) względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej; badania: Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Hesse i wsp. 1998 [37]; Marco i wsp. 2007 [39]; McCrory i wsp. 2009 [40]; Suputtitada i wsp. 2005 [44].	120
Tabela 31. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Karnovsky i wsp. 2011 [9], [10]-[12].	125
Tabela 32. Średnie dawki preparatu toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) podawane do poszczególnych grup mięśni, w otwartej, przedłużonej fazie badania Karnovsky i wsp. 2011 [10].	125
Tabela 33. Długoterminowa skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; otwarta faza badania Karnovsky i wsp. 2011 [10].	126
Tabela 34. Długoterminowy profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści; badanie Karnovsky i wsp. 2011 [10].	128
Tabela 35. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach dotyczących zastosowania produktu leczniczego Xeomin® w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej [52].	132
Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.	181
Tabela 37. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2013 rok).	181
Tabela 38. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2013 rok).	183
Tabela 39. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – produkt leczniczy Botox®, produkt leczniczy Dysport® oraz w porównaniu do alkoholu etylowego/fenolu w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.	185
Tabela 40. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do komparatorów (technologii opcjonalnych): Botox®, Dysport®, alkohol etylowy/fenol oraz efektywności praktycznej produktu leczniczego Xeomin®, w ramach której poszukiwano badań do porównania z BSC i placebo, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2013 rok).	186
Tabela 41. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.	199
Tabela 42. Charakterystyki randomizowanych badań klinicznych.	201
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], faza otwarta badania Karnovsky i wsp. 2011 [9]-[12].	213
Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Hesse i wsp. 2012 [13]-[14].	214
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Barnes i wsp. 2010 [15]-[19].	214
Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Simpson i wsp. 1996 [20]-[21].	215
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Brashear i wsp. 2002 [22]-[23].	215
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Childers i wsp. 2004 [24]-[25].	216
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Jahangir i wsp. 2007 [26].	216
Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Boer i wsp. 2008 [27].	217
Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Meythaler i wsp. 2009 [28].	217
Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Kaji i wsp. 2010 [29].	217
Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Marciniak i wsp. 2012 [30].	218
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Wolf i wsp. 2012 [31].	219
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Bakheit i wsp. 2000 [32].	219
Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Bakheit i wsp. 2001 [33].	220
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], Bhakta i wsp. 2008 [36].	220
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Hesse i wsp. 1998 [37].	221
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Kong i wsp. 2007 [38].	221
Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Marco i wsp. 2007 [39].	222
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego McCrory i wsp. 2009 [40]-[43].	222
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Suputtitada i wsp. 2005 [44].	223
Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Yelnik i wsp. 2007 [45].	223
Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Rosales i wsp. 2012 [46].	224
Tabela 65. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności [47], [48], [49], [50], [51].	225
Tabela 66. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®).	227
Tabela 67. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [47], [48], [49], [50], [51].	228
Tabela 68. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.	230
Tabela 69. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania [1]-[2].	241
Tabela 70. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [32], [33], [34]-[36].	241
Tabela 71. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [37], [38], [39].	242
Tabela 72. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [40]-[43], [44], [45].	243

Tabela 73. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [20]-[21], [22]-[23], [24]-[25].	244
Tabela 74. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [26], [27], [28].	245
Tabela 75. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [29], [30], [31].	246
Tabela 76. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	278
Tabela 77. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], dotyczącego zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.	282
Tabela 78. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania pośredniego zastosowania produktu leczniczego Xeomin® vs Botox®, dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej: badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Kaji i wsp. 2010 [29] oraz Wolf i wsp. 2012 [31].	283
Tabela 79. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania pośredniego zastosowania produktu leczniczego Xeomin® vs Dysport®, dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej: badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36]; Kong i wsp. 2007 [38]; McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45] oraz Rosales i wsp. 2012 [46].	284
Tabela 80. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Hesse i wsp. 2012 [13]-[14], dotyczącego zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w porównaniu do braku interwencji w leczeniu pacjentów po udarze, z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców.	285
Tabela 81. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Barnes i wsp. 2010 [15]-[19], dotyczącego zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w różnych rozcieńczeniach w leczeniu pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii.	285
Tabela 82. Początkowa ocena siły mięśniowej w skali Ashwortha, pacjentów uczestniczących w badaniu dotyczącym porównania produktu leczniczego toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) względem placebo, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [2], [6].	287
Tabela 83. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	291
Tabela 84. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	291
Tabela 85. Opis skali GRADE.	291
Tabela 86. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	292
Tabela 87. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	292
Tabela 88. Formularz ekstrakcji danych z badań.	292

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.	191
Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz efektywności praktycznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.	192
Schemat 3. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®) stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.	194
Schemat 4. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®) stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.	196
Schemat 5. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem fenolu stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.	197
Schemat 6. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem alkoholu etylowego stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.	198

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych: innych preparatów toksyny botulinowej typu A – produkt leczniczy Botox® oraz produkt leczniczy Dysport®, jak również alkoholu etylowego, fenolu, najlepszego leczenia wspomagającego - BSC (ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [240] i *Cochrane Collaboration* [241] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [242]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.K., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 16.10.-22.10.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(stroke OR strokes OR (cerebral AND (stroke OR strokes OR vascular accident OR vascular accidents OR vascular insufficiency OR lesion OR insult OR apoplexia OR apoplexy OR trauma)) OR (cerebrovascular AND (stroke OR strokes OR accident OR accidents OR insufficiency OR lesion OR insult OR apoplexia OR apoplexy OR trauma OR arrest OR injury OR failure)) OR apoplexy OR apoplexia OR apoplectic stroke OR apoplectic strokes OR brain vascular accident OR brain vascular accidents OR brain accident OR brain attack OR CVA OR CVAs OR acute focal cerebral vasculopathy OR brain blood flow disturbance OR brain insult OR brain ischemic attack OR cerebrum vascular accident OR cryptogenic stroke OR ischaemic seizure OR Ischemic seizure OR ischaemic cerebral attack OR ischemic cerebral attack)</i> AND <i>(spasticity OR muscle spasticity OR spastic OR spastic disease OR clasp-knife spasticity OR spasticism)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (toksyna botulinowa typu A – produkt leczniczy Xeomin®)	<i>(Xeomin OR botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum neurotoxin type A OR botulin A OR botulinum A exotoxin OR BTXA OR clostridium botulinum endotoxin OR clostridium botulinum neurotoxin A OR clostridium botulinum toxin type A OR Oculinum OR BoNT-A OR BoNT serotype A OR Bocouture OR Merz Pharmaceuticals brand of incobotulinumtoxinA OR NT 201 OR NT-201 OR NT201)</i>
AND	
Komparator (technologia opojonalna)	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 37. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w bazach: *PubMed, Embase* oraz *Cochrane* dla zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskrytory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3&}
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>stroke OR strokes^{1,3} 'stroke'/exp OR stroke OR strokes²</i>	206 101	286 777	28 734
#2	<i>cerebral AND (stroke OR strokes OR vascular accident OR vascular accidents OR vascular insufficiency OR lesion OR insult OR apoplexia OR apoplexy OR trauma)^{1,3} cerebral AND ('stroke'/exp OR stroke OR strokes OR vascular AND ('accident'/exp OR accident) OR vascular AND ('accidents'/exp OR accidents)</i>	213 219	151 387	5 647

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3&}
	OR vascular AND insufficiency OR lesion OR insult OR 'apoplexia'/exp OR apoplexia OR 'apoplexy'/exp OR apoplexy OR 'trauma'/exp OR trauma) ²			
#3	<i>cerebrovascular AND (stroke OR strokes OR accident OR accidents OR insufficiency OR lesion OR insult OR apoplexia OR apoplexy OR trauma OR arrest OR injury OR failure)</i> ^{1,3} cerebrovascular AND ('stroke'/exp OR stroke OR strokes OR 'accident'/exp OR accident OR 'accidents'/exp OR accidents OR insufficiency OR lesion OR insult OR 'apoplexia'/exp OR apoplexia OR 'apoplexy'/exp OR apoplexy OR 'trauma'/exp OR trauma OR arrest OR 'injury'/exp OR injury OR failure) ²	51 382	297 552	4 972
#4	<i>apoplexy OR apoplexia</i> ^{1,3} 'apoplexy'/exp OR apoplexy OR 'apoplexia'/exp OR apoplexia) ²	204 187	181 755	337
#5	<i>apoplectic stroke OR apoplectic strokes</i> ^{1,3} apoplectic AND ('stroke'/exp OR stroke) OR apoplectic AND strokes) ²	120	30	40
#6	<i>brain vascular accident OR brain vascular accidents OR brain accident OR brain attack</i> ^{1,3} 'brain'/exp OR brain AND vascular AND ('accident'/exp OR accident) OR 'brain'/exp OR brain AND vascular AND ('accidents'/exp OR accidents) OR 'brain'/exp OR brain AND ('accident'/exp OR accident) OR 'brain'/exp OR brain AND attack) ²	215 744	34 798	1 032
#7	<i>CVA OR CVAs</i> ^{1,3} 'cva'/exp OR cva OR cvas) ²	203 240	180 657	348
#8	<i>acute focal cerebral vasculopathy</i> ^{1,3} acute AND focal AND cerebral AND ('vasculopathy'/exp OR vasculopathy) ²	26	2 890	3
#9	<i>brain blood flow disturbance OR brain insult OR brain ischemic attack</i> ^{1,3} 'brain'/exp OR brain AND ('blood'/exp OR blood) AND ('flow'/exp OR flow) AND disturbance OR 'brain'/exp OR brain AND insult OR 'brain'/exp OR brain AND ischemic AND attack) ²	16 133	26 200	582
#10	<i>cerebrum vascular accident</i> ^{1,3} 'cerebrum'/exp OR cerebrum AND vascular AND ('accident'/exp OR accident) ²	78	25 447	1
#11	<i>cryptogenic stroke</i> ^{1,3} cryptogenic AND ('stroke'/exp OR stroke) ²	782	1 262	42
#12	<i>ischaemic seizure OR ischemic seizure OR ischaemic cerebral attack OR ischemic cerebral attack</i> ^{1,3} ischaemic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR ischemic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR ischaemic AND cerebral AND attack OR ischemic AND cerebral AND attack) ²	17 454	9 805	740
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	361 730	453 527	30 973
#14	<i>spasticity OR muscle spasticity</i> ^{1,3} 'spasticity'/exp OR spasticity OR 'muscle'/exp OR muscle AND ('spasticity'/exp OR spasticity) ²	10 767	17 908	1 097
#15	<i>spastic</i> ^{1,3} 'spastic'/exp OR spastic) ²	18 173	26 949	694
#16	<i>spastic disease</i> ^{1,3} spastic'/exp OR spastic AND ('disease'/exp OR disease) ²	4 430	26 582	177
#17	<i>clasp-knife spasticity</i> ^{1,3} 'clasp knife' AND ('spasticity'/exp OR spasticity) ²	7 691	11	0
#18	<i>spasticism</i> ^{1,3} 'spasticism'/exp OR spasticism) ²	1	14 812	1
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	20 635	29 330	1 466
#20	#13 AND #19	2 644	4 369	565
Interwencja wnioskowana (toksyna botulinowa typu A – produkt leczniczy Xeomin[®])				
#21	<i>Xeomin</i> ^{1,3} 'xeomin'/exp OR xeomin) ²	139	12 515	27
#22	<i>botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum neurotoxin type A OR botulin A OR botulinum A exotoxin</i> ^{1,3} botulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND type AND a OR botulinum AND a AND ('toxin'/exp OR toxin) OR botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND a OR botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND type AND a OR botulin AND a OR botulinum AND a AND ('exotoxin'/exp OR exotoxin) ²	12 479	165	1 241
#23	<i>BTXA</i> ^{1,3} 'btxa'/exp OR btxa) ²	100	12 524	22
#24	<i>clostridium botulinum endotoxin OR clostridium botulinum neurotoxin A OR clostridium botulinum toxin type A</i> ^{1,3} 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('endotoxin'/exp OR endotoxin) OR 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND a OR 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND type AND a) ²	6 278	2 424	38

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskrytory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3&}
#25	<i>Oculinum</i> ^{1,3} 'oculinum'/exp OR oculinum ²	5 510	12 526	12
#26	<i>BoNT-A OR BoNT serotype A</i> ^{1,2} 'bont a'/exp OR 'bont a' OR bont AND ('serotype'/exp OR serotype) AND a ²	1 184	505	91
#27	<i>Bocouture</i> ^{1,3} 'bocouture'/exp OR bocouture ²	114	12 513	2
#28	<i>Merz Pharmaceuticals brand of incobotulinumtoxina</i> ^{1,3} merz AND pharmaceuticals AND brand AND of AND ('incobotulinumtoxina'/exp OR incobotulinumtoxina) ²	112	0	0
#29	<i>NT 201 OR NT-201 OR NT201</i> ^{1,3} nt AND 201 OR 'nt 201'/exp OR 'nt 201' OR 'nt201'/exp OR nt201 ²	123	12 855	54
#30	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	12 736	14 846	1 283
Razem				
#31	#20 AND #30	298	567	172
#32	#31*	82	25	36
#33	#32^	74	25	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: **baza PubMed** = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; **baza Embase** = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; **baza Cochrane** = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish . & Word variations have been search.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

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

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

Tabela 38. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2013 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Badania wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	98
	#2	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin) AND spasticity</i>	6
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	57
	#2	<i>(Xeomin)</i>	3
	#3	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin) AND spasticity</i>	22

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Badania wtórne			
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	232
	#2	<i>(Xeomin)</i>	59
	#3	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin) AND spasticity</i>	3
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	1 230
	#2	<i>(Xeomin)</i>	23
	#3	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin) AND spasticity</i>	26
Health Canada (HC)	#1	<i>(botulinum toxin A)</i>	28
	#2	<i>(Xeomin)</i>	6
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	20
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	4
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	60
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>(botulinum toxin A)</i>	0
	#2	<i>(Xeomin)</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	4
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>(toksyna botulinowy typu A lub Xeomin)</i>	0
	#2	<i>toksyna botulinowy typu A</i>	1
	#3	<i>Xeomin</i>	1
Pierwotne badania kliniczne			
Tripl Database	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	3 077
	#2	<i>(Xeomin)</i>	38
	#3	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin) AND spasticity</i>	554
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin)</i>	483
	#2	<i>Xeomin</i>	66
	#3	<i>(botulinum toxin A OR Xeomin) AND spasticity</i>	89
Serwisy specjalistyczne			
National Stroke Association; http://www.stroke.org/site/PageNavigator/HOME	#1	<i>botulinum toxin A OR Xeomin</i>	8
American Stroke Association; http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/	#1	<i>botulinum toxin A</i>	0
	#2	<i>Xeomin</i>	0
European Stroke Network; http://www.europanstrokenetwork.eu/	#1	<i>botulinum toxin A</i>	0
	#2	<i>Xeomin</i>	0
National Institute of Neurological Disorders and Stroke; http://www.ninds.nih.gov/	#1	<i>botulinum toxin A OR Xeomin</i>	51

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych. Poszukiwano pierwotnych badań klinicznych dla porównania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) z: innymi preparatami zawierającymi toksynę botulinową typu A (produkt leczniczy Botox® oraz produkt leczniczy Dysport®) oraz alkoholem etylowym/fenolem. Nie zastosowano słów kluczowych dla pozostałych komparatorów (BSC i placebo), ponieważ pierwotnych badań klinicznych do porównania produktu leczniczego Xeomin® z BSC i placebo poszukiwano w badaniach odnalezionych w ramach efektywności praktycznej (gdzie zastosowano jedynie słowa kluczowe dla interwencji - Xeomin® oraz problemu zdrowotnego, nie zawężając poszukiwań do komparatorów).

Tabela 39. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – produkt leczniczy Botox®, produkt leczniczy Dysport® oraz w porównaniu do alkoholu etylowego/fenolu w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(stroke OR strokes OR (cerebral AND (stroke OR strokes OR vascular accident OR vascular accidents OR vascular insufficiency OR lesion OR insult OR apoplexia OR apoplexy OR trauma)) OR (cerebrovascular AND (stroke OR strokes OR accident OR accidents OR insufficiency OR lesion OR insult OR apoplexia OR apoplexy OR trauma OR arrest OR injury OR failure)) OR apoplexy OR apoplexia OR apoplectic stroke OR apoplectic strokes OR brain vascular accident OR brain vascular accidents OR brain accident OR brain attack OR CVA OR CVAs OR acute focal cerebral vasculopathy OR brain blood flow disturbance OR brain insult OR brain ischemic attack OR cerebrum vascular accident OR cryptogenic stroke OR ischaemic seizure OR ischemic seizure OR ischaemic cerebral attack OR ischemic cerebral attack)</i> AND <i>(spasticity OR muscle spasticity OR spastic OR spastic disease OR clasp-knife spasticity OR spasticism)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (toksyna botulinowa typu A – produkt leczniczy Xeomin®)	<i>(Xeomin OR botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum neurotoxin type A OR botulin A OR botulinum A exotoxin OR BTXA OR clostridium botulinum endotoxin OR clostridium botulinum neurotoxin A OR clostridium botulinum toxin type A OR Oculinum OR BoNT-A OR BoNT serotype A OR Bocouture OR Merz Pharmaceuticals brand of incobotulinumtoxinA OR NT 201 OR NT-201 OR NT201)</i>
AND	
Komparator 1 (technologia opcjonalna; toksyna botulinowa typu A – produkt leczniczy Dysport®)	<i>(Dysport OR botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum neurotoxin type A OR botulin A OR botulinum A exotoxin OR BTXA OR clostridium botulinum endotoxin OR clostridium botulinum neurotoxin A OR clostridium botulinum toxin type A OR Oculinum OR BoNT-A OR BoNT serotype A OR abobotulinumtoxin A OR abobotulinum toxin A OR azzalure OR Lasa Brand of Botulinum A toxin OR Speywood Brand of Botulinum A toxin OR Ispen Brand of Botulinum A toxin)</i>
Komparator 2 (technologia opcjonalna; toksyna botulinowa typu A – produkt leczniczy Botox®)	<i>(Botox OR botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum neurotoxin type A OR botulin A OR botulinum A exotoxin OR BTXA OR clostridium botulinum endotoxin OR clostridium botulinum neurotoxin A OR clostridium botulinum toxin type A OR Oculinum OR BoNT-A OR BoNT serotype A OR onabotulinumtoxin A OR onabotulinum toxin A OR vistabel OR Merz Brand of Botulinum A toxin OR Allergan Brand of Botulinum A toxin)</i>
Komparator 3 (technologia opcjonalna; fenol)	<i>(phenol OR hydroxybenzene OR carbol OR phenolate sodium OR phenol, sodium salt OR fenol OR phenate OR phenic acid OR phenylic acid OR phenolic hydroxyl group OR phenyl hydroxide)</i>

Słowa kluczowe	
Komparator 4 (technologia opcjonalna; alkohol etylowy)	<i>(alcohol OR ethanol OR ethyl OR ethyl alcohol OR ethylalcohol OR grain alcohol OR absolute alcohol OR alcohol concentration OR alcohol vapor OR ethanol solution)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 40. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed, Embase* oraz *Cochrane* dla zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w porównaniu do komparatorów (technologii opcjonalnych): Botox®, Dysport®, alkohol etylowy/fenol oraz efektywności praktycznej produktu leczniczego Xeomin®, w ramach której poszukiwano badań do porównania z BSC i placebo, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3&}
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>stroke OR strokes^{1,3} 'stroke'/exp OR stroke OR strokes²</i>	206 101	286 777	28 734
#2	<i>cerebral AND (stroke OR strokes OR vascular accident OR vascular accidents OR vascular insufficiency OR lesion OR insult OR apoplexia OR apoplexy OR trauma)^{1,3} cerebral AND ('stroke'/exp OR stroke OR strokes OR vascular AND ('accident'/exp OR accident) OR vascular AND ('accidents'/exp OR accidents) OR vascular AND insufficiency OR lesion OR insult OR 'apoplexia'/exp OR apoplexy OR 'apoplexy'/exp OR apoplexy OR 'trauma'/exp OR trauma)²</i>	213 219	151 387	5 647
#3	<i>cerebrovascular AND (stroke OR strokes OR accident OR accidents OR insufficiency OR lesion OR insult OR apoplexia OR apoplexy OR trauma OR arrest OR injury OR failure)^{1,3} cerebrovascular AND ('stroke'/exp OR stroke OR strokes OR 'accident'/exp OR accident OR 'accidents'/exp OR accidents OR insufficiency OR lesion OR insult OR 'apoplexia'/exp OR apoplexy OR 'apoplexy'/exp OR apoplexy OR 'trauma'/exp OR trauma OR arrest OR 'injury'/exp OR injury OR failure)²</i>	51 382	297 552	4 972
#4	<i>apoplexy OR apoplexia^{1,3} 'apoplexy'/exp OR apoplexy OR 'apoplexia'/exp OR apoplexia²</i>	204 187	181 755	337
#5	<i>apoplectic stroke OR apoplectic strokes^{1,3} apoplectic AND ('stroke'/exp OR stroke) OR apoplectic AND strokes²</i>	120	30	40
#6	<i>brain vascular accident OR brain vascular accidents OR brain accident OR brain attack^{1,3} 'brain'/exp OR brain AND vascular AND ('accident'/exp OR accident) OR 'brain'/exp OR brain AND vascular AND ('accidents'/exp OR accidents) OR 'brain'/exp OR brain AND ('accident'/exp OR accident) OR 'brain'/exp OR brain AND attack²</i>	215 744	34 798	1 032
#7	<i>CVA OR CVAs^{1,3} 'cva'/exp OR cva OR cvas²</i>	203 240	180 657	348
#8	<i>acute focal cerebral vasculopathy^{1,3} acute AND focal AND cerebral AND ('vasculopathy'/exp OR vasculopathy)²</i>	26	2 890	3
#9	<i>brain blood flow disturbance OR brain insult OR brain ischemic attack^{1,3} 'brain'/exp OR brain AND ('blood'/exp OR blood) AND ('flow'/exp OR flow) AND disturbance OR 'brain'/exp OR brain AND insult OR 'brain'/exp OR brain AND ischemic AND attack²</i>	16 133	26 200	582

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskrytory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3&}
#10	<i>cerebrum vascular accident</i> ^{1,3} 'cerebrum'/exp OR cerebrum AND vascular AND ('accident'/exp OR accident) ²	78	25 447	1
#11	<i>cryptogenic stroke</i> ^{1,3} cryptogenic AND ('stroke'/exp OR stroke) ²	782	1 262	42
#12	<i>ischaemic seizure OR ischemic seizure OR ischaemic cerebral attack OR ischemic cerebral attack</i> ^{1,3} ischaemic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR ischemic AND ('seizure'/exp OR seizure) OR ischaemic AND cerebral AND attack OR ischemic AND cerebral AND attack ²	17 454	9 805	740
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	361 730	453 527	30 973
#14	<i>spasticity OR muscle spasticity</i> ^{1,3} 'spasticity'/exp OR spasticity OR 'muscle'/exp OR muscle AND ('spasticity'/exp OR spasticity) ²	10 767	17 908	1 097
#15	<i>spastic</i> ^{1,3} 'spastic'/exp OR spastic ²	18 173	26 949	694
#16	<i>spastic disease</i> ^{1,3} spastic'/exp OR spastic AND ('disease'/exp OR disease) ²	4 430	26 582	177
#17	<i>clasp-knife spasticity</i> ^{1,3} 'clasp knife' AND ('spasticity'/exp OR spasticity) ²	7 691	11	0
#18	<i>spasticism</i> ^{1,3} 'spasticism'/exp OR spasticism ²	1	14 812	1
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	20 635	29 330	1 466
#20	#13 AND #19	2 644	4 369	565
Interwencja wnioskowana (toksyna botulinowa typu A – produkt leczniczy Xeomin®)				
#21	<i>Xeomin</i> ^{1,3} 'xeomin'/exp OR xeomin ²	139	12 515	27
#22	<i>botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum neurotoxin type A OR botulin A OR botulinum A exotoxin</i> ^{1,3} botulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND type AND a OR botulinum AND a AND ('toxin'/exp OR toxin) OR botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND a OR botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND type AND a OR botulin AND a OR botulinum AND a AND ('exotoxin'/exp OR exotoxin) ²	12 479	165	1 241
#23	<i>BTXA</i> ^{1,3} 'btxa'/exp OR btxa ²	100	12 524	22
#24	<i>clostridium botulinum endotoxin OR clostridium botulinum neurotoxin A OR clostridium botulinum toxin type A</i> ^{1,3} 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('endotoxin'/exp OR endotoxin) OR 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND a OR 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND type AND a ²	6 278	2 424	38
#25	<i>Oculinum</i> ^{1,3} 'oculium'/exp OR oculinum ²	5 510	12 526	12
#26	<i>BoNT-A OR BoNT serotype A</i> ^{1,2} 'bont a'/exp OR 'bont a' OR bont AND ('serotype'/exp OR serotype) AND a ²	1 184	505	91
#27	<i>Bocouture</i> ^{1,3} 'bocouture'/exp OR bocouture ²	114	12 513	2
#28	<i>Merz Pharmaceuticals brand of incobotulinumtoxina</i> ^{1,3} merz AND pharmaceuticals AND brand AND of AND ('incobotulinumtoxina'/exp OR incobotulinumtoxina) ²	112	0	0
#29	<i>NT 201 OR NT-201 OR NT201</i> ^{1,3} nt AND 201 OR 'nt 201'/exp OR 'nt 201' OR 'nt201'/exp OR nt201 ²	123	12 855	54
#30	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	12 736	14 846	1 283
Razem (efektywność praktyczna, badania do porównania z BSC i placebo)				
#31	#20 AND #30	298	567	172
#32	#31*	145	86	130
#33	#32^	144	64	-
Komparator (technologia opcjonalna) - toksyna botulinowa typu A – produkt leczniczy Dysport®				
#34	<i>Dysport</i> ^{1,3} 'dysport'/exp OR dysport ²	458	12 541	148
#35	<i>botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum neurotoxin type A OR botulin A OR botulinum A exotoxin</i> ^{1,3} botulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND type AND a OR botulinum AND a AND ('toxin'/exp OR toxin) OR botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND a OR botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND type AND a OR botulin AND a OR botulinum AND a AND ('exotoxin'/exp OR exotoxin) ²	12 479	165	1 241
#36	<i>BTXA</i> ^{1,3}	100	12 524	22

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3&}
	'btxa'/exp OR btxa ²			
#37	<i>clostridium botulinum endotoxin OR clostridium botulinum neurotoxin A OR clostridium botulinum toxin type A</i> ^{1,3} 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('endotoxin'/exp OR endotoxin) OR 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND a OR 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND type AND a ²	6 278	2 424	38
#38	<i>Oculinum</i> ^{1,3} 'oculinum'/exp OR oculinum ²	5 510	12 526	12
#39	<i>BoNT-A OR BoNT serotype A</i> ^{1,3} 'bont a'/exp OR 'bont a' OR bont AND ('serotype'/exp OR serotype) AND a ²	1 184	505	91
#40	<i>abobotulinumtoxin A OR abobotulinum toxin A</i> ^{1,3} abobotulinumtoxin AND a OR abobotulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND a ²	124	25	5
#41	<i>azzalure</i> ^{1,3} 'azzalure'/exp OR azzalure ²	124	12 513	1
#42	<i>Lasa Brand of Botulinum A toxin</i> ^{1,3} lasa AND brand AND of AND botulinum AND a AND ('toxin'/exp OR toxin) ²	118	0	1
#43	<i>Speywood Brand of Botulinum A toxin</i> ^{1,3} speywood AND brand AND of AND botulinum AND a AND ('toxin'/exp OR toxin) ²	118	0	1
#44	<i>Ispen Brand of Botulinum A toxin</i> ^{1,3} ispfen AND brand AND of AND botulinum AND a AND ('toxin'/exp OR toxin) ²	118	0	0
#45	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	12 752	14 529	1 251
Razem (Xeomin® vs Dysport®)				
#46	#30 AND #45	12 732	14 502	1 244
#47	#46 AND #20	298	567	168
#48	#47*	145	86	126
#49	#48^	144	83	-
Komparator (technologia opcjonalna) - toksyna botulinowa typu A – produkt leczniczy Botox®				
#50	<i>Botox</i> ^{1,3} 'botox'/exp OR botox ²	1 603	12 704	283
#51	<i>botulinum toxin type A OR botulinum A toxin OR botulinum neurotoxin A OR botulinum neurotoxin type A OR botulin A OR botulinum A exotoxin</i> ^{1,3} botulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND type AND a OR botulinum AND a AND ('toxin'/exp OR toxin) OR botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND a OR botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND type AND a OR botulin AND a OR botulinum AND ('exotoxin'/exp OR exotoxin) ²	12 479	165	1 241
#52	<i>BTXA</i> ^{1,3} 'btxa'/exp OR btxa ²	100	12 524	22
#53	<i>clostridium botulinum endotoxin OR clostridium botulinum neurotoxin A OR clostridium botulinum toxin type A</i> ^{1,3} 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('endotoxin'/exp OR endotoxin) OR 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('neurotoxin'/exp OR neurotoxin) AND a OR 'clostridium'/exp OR clostridium AND botulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND type AND a ²	6 278	2 424	38
#54	<i>Oculinum</i> ^{1,3} 'oculinum'/exp OR oculinum ²	5 510	12 526	12
#55	<i>BoNT-A OR BoNT serotype A</i> ^{1,3} 'bont a'/exp OR 'bont a' OR bont AND ('serotype'/exp OR serotype) AND a ²	1 184	505	91
#56	<i>onabotulinumtoxin A OR onabotulinum toxin A</i> ^{1,3} onabotulinumtoxin AND a OR onabotulinum AND ('toxin'/exp OR toxin) AND a ²	511	198	10
#57	<i>vistabel</i> ^{1,3} 'vistabel'/exp OR vistabel ²	490	12 514	9
#58	<i>Merz Brand of Botulinum A toxin</i> ^{1,3} merz AND brand AND of AND botulinum AND a AND ('toxin'/exp OR toxin) ²	482	3	1
#59	<i>Allergan Brand of Botulinum A toxin</i> ^{1,3} 'allergan'/exp OR allergan AND brand AND of AND botulinum AND a AND ('toxin'/exp OR toxin) ²	482	7	4
#60	#50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	12 978	14 716	1 276
Razem (Xeomin® vs Botox®)				
#61	#30 AND #60	12 732	14 502	1 244
#62	#61 AND #20	298	567	168
#63	#62*	145	86	126

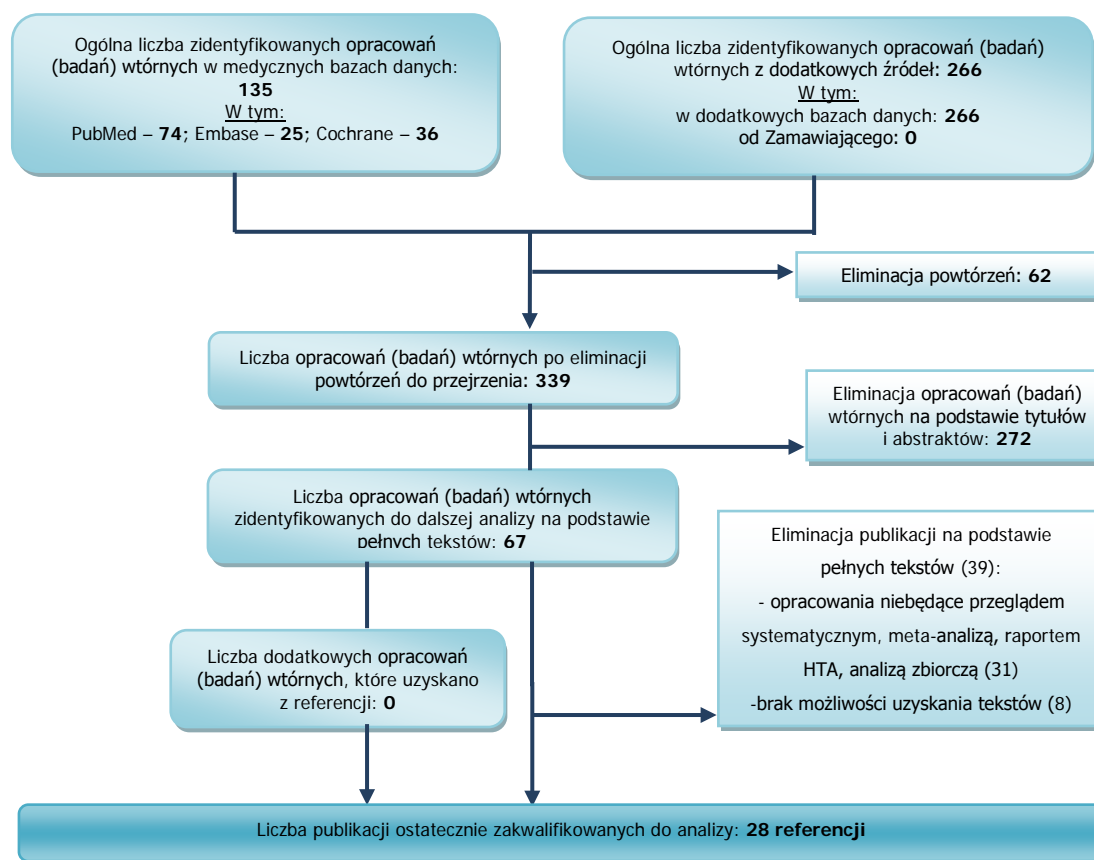
Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3&}
#64	#63 ^	144	83	-
Komparator (technologia opcjonalna) - fenol				
#65	<i>phenol</i> ^{1,3} 'phenol'/exp OR phenol ²	220 938	257 208	794
#66	<i>hydroxybenzene</i> ^{1,3} 'hydroxybenzene'/exp OR hydroxybenzene ²	23 749	17 044	0
#67	<i>carbol</i> ^{1,3} carbol ²	23 814	195	4
#68	<i>phenolate sodium OR phenol, sodium salt</i> ^{1,3} phenolate AND ('sodium'/exp OR sodium) OR phenol, AND ('sodium'/exp OR sodium) AND ('salt'/exp OR salt) ²	23 677	8 856	8
#69	<i>fenol</i> ^{1,3} 'fenol'/exp OR fenol ²	11	17 016	1
#70	<i>phenate</i> ^{1,3} 'phenate'/exp OR phenate ²	52	16 939	1
#71	<i>phenic acid OR phenylic acid</i> ^{1,3} phenic AND ('acid'/exp OR acid) OR phenylic AND ('acid'/exp OR acid) ²	23 652	27	0
#72	<i>phenolic hydroxyl group OR phenyl hydroxide</i> ^{1,3} phenolic AND ('hydroxyl'/exp OR hydroxyl) AND group OR phenyl AND ('hydroxide'/exp OR hydroxide) ²	926	900	1
#73	#65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72	221 928	258 060	798
Razem (Xeomin® vs fenol)				
#74	#30 AND #73	123	432	18
#75	#74 AND #20	16	70	12
#76	#75*	6	7	4
#77	#76 ^	6	6	-
Komparator (technologia opcjonalna) – alkohol etylowy				
#78	<i>alcohol</i> ^{1,3} 'alcohol'/exp OR alcohol ²	754 354	578 228	12 681
#79	<i>ethanol</i> ^{1,3} 'ethanol'/exp OR ethanol ²	132 494	217 112	3 313
#80	<i>ethyl</i> ^{1,3} ethyl ²	74 133	121 877	913
#81	<i>ethyl alcohol OR ethylalcohol</i> ^{1,3} ethyl AND ('alcohol'/exp OR alcohol) OR 'ethylalcohol'/exp OR ethylalcohol ²	135 129	189 691	178
#82	<i>grain alcohol</i> ^{1,3} 'grain'/exp OR grain AND ('alcohol'/exp OR alcohol) ²	132 709	6 818	34
#83	<i>absolute alcohol</i> ^{1,3} absolute AND ('alcohol'/exp OR alcohol) ²	133 921	5 698	573
#84	<i>alcohol concentration</i> ^{1,3} 'alcohol'/exp OR alcohol AND concentration ²	107 203	90 661	1 717
#85	<i>alcohol vapor</i> ^{1,3} 'alcohol'/exp OR alcohol AND ('vapor'/exp OR vapor) ²	1 759	2 918	27
#86	<i>ethanol solution</i> ^{1,3} 'ethanol'/exp OR ethanol AND solution ²	12 718	16 788	327
#87	#78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86	814 702	709 099	14 529
Razem (Xeomin® vs alkohol etylowy)				
#88	#30 AND #87	363	297	27
#89	#88 AND #20	4	30	6
#90	#89*	0	3	0
#91	#90 ^	0	3	-

* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: **baza PubMed** = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase** = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** = Cochrane Central Register of Controlled Trials; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish . & Word variations have been search.

14.1.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych

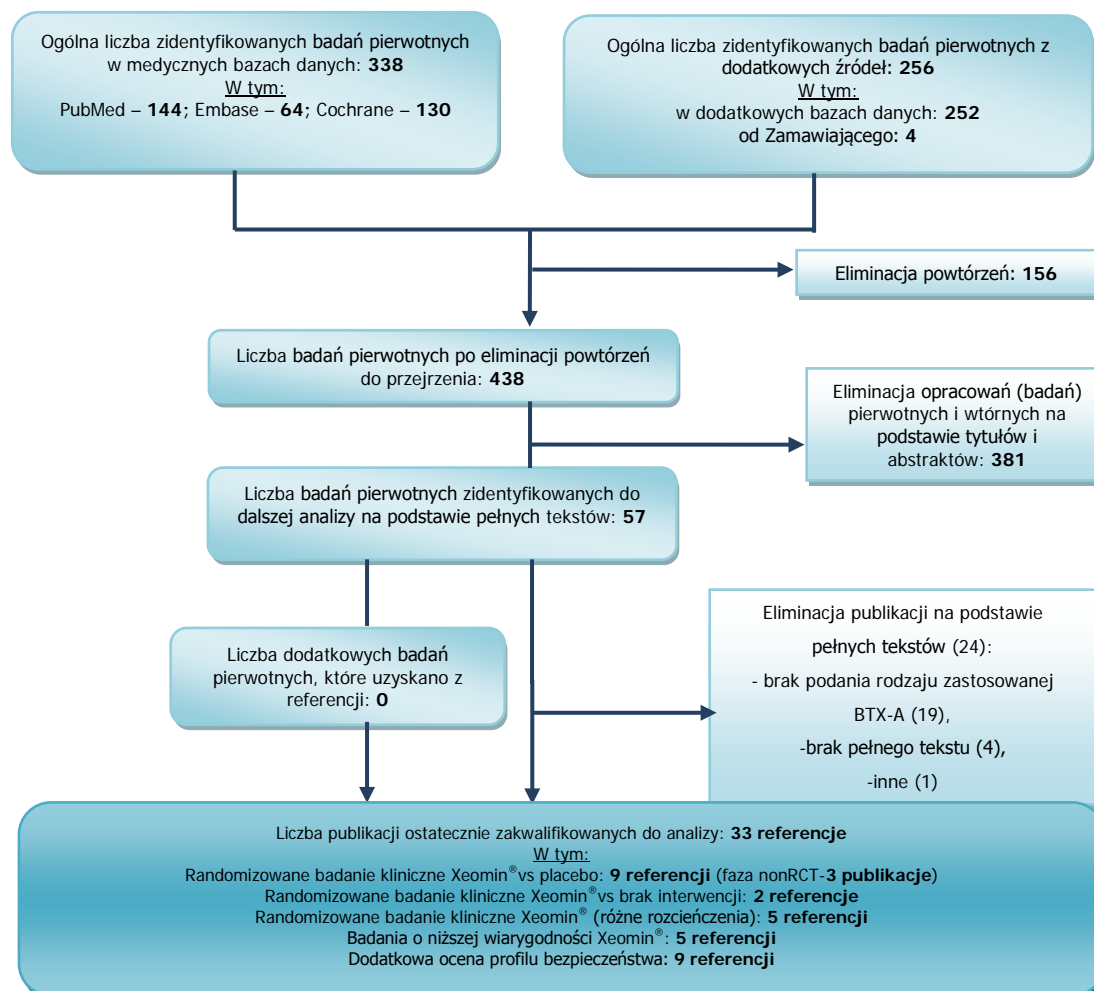


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 28 referencji:

- 7 przeglądów systematycznych z meta-analizą [62]-[68],
- 1 meta-analiza bez przeglądu systematycznego [69],
- 16 przeglądów systematycznych [70]-[85],
- 4 raporty HTA [86]-[89].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych wykorzystanych do porównania z placebo/BSC oraz dotyczących efektywności praktycznej produktu leczniczego Xeomin® w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz efektywności praktycznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) stosowanej w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

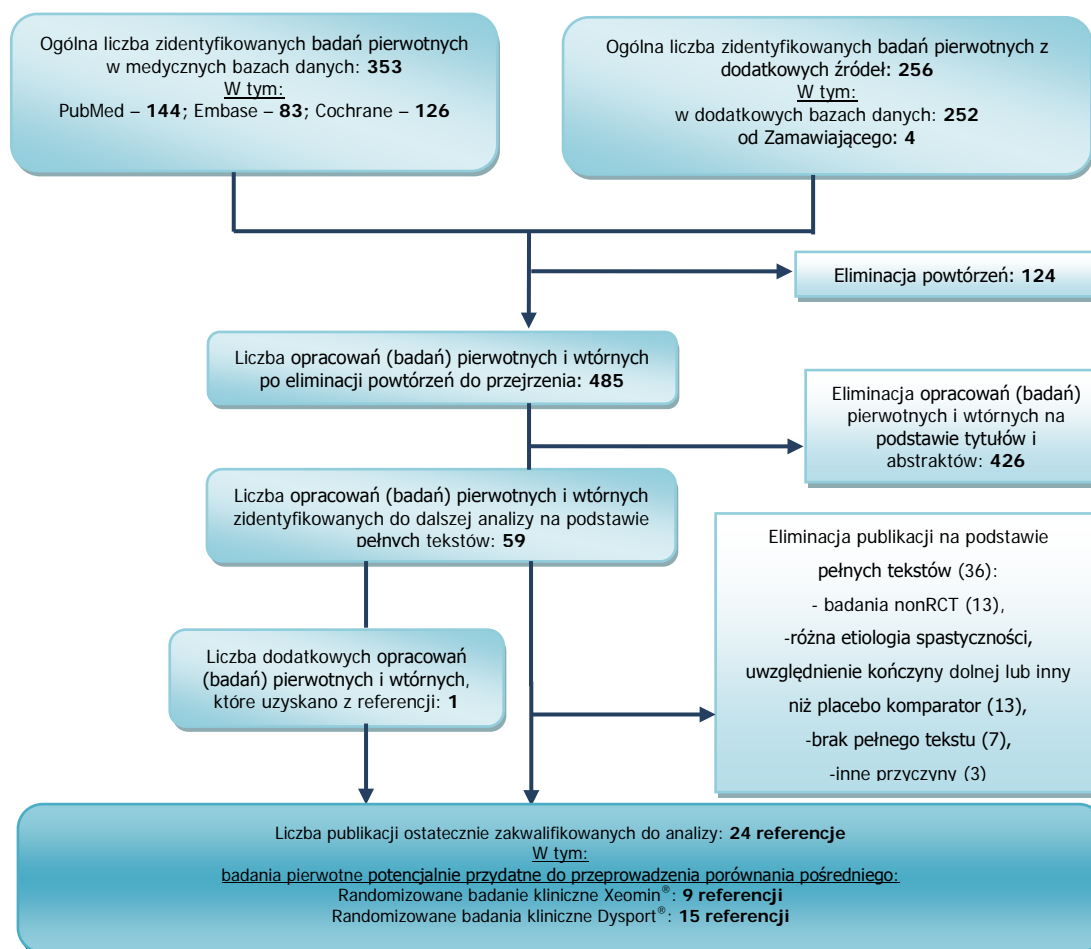
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 32 referencje:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo; Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], faza nonRCT badania opisana została w referencjach [9]-[12],
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem braku interwencji [13]-[14],

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej różnych rozcieńczeń toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) [15]-[19],
- 5 badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) [47], [48], [49], [50], [51],
- 9 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [52], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61].

Nie odnaleziono badań, które mogłyby zostać wykorzystane do porównania bezpośredniego lub pośredniego produktu leczniczego Xeomin® względem BSC.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych wykorzystanych do porównania z produktem leczniczym Dysport® w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



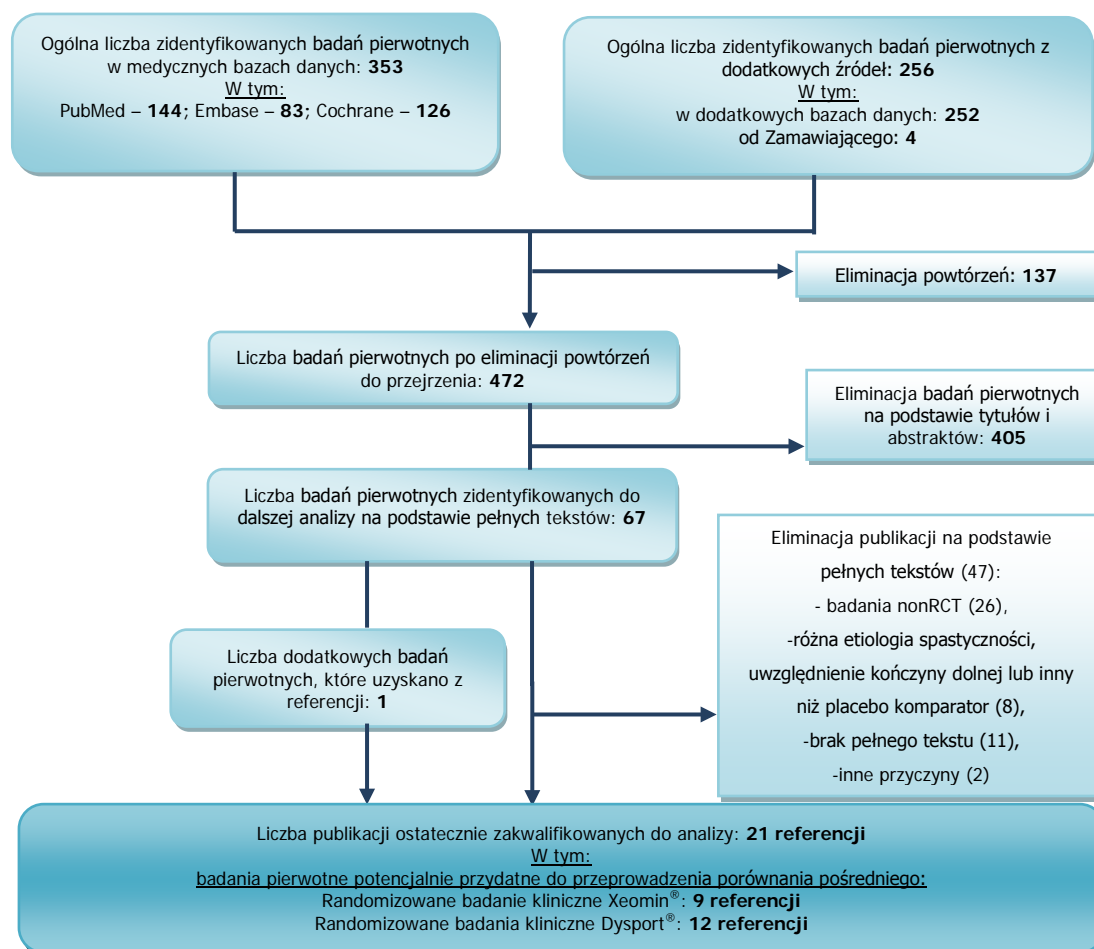
Schemat 3. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®) stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio produkt leczniczy Xeomin® vs Dysport®. Poszukiwano zatem badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo). Zidentyfikowano 24 referencje:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo; Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9],
- 10 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Dysport®) względem placebo; badania:

Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Bhakta i wsp. 2000 [34]-[209], 2008 [36]; Hesse i wsp. 1998 [37]; Kong i wsp. 2007 [38]; Marco i wsp. 2007 [39]; McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45], Rosales i wsp. 2012 [46].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych wykorzystanych do porównania z produktem leczniczym Botox® w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



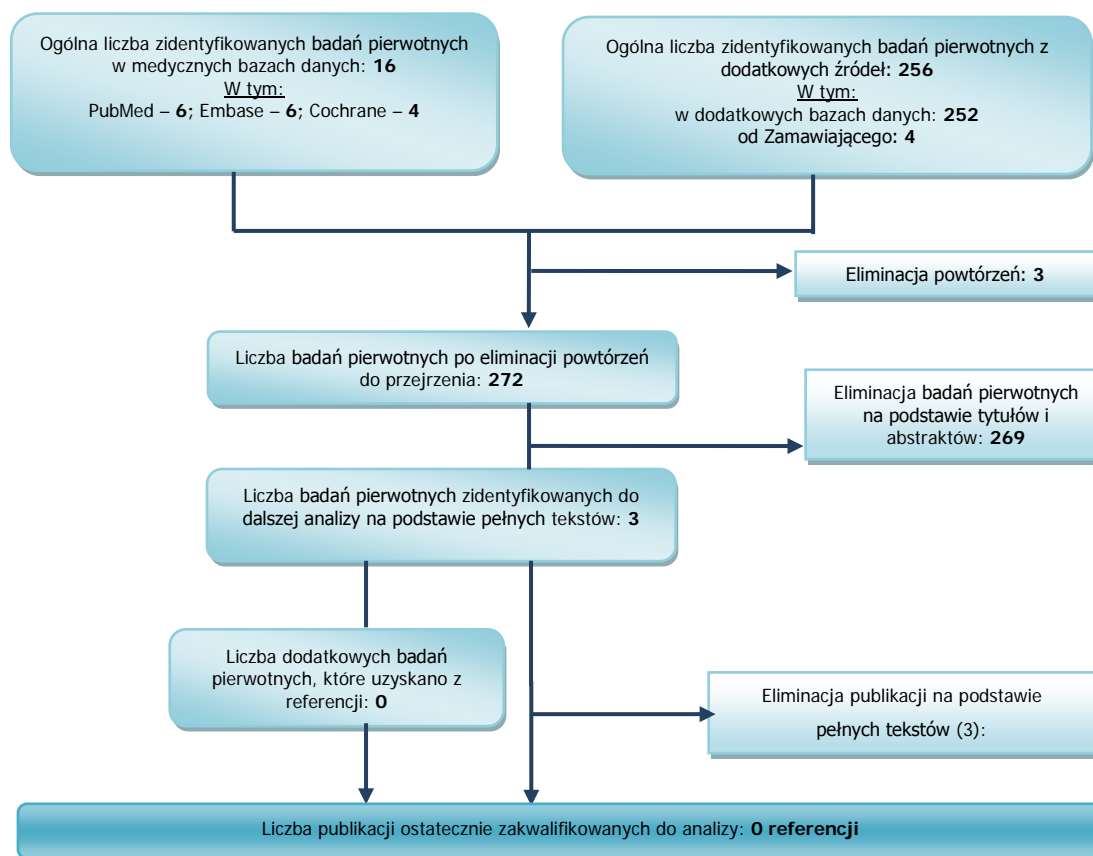
Schemat 4. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®) stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio produkt leczniczy Xeomin® vs Botox®. Poszukiwano zatem badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo). Zidentyfikowano 21 referencji:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem placebo; Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9],
- 9 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox®) względem placebo; badania:

Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Jahangir i wsp. 2007 [26], Boer i wsp. 2008 [27], Meythaler i wsp. 2009 [28], Kaji i wsp. 2010 [29], Marciniak i wsp. 2011 [30], Wolf i wsp. 2012 [31].

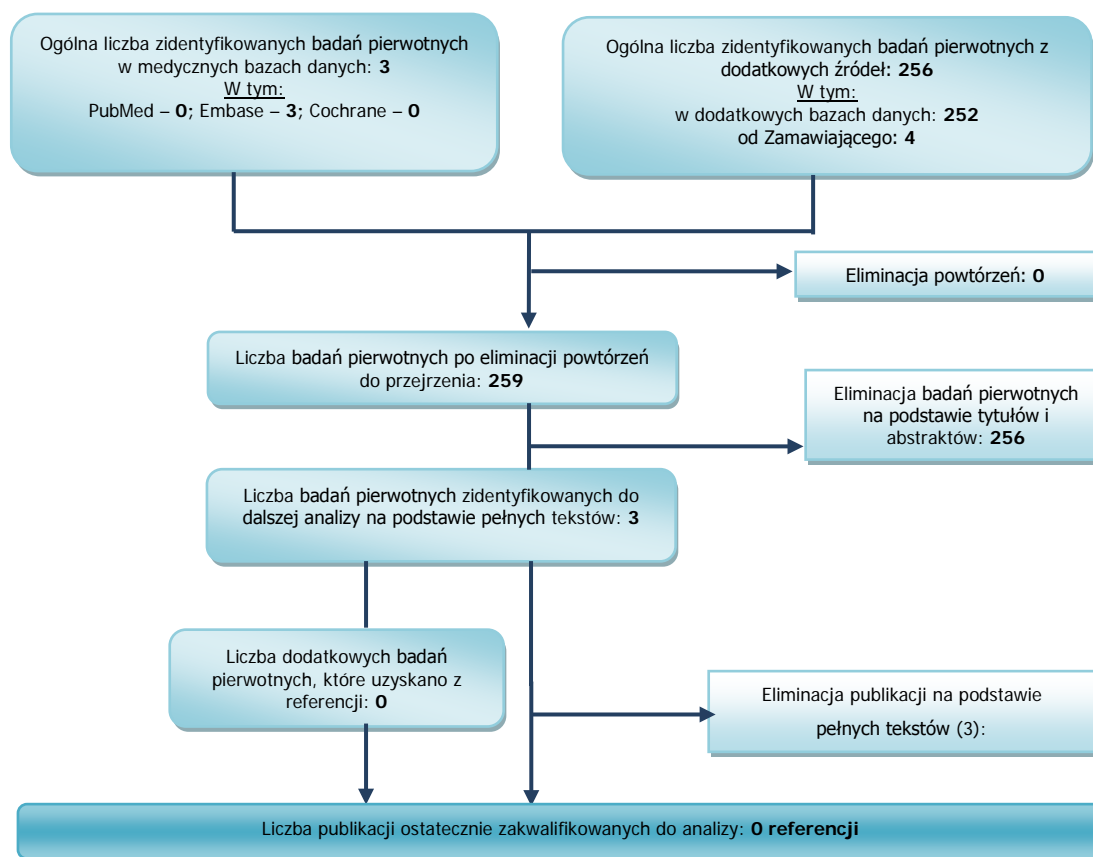
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych wykorzystanych do porównania z fenolem w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 5. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem fenolu stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® i fenolu w analizowanym wskazaniu.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych wykorzystanych do porównania z alkoholem etylowym w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 6. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) względem alkoholu etylowego stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Xeomin® i alkoholu etylowego w analizowanym wskazaniu.

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej oraz wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych).

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których toksynę botulinową typu A podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - porównywano z substancjami niewybranymi na komparatory (technologie opcjonalne).
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

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

Tabela 41. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania dotyczące potencjalnego porównania z alkoholem etylowym/fenolem	[101]-[106]
Artykuły poglądowe	[107]-[138]
Badania non-RCT dotyczące zastosowania produktu leczniczego Botox® lub Dysport® lub innego	[139]-[171]
Badania RCT – brak grupy kontrolnej placebo	[172]-[177]
Badania w których nie podano rodzaju zastosowanej BTX-A	[178]-[196]
Różna etiologia spastyczności/wyniki dla kończyny górnej i dolnej podane zbiorczo	[197]-[208]
Brak możliwości uzyskania pełnych tekstów	[209]-[230]
[231] RCT Botox® vs placebo: brak zdefiniowanej spastyczności w momencie rozpoczęcia badania, [232] przegląd systematyczny dotyczący technik rehabilitacji stosowanych po zakończeniu terapii BTX-A, [233] protokół badania RCT Dysport® vs placebo, brak podania wyników, [234]-[236] badania nieopublikowane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Botox® lub Dysport®	

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) oraz komparatorów (technologii opcjonalnych) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [243].

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

Tabela 42. Charakterystyki randomizowanych badań klinicznych.

Referencja	Typ badania	Populacja	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe (m.in.)	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania
Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]	Wieloośrodkowe (23 ośrodki kliniczne w 3 krajach), randomizowane (randomizacja komputerowa ze stratyfikacją), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy, z dwiema grupami równoległymi; typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: czerwiec 2006 – styczeń 2007. Sponsor: <i>Merz Pharmaceuticals GmbH</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Pacjenci z poudarową, ogniskową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®), podawana w całkowitej dawce 400 U, N=73. Grupa kontrolna: placebo, N=75. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) w całkowitej dawce 400 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: terapia lekami antyspastycznymi działającymi ośrodkowo lub benzodiazepinami oraz fizjoterapia. Wyniki skuteczności podano dla populacji ITT, wyniki bezpieczeństwa w populacji bezpieczeństwa (szczegółowe definicje tych populacji znajdują się w rozdziale 5.1).	Leczenie: jednorazowa iniekcja. Obserwacja: 12-20 tygodni.	3 pacjentów: 2 z grupy toksyny botulinowej typu A i 1 z grupy placebo.	Skuteczność kliniczna: • ocena napięcia mięśniowego w skali ASH, • ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS, • całkowita ocena efektów terapii, • ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS. Profil bezpieczeństwa: działania niepożądane ogółem, biegunka, wymioty, kontuzje, hipercholesterolemia, hiperglikemia, napady padaczkowe, ból głowy.	<u>Kryteria włączenia:</u> • dorośli pacjenci, po przebytych udarach mózgu, który wystąpił 6 lub więcej miesięcy wcześniej, • 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 fizjoterapia były dozwolone jeśli leczenie było stabilne w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania (fizjoterapia nie była jednak dozwolona w dniu, w którym dokonywano oceny skuteczności terapii toksyną) świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wyłączenia:</u> • inna przyczyna spastyczności niż udar, • obustronny niedowład kończyny górnej, • leczenie toksyną botulinową typu A w przeciągu 4 miesięcy poprzedzających badanie, • poprzednie lub planowane leczenie iniekcjami fenolem lub alkoholem, • zabieg chirurgiczny kończyny górnej poddanej terapii, • skurcz zginaczy, • inna hipertonia mięśniowa, • schorzenia neuromięśniowe takie jak syndrom Lamberta-Eatona, • miastenia, • stwardnienie zanikowe boczne, • obecne leczenie baklofenem podawanym dokanałowo, • poważny zanik docelowych mięśni, • nadwrażliwość na stosowany lek, kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji, będące w ciąży lub karmiące.

<p>Karnovsky 2011 [9]-[12]</p>	<p>Faza przedłużona (OLEX), badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]. Badanie prospektywne, nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej, typu IVA[^]. Czas badania: wrzesień 2006 – maj 2008. Sponsor: <i>Merz Pharmaceuticals GmbH</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Pacjenci z poudarową, ogniskową spastycznością kończyny górnej (mięśni nadgarstka i zginaczy palców). <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Xeomin[®]), N=145. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: domięśniowo podawana toksyna botulinowa typu A (Xeomin) w maksymalnej dawce 400 jednostek, szczególnie dawki podano w rozdziale 5.9.</p>	<p>Leczenie: 5 iniekcji. Obserwacja: 69 tygodni.</p>	<p>25 pacjentów.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali ASH, ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS, całkowita ocena efektów terapii, Profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli okres podwójnie zamaskowany randomizowanej próby klinicznej Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9].</p>
<p>Hesse i wsp. 2012 [13]-[14]</p>	<p>Jednoośrodkowe, randomizowane (randomizacja komputerowa), pojedynczo maskowane, badanie kliniczne, pilotażowe, z dwiema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>. Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Verein zur Förderung der Hirnforschung und Rehabilitation e.V.</i> Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z poudarowym brakiem funkcjonalności kończyny górnej i rozpoczynająca się sztywnością palców. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Xeomin[®]), podawana w całkowitej dawce 150 U, N=9. Grupa kontrolna: brak interwencji, N=9. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Xeomin[®]) w całkowitej dawce 150 (100 U do zginaczy powierzchniowych i głębokich palców oraz 50 U do zginacza promieniowego i łokciowego nadgarstka). Interwencje dodatkowe: kompleksowy program rehabilitacyjny trwający 4 tygodnie, dozwolone było stosowanie ortez oraz kontynuacja doustnych leków antyspastycznych. Nie podano populacji dla której raportowano wyniki z zakresu bezpieczeństwa.</p>	<p>Leczenie: jednorazowa iniekcja. Obserwacja: 6 miesięcy.</p>	<p>1 pacjent z grupy kontrolnej.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena spastyczności w skali REPAS, ocena funkcji kończyny górnej w skali Fugl-Meyer, ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS, Profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek poniżej 80 lat, udar nadmamiotowy występujący o raz pierwszy w historii choroby, <ul style="list-style-type: none"> okres czasu od 4 do 6 tygodni od udaru, pacjenci uczestniczący w kompleksowym programie rehabilitacyjnym, z pewnym stopniem samodzielności (poruszanie się co najmniej na wózek inwalidzkim oraz częściowa niezależność w wykonywaniu codziennych czynności definiowana jako wynik wskaźnika Barthel powyżej 25), niefunkcyjna kończyna górna definiowana jako wynik oceny motoryczności w skali Fugl-Meyer poniżej 20, <ul style="list-style-type: none"> ocena w skali MRC dla nadgarstka lub palców równa 0, rozpoczynająca się sztywność zginaczy palców i/lub nadgarstka definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha równy 1 lub 2, pacjenci nierozpoczynający terapii antyspastycznej lekami doustnymi w momencie rozpoczęcia badania, <ul style="list-style-type: none"> brak poważnego zespołu nieuwagi stronnej, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie podano.

<p>Barnes i wsp. 2010 [15]-[19]</p>	<p>Wieloośrodkowe (32 ośrodki w 8 europejskich krajach), randomizowane (randomizacja komputerowa ze stratyfikacją), pojedynczo zamaskowane badanie, z dwiema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>non-inferiority</i>. Czas badania: luty 2007 –maj 2008. Sponsor: <i>Merz Pharmaceuticals GmbH</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej, będącej następstwem zdarzenia, które miało miejsce 6 lub więcej miesięcy wcześniej (udar, uszkodzenie mózgu, stwardnienie rozsiane, porażenie mózgowie). <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) podawana w rozcieńczeniu 20 jednostek/ml N=97. Grupa kontrolna: toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) podawana w rozcieńczeniu 50 jednostek/ml N=95. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawana toksyna botulinowa typu A (Xeomin) w maksymalnej dawce 400 jednostek (mediana 300 jednostek, maksymalna całkowita dawka leku wyniosła 495 jednostek). Interwencje dodatkowe: terapia lekami antyspastycznymi podawanymi ogólnoustrojowo lub benzodiazepinami oraz fizykoterapia. Wyniki podano dla populacji FAS, PP oraz populacji bezpieczeństwa (szczegółowe definicje tych populacji znajdują się w rozdziale 5.7)</p>	<p>Leczenie: jednorazowa iniekcja. Obserwacja: 20 tygodni.</p>	<p>12 pacjentów: po 6 z każdej grupy.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS, ocena sprawności funkcjonalnej kończyny górnej w skali FAT, ocena napięcia mięśniowego w skali ASH, całkowita ocena efektów terapii, ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Barthel'a). <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci, po przebyciu 6 miesięcy lub wcześniej udarze mózgu, uszkodzeniu mózgu, stwardnieniu rozsianym, porażeniu mózgowym, ogniskowa spastyczność zginaczy nadgarstka i/lub zginaczy łokcia (definiowana jako wynik w skali Ashwortha ≥ 2), ocena w skali DAS ≥ 2, w jednym z 4 założonych celów terapeutycznych, wcześniejsze leczenie preparatami toksyny botulinowej typu A było dozwolone jeśli pacjenci osiągnęli efekt terapeutyczny po ostatniej sesji iniekcji, stosowana ostatnio całkowita dawka nie mogła przekraczać 400 jednostek produktu leczniczego Botox® lub 1600 jednostek produktu leczniczego Dysport® (maksymalna dawka wobec zginacza łokciowego nadgarstka – 50 jednostek Botox® lub 200 jednostek Dysport®, wobec zginacza promieniowego nadgarstka - 60 jednostek Botox® lub 240 jednostek Dysport®), terapia lekami antyspastycznymi podawanymi ogólnoustrojowo lub benzodiazepinami oraz fizykoterapia były dozwolone jeśli leczenie było stabilne na 4 tygodnie przez włączeniem do badania (zmiany schematu tego leczenia nie były dozwolone w trakcie trwania badania). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obustronny niedowład/paraliż kończyny górnej, inna przyczyna spastyczności niż udar, leczenie toksyną botulinową typu A w przebiegu 4 miesięcy poprzedzających badanie, poprzednie lub planowane leczenie iniekcjami fenolu lub alkoholu, zabieg chirurgiczny kończyny górnej poddanej terapii, skurcz zginaczy, inna hipertonia mięśniowa, schorzenia neuromięśniowe takie jak zespół Lamberta-Eatona, miastenia, stwardnienie zanikowe boczne, leczenie dokanałowo podawanym baklofenem w przebiegu 4 tygodni poprzedzających badanie, poważny zanik docelowych mięśni, nadwrażliwość na stosowany lek, <p>kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji, będące w ciąży lub karmiące.</p>
<p>Simpson i wsp. 1996 [20]-[21]</p>	<p>Wieloośrodkowe (3 ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych), randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z czterema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>. Czas badania: nie podano.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupy badane: toksyna botulinowa typu A (Botox®) podawana w całkowitej dawce: 75 U, N=9; 150 U, N=9; 300 U, N=9. Grupa kontrolna: placebo, N=10. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Botox®) w całkowitej dawce 75 U, 150 U lub 300 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Nie podano. Nie podano populacji w której</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 16 tygodni.</p>	<p>2 pacjentów.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali ASH, całkowita ocena efektów terapii przez pacjentów i badaczy w skali GASS, ocena stopnia niezależności pacjenta w skali FIM, ocena jakości życia pacjentów według ang. <i>Rand 36-Item Health Survey</i> 1.0. <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci po udarze, który wystąpił 9 miesięcy lub wcześniej, poudarowa spastyczność zginaczy nadgarstka i łokcia (definiowana jako wynik w skali Ashwortha $\geq 2,5$), stabilny stan kliniczny w okresie co najmniej 2 miesięcy poprzedzających badanie, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> trwałe przykurcze, wcześniejsza terapia BTX-A, zabiegi neurologiczne lub chirurgiczne w badanej kończynie, schorzenia neuromięśniowe.

	Sponsor: <i>Allergan</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	dokonywano oceny efektywności klinicznej.				
Brashear i wsp. 2002 [22]-[23]	Wieloośrodkowe, randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA ⁺ , <i>superiority</i> . Czas badania: kwiecień 1999-luty 2000. Sponsor: <i>Allergan</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox [®]) podawana w całkowitej dawce 200-240 U, N=64 Grupa kontrolna: placebo, N=62. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Botox [®]) w całkowitej dawce 200-240 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: nie podano. Wyniki skuteczności podano dla populacji wszystkich pacjentów którzy ukończyli okres obserwacji, wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano dla wszystkich leczonych pacjentów.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.	4 pacjentów z grupy placebo.	Skuteczność kliniczna: • ocena napięcia mięśniowego w skali ASH, • ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS, • ocena realizacji indywidualnych celów terapii w skali GAS. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci w wieku co najmniej 21 lat, po udarze, który wystąpił co najmniej 6 miesięcy wcześniej, • poudarowa, ogniskowa spastyczność nadgarstka i palców kończyny górnej (definiowana jako wynik w skali Ashwortha 3 lub 4 dla zginaczy nadgarstka oraz ≥ 2 dla zginaczy palców, • trudności w utrzymaniu higieny lub w ubieraniu, ból lub nieprawidłowe ułożenie nadgarstka lub palców (definiowane jako wynik w skali DAS 2-3), • pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wyłączenia:</u> • stały przykurcz lub poważny zanik mięśni spastycznej kończyny, • poprzednie lub planowane leczenie toksyną botulinową, iniekcjami fenolu lub alkoholu lub zabieg chirurgiczny, • zmiany schematu podawania doustnych leków antyspastycznych w poprzednich 3 miesiącach, • leczenie dokanałowo podawanym baklofenem lub preparatami zaburzającymi neurotransmisję, • kobiety będące w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę w trakcie trwania badania.
Childers i wsp. 2004 [24]-[25]	Wieloośrodkowe (19 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych), randomizowane (komputerowo generowany kod), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z czterema grupami równoległymi; typu IIA ⁺ , <i>superiority</i> . Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Allergan</i> . Badanie opublikowane.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupy badane: toksyna botulinowa typu A (Botox [®]) podawana w całkowitej dawce: 90 U, N=21; 180 U, N=23; 360 U, N=21. Grupa kontrolna: placebo, N=26. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Botox [®]) w całkowitej dawce 90 U, 180 U lub 360 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Dozwolona była terapia innymi lekami antyspastycznymi oraz dodatkowe terapie (np. zastosowanie ortez, szyn), za wyjątkiem pierwszego tygodnia od	Leczenie – dwukrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.	24 pacjentów z obydwu faz badania (dwukrotne podanie BTX-A): 8 z grupy placebo, 5 z grupy BTX-A w dawce 90 jednostek, 8 z grupy BTX-A w dawce 180 jednostek i 3 z grupy	Skuteczność kliniczna: • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • całkowita ocena efektów terapii w 9-stopniowej skali, • ocena natężenia bólu w 5-stopniowej skali, • ocena stopnia niesprawności pacjentów w 5-stopniowej skali, • ocena stopnia niezależności pacjenta w skali FIM, • ocena jakości życia według formularza SF-36. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci w wieku 21-80 lat o wadze co najmniej 60 kg, • pacjenci po udarze zdiagnozowanym przez neurologa, który wystąpił co najmniej 6 wcześniej, • 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. <u>Kryteria wyłączenia:</u> • 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 nasilona 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

	<p>Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>iniekcji. Wyniki skuteczności podano dla populacji wszystkich pacjentów którzy otrzymali leczenie i ukończyli przynajmniej 6-tygodniowy okres obserwacji, wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano dla wszystkich leczonych pacjentów.</p>		<p>BTX-A w dawce 360 jednostek</p>		<p>badanie,</p> <ul style="list-style-type: none"> • schorzenia neuromięśniowe takie jak syndrom Lamberta-Eatona, miastenia, stwierdzenie 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>Jahangir i wsp. 2007 [26]</p>	<p>Jednoośrodkowe (Maleszja), randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>. Czas badania: lipiec 2006 – listopad 2006. Sponsor: <i>nie podano</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox®) podawana w całkowitej dawce: 80 U, N=27. Grupa kontrolna: placebo, N=25. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Botox®) w całkowitej dawce 80 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Fizjoterapia – godzinne sesje 2 razy w tygodniu przez 3 miesiące. Nie podano populacji w której dokonywano oceny efektywności klinicznej.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>Nie podano.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Bartheľa), • ocena jakości życia według kwestionariusza EQ-5D. <ul style="list-style-type: none"> • Profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 21 lat, • pacjenci po udarze, który wystąpił 12 miesięcy lub wcześniej, • ogniskowa spastyczność nadgarstka i palców trawajace co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania (definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha ≥ 2). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • trwałe przykurcze lub znacząca atrofia mięśni spastycznej kończyny, • wcześniejsze leczenie toksyną botulinową lub blokadą nerwową, • terapia lekami zaburzającymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, <ul style="list-style-type: none"> • schorzenia nerwowomięśniowe, • aktywna infekcja w miejscu podania lub infekcja ogólnoustrojowa, <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży i karmiące.
<p>Boer i wsp. 2008 [27]</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>. Czas badania: październik 2003 – listopad 2006. Sponsor: <i>brak</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox®) podawana w całkowitej dawce: 100 U, N=11. Grupa kontrolna: placebo, N=11. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Botox®) w całkowitej dawce 100 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Fizjoterapia. Nie podano populacji w której dokonywano oceny efektywności klinicznej.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>1 pacjent.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zewnętrznej rotacji ramienia (dokonywana z użyciem elektrycznego goniometru), • ocena natężenia bólu w skali VAS. <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci po udarze, • znaczący ból ramienia definiowany jako minimalny wynik w skali VAS=40 mm, trwający co najmniej tydzień, • ograniczenie pasywnej, zewnętrznej rotacji spastycznego ramienia o $\geq 50\%$ względem zdrowego ramienia, • poudarowa spastyczność łokcia (definiowana jako wynik w skali Ashwortha ≥ 1), <ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda na udział w badaniu <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak możliwości wiarygodnej oceny bólu w skali VAS, • wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego INR ≥ 3, • nacieki w obrębie stawu ramieniowego w trakcie 4 tygodni poprzedzających badanie, • schorzenia ramienia w historii choroby.

<p>Meythaler i wsp. 2009 [28]</p>	<p>Jednoośrodkowe, randomizowane (nie opisano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami skrzyżowanymi; typu IIA⁺, <i>superiority</i>. Czas badania nie podano. Sponsor: <i>Allergan</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupy badane: toksyna botulinowa typu A (Botox[®]) podawana w całkowitej dawce: 300-400 U a następnie placebo, N=11; placebo a następnie BTX-A w dawce 300-400 U, N=10. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Botox[®]) w całkowitej dawce 300-400 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Terapia zajęciowa przez cały okres badania (godzinne sesje 2 razy w tygodniu), dozwolone było stosowanie leków zwiotczających mięśnie, leków hipotensyjnych (za wyjątkiem klonidyny, blokerów kanałów wapniowych i alfa-metyl-DOPA) oraz innych leków antyspastycznych w stałej dawce. Efektywność kliniczną oceniano w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.</p>	<p>3 pacjentów.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena funkcjonalności kończyny górnej w teście MAL, ocena czynności życia codziennego w skali ang. <i>Klein-Bell Activities of Daily Living Scale</i> oraz wskaźnik Bartheľa, ocena jakości życia pacjentów według formularza ang. <i>MOS-36 Item Short-Form Health Status Survey</i>, ocena zakresu ruchu pasywnego i aktywnego (AROM i PROM) spastycznej kończyny przy użyciu goniometru, ocena natężenia bólu w 10-stopniowej skali. Profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 19-80 lat, pacjenci po udarze, który wystąpił 6 miesięcy lub wcześniej, spastyczność nadgarstka i łokcia (definiowana jako wynik w skali Ashwortha >3), do badania włączano też pacjentów ze skurczem mięśni definiowanym jako wynik w skali ang. <i>Penn Spasm Frequency Scale</i> ≥2 w spastycznej kończynie z lub bez utrwalonej deformacji. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie podano.
<p>Kaji i wsp. 2010 [29]</p>	<p>Wieloośrodkowe (19 ośrodków w Japonii), randomizowane (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z czterema grupami równoległymi; typu IIA⁺, <i>superiority</i>. Czas badania: maj 2007 – kwiecień 2008. Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupy badane: toksyna botulinowa typu A (Botox[®]) podawana w całkowitej dawce: 120-150 U, N=21; 200-240 U, N=51. Grupa kontrolna (zsumowano 2 grupy – placebo podawane w mniejszej i większej objętości): N=37. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Botox[®]) w całkowitej dawce 120-150 U lub 200-240 U placebo. Interwencje dodatkowe: Nie podano. Wyniki skuteczności podano dla populacji FAS (wszyscy pacjenci którzy otrzymali leczenie i u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar w skali MAS po iniekcji BTX-A, wyniki bezpieczeństwa dla wszystkich</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>5 pacjentów: 4 z grupy BTX-A i 1 z grupy placebo.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS, całkowita ocena efektów terapii przez pacjentów, badaczy i rehabilitantów w skali CGI. <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 20-80 lat, masa ciała co najmniej 40 kg, pacjenci po udarze, który wystąpił 6 miesięcy lub wcześniej, ogniskowa spastyczność nadgarstka i palców (definiowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha =3 lub 4 dla zginaczy nadgarstka i ≥2 dla zginaczy palców), ocena stopnia niesprawności w skali DAS wynosząca 2 lub 3 w co najmniej jednym z 4 celów (higiena, ból, ubieranie i pozycja kończyny), pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obustronne porażenie połowicze lub porażenie czterokończynowe, trwale przykurcze nadgarstka lub palców, wcześniejsze leczenie toksyną botulinową, aferentną blokadą mięśniową, dokałowo podawanym baklofenem, iniekcjami alkoholu etylowego lub fenolu, obecne stosowanie obwodowych leków zwiotczających mięśnie.

		leczonych pacjentów.				
Marcinik i wsp. [30]	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane (randomizacja prosta), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA⁺, <i>superiority</i>. Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Allergan</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox®) podawana w całkowitej dawce: 140-200 U, N=10. Grupa kontrolna: placebo, N=11. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Botox®) w całkowitej dawce 140-200 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Dozwolone było stosowanie innych leków antyspastycznych, przeciwbólowych oraz przeciwzapalnych. Wyniki podano dla populacji ITT.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>2 pacjentów z grupy placebo.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS ocena zakresu ruchu pasywnego (PROM) spastycznej kończyny, ocena natężenia bólu według skali VAS oraz formularza ang. <i>McGill Pain Questionnaire/Short Form</i>, ocena depresji według ang. <i>Beck Depression Inventory</i>, ocena funkcji kończyny górnej w skali FMS, ocena stopnia niezależności pacjentów w zakresie higieny w skali FIM, ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS. <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci, masa ciała powyżej 88 funtów, poudarowy niedowład połowicy lub porażenie połowicze, stabilny stan kliniczny, <ul style="list-style-type: none"> zgoda na przyjmowanie leków antyspastycznych w stabilnej dawce przez okres badania i na 3 tygodnie przed jego rozpoczęciem, fizjoterapia bolącego ramienia przez co najmniej 2 tygodnie bez zmiany poziomu bólu lub funkcjonalności ramienia, ból ramienia definiowany jako wynik co najmniej 4 w skali VAS, poudarowa spastyczność (definiowana jako wynik w skali Ashwortha ≥ 3 dla przywodzicieli ramienia i wewnętrznych nawracaczy ramienia), brak przyjmowania toksyny botulinowej typu A przed 1998 rokiem, funkcje poznawcze pozwalające na prawidłową ocenę bólu, negatywne wyniki testów ciążowych względem kobiet w okresie rozrodczym, wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego INR w granicach normy u pacjentów przyjmujących warfarynę. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na stosowany lek lub substancje pomocnicze, kobiety w ciąży i karmiące, planujące zajść w ciążę oraz kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji, jednoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych, pochodne kurary lub innych leków które mogą wpływać na funkcje neuromięśniowe, schorzenia takie jak zespół Lamberta-Eatona, miastenia, stwardnienie zanikowe boczne lub jakakolwiek inna choroba mogąca mieć wpływ na podanie toksyny botulinowej typu A, infekcja w miejscu podania, stałe przykurcze spastycznego ramienia, znaczące zakażenie (kliniczne objawy takie jak: zaczerwienienie, uczucie ciepła lub swędzenia) lub obrzęk spastycznej kończyny, otyłość utrudniająca bezpieczne podanie BTX-A, planowane rozpoczęcie nowej terapii antyspastycznej podczas trwania badania, jednoczesne stosowanie leków mogących spowodować ból ramienia lub zwiększyć ryzyko stosowanej terapii, poważna afazja utrudniająca ocenę stosowanej terapii.

<p>Wolf i wsp. [31]</p>	<p>Jednoośrodkowe, randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>. Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Allergan</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Botox[®]) podawana w całkowitej dawce 300 U, N=12. Grupa kontrolna: placebo, N=13. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Botox[®]) w całkowitej dawce 300 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Wszyscy pacjenci poddani terapeutycznemu programowi ćwiczeń – 12-16 sesji, 3 razy w tygodniu. Wyniki podano dla populacji ITT.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – około 18 tygodni.</p>	<p>1 pacjent z grupy BTX-A.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS ocena funkcji motorycznych w skali WMFT, ocena jakości życia w skali SIS, ocena zakresu ruchu aktywnego (AROM) spastycznej kończyny. Profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowany udar niedokrwienny lub krwotoczny w okresie 3-24 miesięcy przed włączeniem do badania, jednostronna, ogniskowa spastyczność kończyny górnej (nadgarstka lub palców) ale będący w stanie wyprostować nadgarstek o co najmniej 10° z całkowicie zgiętej pozycji z przedramieniem w pozycji pronacyjnej, aktywne zgięcie ramienia i jego odwiedzenie o 45° i nie mniej niż -30° wyprostu łokcia, zdolność powtórzenia powyższych ruchów 3 razy na minutę, elektromiograficznie potwierdzona intencyjna aktywacja mięśni nadgarstka oraz zginaczy i prostowników palców, wynik w skali ang. <i>Mini-Mental State Exam</i> ≥ 24, zdolność do wykonywania poleceń badacza i uczestnictwa we wszystkich wizytach, brak fizjoterapii względem spastycznej kończyny, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie toksyny botulinowej w okresie roku przed włączeniem do badania, iniekcje do spastycznej kończyny alkoholu etylowego lub fenolu w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie, utrwalone przykurcze w stawach, nadwrażliwość na stosowany lek infekcja w miejscu podania, udział w innym badaniu klinicznym, kobiety w ciąży i planujące zajść w ciążę, planowane zastosowanie innych terapii antyspastycznych.
<p>Bakheit i wsp. 2000 [32]</p>	<p>Wieloośrodkowe (9 ośrodków w Zachodniej Europie), randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z czterema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>. Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Ipsen Limited</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE:</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupy badane: toksyna botulinowa typu A (Dysport[®]) podawana w całkowitej dawce: 500 U, N=22; 1000 U, N=22 lub 1500 U, N=19. Grupa kontrolna: placebo, N=20. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport[®]) w całkowitej dawce 500 U, 1000 U lub 1500 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: dozwolone było kontynuowanie stosowania innych leków antyspastycznych. Wyniki podano dla populacji ITT.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 16 tygodni.</p>	<p>1 pacjent z grupy placebo.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena zakresu ruchu pasywnego i aktywnego (AROM i PROM), ocena natężenia bólu w 4-stopniowej skali, ocena motoryczności pacjenta w skali RMA, ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Bartheł'a), ocena największych trudności funkcjonalnych związanych ze spastycznością kończyny górnej. Profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci po udarze mózgu, który wystąpił co najmniej 3 miesiące wcześniej, umiarkowana lub poważna spastyczność kończyny górnej (definiowana jako wynik w skali MAS ≥ 2 w analizowanych grupach mięśni – nadgarstka, palców, łokcia), pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przykurcz kończyny górnej (definiowany jako poważne ograniczenie zakresu ruchu w stawie w skali ROM), poprzednie leczenie spastyczności toksyną botulinową typu A, iniekcjami fenolu/alkoholu etylowego lub innymi iniekcjami w rejon motoryczny.

	wysoka.					
Bakheit i wsp 2001 [33]	<p>Wieloośrodkowe (7 ośrodków w Zachodniej Europie), randomizowane (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>. Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Ipsen Limited</i>. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) podawana w całkowitej dawce 1000 U, N=27. Grupa kontrolna: placebo, N=32. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w całkowitej dawce 1000 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: dozwolone było stosowanie innych leków antyspastycznych. Wyniki podano dla populacji ITT.</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 16 tygodni.</p>	<p>Nie podano.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena zakresu ruchu pasywnego i aktywnego (AROM i PROM), ocena natężenia bólu w 4-stopniowej skali, ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Bartheľa), ocena realizacji indywidualnych celów terapii w skali GAS, ocena największych trudności funkcjonalnych związanych ze spastycznością kończyny górnej, całkowita ocena terapii, Profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci po udarze mózgu, który wystąpił co najmniej 3 miesiące wcześniej, umiarkowana lub poważna spastyczność kończyny górnej (definiowana jako wynik w skali MAS\geq2 w co najmniej dwóch z trzech analizowanych grup mięśni – nadgarstka, palców, łokcia i wynik minimum 1+ dla trzeciego obszaru), <ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu. przykurcz kończyny górnej (definiowany jako poważne ograniczenie zakresu ruchu w stawie w skali ROM), poprzednie leczenie toksyną botulinową typu A (w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie) lub wcześniejsze leczenie spastyczności iniekcjami fenolu/alkoholu etylowego lub innymi czynnikami neurolytycznymi.
Bhakta i wsp. 2000 [34]-[209], Bhakta i wsp. 2008 [36]	<p>Jednoośrodkowe, randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>. Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Yorkshire Regional Health Authority</i> oraz <i>Ipsen Ltd</i>. Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) podawana w całkowitej dawce 1000 U, N=20. Grupa kontrolna: placebo, N=20. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w całkowitej dawce 1000 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: dozwolone było kontynuowanie terapii antyspastycznej sprzed rozpoczęcia badania. Nie podano populacji w której dokonywano oceny efektywności</p>	<p>Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 12 tygodni.</p>	<p>2 pacjentów z grupy placebo.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena stopnia niesprawności pacjenta (nie podano skali), ocena obciążenia osób opiekujących się pacjentem w skali CBS, ocena funkcji mięśniowej w skali MRC, ocena zakresu ruchu pasywnego i aktywnego (AROM i PROM), ocena natężenia bólu w 10-punktowej skali. Profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci po udarze z chronicznym niedowładem połowicznym, który wystąpił co najmniej 6 miesięcy wcześniej, spastyczność kończyny górnej (definiowana jako wynik w skali MAS$>$2 w analizowanych grupach mięśni – nadgarstka i łokcia), co najmniej umiarkowane trudności z wykonywaniem dwóch z ośmiu parametrów oceniających niesprawność pacjenta, <ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu. poprzednie leczenie spastyczności toksyną botulinową typu A lub iniekcjami fenolu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p>

	Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	klinicznej.				
Hesse i wsp. 1998 [37]	Jednośrodkowe, randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z czterema grupami równoległymi; typu IIA ⁺ , superiority. Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Speywood Pharmaceuticals Ltd.</i> Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupy badane: toksyna botulinowa typu A (Dysport [®]) podawana w całkowitej dawce 1000 U, N=6 lub w całkowitej dawce 1000 U + elektrostymulacja, N=6. Grupy kontrolne: placebo, N=6, placebo + elektrostymulacja, N=6. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport [®]) w całkowitej dawce 1000 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Połowa pacjentów otrzymała elektrostymulację przez pół godziny 3 x dziennie podczas 3 dni od iniekcji. Wszyscy pacjenci poddani byli fizjoterapii, (nie dozwolone było stosowanie doustnych leków antyspastycznych). Nie podano populacji w której dokonywano oceny efektywności klinicznej.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja –12 tygodni.	Nie podano.	Skuteczność kliniczna: • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena pozycji kończyny w spoczynku w 5-punktowej skali, • ocena największych trudności funkcjonalnych związanych ze spastycznością kończyny górnej.	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci po udarze, który wystąpił co najmniej 6, ale nie więcej niż 12 miesięcy wcześniej, • poważna spastyczność kończyny górnej (definiowana jako wynik w skali MAS \geq 3 w analizowanych grupach mięśni – nadgarstka, palców, łokcia), • spastyczność kończyny górnej powodująca jej niesprawność z brakiem możliwości jakichkolwiek selektywnych ruchów za wyjątkiem wysunięcia barków do przodu, • pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wyłączenia:</u> • przykurcz kończyny górnej, • wcześniejsze leczenie spastyczności kończyny górnej toksyną botulinową typu A, środkami neurolytycznymi lub zabiegami chirurgicznymi, • poważne zaburzenia funkcji poznawczych lub komunikatywnych.
Kong i wsp. 2007 [38]	Jednośrodkowe, randomizowane (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwoma grupami równoległymi; typu IIA ⁺ , superiority. Czas badania: marzec 2002-kwiecień 2004. Sponsor: <i>Ipsen Beaufor.</i> Badanie opublikowane.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport [®]) podawana w całkowitej dawce 500 U, N=8. Grupa kontrolna: placebo, N=9. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport [®]) w całkowitej dawce 500 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Dozwolone było kontynuowanie stosowania innych leków antyspastycznych i przeciwbólowych. Wyniki podano dla	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja –12 tygodni.	1 pacjent z grupy toksyny botulinowej typu A.	Skuteczność kliniczna: • ocena napięcia mięśniowego w skali ASH, • ocena natężenia bólu w skali VAS, • ocena pasywnego zakresu ruchu ramienia - nie podano skali. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci w wieku 21-80 lat, • pacjenci po udarze, który wystąpił co najmniej 3 miesiące wcześniej, • ból ramienia związany z porażeniem połowicznym trwający 2 tygodnie lub dłużej (definiowany jako nasilenie bólu w skali VAS co najmniej 4), • spastyczność przywodzicieli ramienia i zginaczy łokcia w skali ASH \geq 2. <u>Kryteria wyłączenia:</u> • ból ramienia lub zabieg chirurgiczny ramienia przed udarem, • znacząca afazja lub zaburzenia poznawcze wykluczające możliwość prawidłowej oceny skali VAS, • zespół odruchowy dystrofii współczulnej, • ośrodkowy ból poudarowy, • wcześniejsze schorzenia neuro mięśniowe takie jak miastenia, • wcześniejsze leczenie toksyną botulinową typu A.

	Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	populacji ITT.				
Marco i wsp. 2007 [39]	Jednoośrodkowe (Barcelona), randomizowane (tablica losowych numerów), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: sierpień 2001- lipiec 2003. Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) podawana w całkowitej dawce 500 U, N=16. Grupa kontrolna: placebo, N=15. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w całkowitej dawce 500 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Wszyscy pacjenci poddani byli przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów (konwencjonalna terapia trwająca przez 6 tygodni od iniekcji). Wyniki podano dla populacji ITT.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.	2 pacjentów z grupy toksyny botulinowej typu A.	Skuteczność kliniczna: • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena natężenia bólu w skali VAS, • ocena zakresu ruchliwości kończyny - nie podano skali. Profil bezpieczeństwa.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci po udarze z niedowładem połowicznym, który wystąpił co najmniej 3 miesiące wcześniej, spastyczność ramienia w stopniu umiarkowanym do poważnego wraz z towarzyszącym bólem (definiowana jako wynik w skali MAS\geq3 oraz ocena bólu w skali VAS\geq40 mm), zdolność do zrozumienia i zaakceptowanie zasad badania oraz pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> łagodne nasilenie niedowładu połowicznego (definiowane jako ocena w skali Brunnstroma w stopniu 6), <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze, inne towarzyszące schorzenia ramienia, wszczepiony rozrusznik (będący przeciwwskazaniem dla elektrostymulacji), <ul style="list-style-type: none"> choroby obwodowego układu nerwowego, nadwrażliwość na toksynę botulinową, ciąża.
McCrorry i wsp. 2009 [40]-[43]	Wieloośrodkowe (6 ośrodków w Australii), randomizowane (komputerowo generowana lista), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: listopad 2004 – styczeń 2006. Sponsor: Ipsen Pty Ltd. Badanie opublikowane.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) podawana w całkowitej dawce 750-1000 U, N=54. Grupa kontrolna: placebo, N=42. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w całkowitej dawce 750-1000 U w pierwszym cyklu i w całkowitej dawce 500-1000 U w drugim cyklu lub placebo. Interwencje dodatkowe: dozwolone było kontynuowanie terapii doustnymi lekami antyspastycznymi (jeśli ich dawka była stabilna w okresie miesiąca	Leczenie – dwukrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.	6 pacjentów: 4 z grupy placebo i 2 z grupy toksyny botulinowej typu A.	Skuteczność kliniczna: • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena jakości życia pacjentów w skali AQL, • ocena natężenia bólu w skali VAS, • ocena realizacji indywidualnych celów terapii w skali GAS, • ocena motoryki i funkcjonalności kończyny w skali MMAS, • ocena stopnia niesprawności pacjenta (nie podano skali), • ocena obciążenia osób opiekujących się	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci po udarze, który wystąpił co najmniej 6 miesięcy wcześniej, umiarkowana do poważnej spastyczności ramienia (definiowana jako wynik w skali MAS\geq2 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, stabilne wyniki oceny spastyczności i niesprawności w okresie 4 tygodni przed wizytą początkową, <ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></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 spastyczności iniekcjami fenolu lub dokanałowo podawanym baklofenem.

	Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	przed badaniem) oraz fizjoterapia i terapia zajęciowa. Wyniki podano dla populacji ITT.			pacjentem w skali CBS, • ocena niesprawności w skali PFOM, • całkowita ocena terapii Profil bezpieczeństwa.	
Suputtit ada i wsp. 2005 [44]	Jednoośrodkowe (Tajlandia), randomizowane (losowa tablica numerów), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z czterema grupami równoległymi; typu IIA ⁺ , <i>superiority</i> . Czas badania: nie podano. Sponsor: <i>Ipsen Limited</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupy badane: toksyna botulinowa typu A (Dysport [®]) podawana w całkowitej dawce: 350 U, N=15; 500 U, N=15; 1000 U, N=5. Grupa kontrolna: placebo, N=15. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport [®]) w całkowitej dawce 350 U, 500 U lub 1000 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Dozwolone było stosowanie innych leków koniecznych dla pacjenta i nie wpływających na wyniki badania. Wszyscy pacjenci poddani byli 6-miesięcznej rehabilitacji. Wyniki podano dla populacji ITT.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.	Nie podano.	Skuteczność kliniczna: • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena funkcjonalności kończyny górnej w teście ARAT, • ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Barthel'a), • ocena natężenia bólu w skali VAS. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> • 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. <u>Kryteria wyłączenia:</u> • całkowite porażenie (stopień oceny mocy <2 w docelowych segmentach), • 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.
Yelnik i wsp. 2007 [45]	Jednoośrodkowe, randomizowane (randomizacja komputerowa), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA ⁺ , <i>superiority</i> . Czas badania: nie podano. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport [®]) podawana w całkowitej dawce 500 U, N=10 Grupa kontrolna: placebo, N=10. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport [®]) w całkowitej dawce 500 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Dozwolona była terapia innymi lekami antyspastycznymi, których stosowanie rozpoczęto w okresie co najmniej 2 tygodni przed badaniem i kontynuowano w niezmienniej dawce.	Leczenie – jednokrotna iniekcja. Obserwacja – 4 tygodnie.	Nie podano.	Skuteczność kliniczna: • ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, • ocena natężenia bólu w 10-stopniowej skali werbalnej, • ocena zakresu ruchów – nie podano skali. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci, w dowolnym okresie od momentu wystąpienia udaru mózgu, • spastyczność kończyny górnej definiowana jako wynik w skali MAS \geq 1+ dla mięśni nawracaczy przysiódkowych ramienia i zginaczy łokcia, • ograniczony zakres ruchu biernego ramienia (rotacja zewnętrzna 10° lub <30° związana z przeciwną stroną), • pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wyłączenia:</u> • wcześniejsze urazowe lub neurologiczne schorzenie spastycznego ramienia, • retrakcja co najmniej jednego mięśnia w obrębie łokcia, nadgarstka lub palców spastycznego ramienia, • poprzednie leczenie toksyną botulinową typu A lub iniekcjami alkoholu etylowego mięśnia podłopatkowego spastycznego ramienia, • schorzenia neuromięśniowe takie jak miastenia, • kobiety w ciąży lub karmiące.

	GRADE: wysoka.	Wszyscy pacjenci poddani byli fizjoterapii. Wyniki podano dla populacji ITT.				
Rosales i wsp. 2012 [46]	Wieloośrodkowe (5 ośrodków klinicznych w Azji), randomizowane (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane badanie kliniczne z dwiema grupami równoległymi; typu IIA ⁺ , <i>superiority</i> . Czas badania: luty 2003 – kwiecień 2007. Sponsor: <i>Ipsen</i> Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) podawana w całkowitej dawce 500 U, N=80. Grupa kontrolna: placebo, N=83. <u>Schemat leczenia</u> Domięśniowo podawane: toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w całkowitej dawce 500 U lub placebo. Interwencje dodatkowe: Dozwolone było kontynuowanie terapii antyspastycznej w ustalonej dawce oraz kontynuowanie rehabilitacji. Wyniki podano dla populacji ITT.	Leczenie – jedнокrotna iniekcja. Obserwacja – 24 tygodnie.	4 pacjentów z grupy BTX-A i 3 z grupy placebo.	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśniowego w skali MAS, ocena czynności życia codziennego (wskaźnik Bartheł'a), ocena niesprawności w skali MRS, <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcjonalności motorycznej w skali FMAS, ocena natężenia bólu w skali VAS, ocena zakresu ruchów za pomocą goniometru. Profil bezpieczeństwa.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18-80 lat, udar (pierwszy w historii choroby) w okresie 2-12 tygodni przed włączeniem do badania, spastyczność kończyny górnej (nadgarstka lub łokcia) definiowana jako wynik w skali MAS ≥ 1, słabość mięśni definiowana jako wynik w skali MRC (ang. <i>Medical Research Council</i>) ≥ 2 w ocenianych stawach. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży i karmiące, <ul style="list-style-type: none"> wynik w skali Rankina sprzed udaru > 1, nadwrażliwość na oceniany lek lub substancje pomocnicze, istniejące schorzenia dotyczące zaburzeń w przewodnictwie nerwowo-mięśniowym lub choroby neurodegeneracyjne, które mogą powodować hipertonię, <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie toksyny botulinowej, niezdolność (dysfagia lub zaburzenia poznawcze) lub brak chęci do spełnienia warunków protokołu badania.

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], faza otwarta badania Karnovsky i wsp. 2011 [9]-[12].

Cecha	Badanie Karnovsky i wsp. 2009	
	Grupa badana Xeomin® N=73	Grupa kontrolna placebo N=75
Wiek (średnia±SD), lata	58,1 ± 10,2	53,3 ± 13,3
Płeć (mężczyźni/kobiety), (%)	62/38	67/33
Wskaźnik BMI (średnia±SD), kg/m²	26,4 ± 4,6	26,3 ± 3,5
Średnia ± SD czasu od pierwszej diagnozy spastyczności, (miesiące)	60,9 ± 49,1	49,2 ± 47,9
Wcześniejsze leczenie toksyną botulinową typu A (inną niż produkt leczniczy Xeomin®), n (%)	21 (28,8)	15 (20)
Pacjenci wcześniej nieleczeni n (%)	52 (71,2)	60 (80)
Badanie Karnovsky i wsp. 2011; faza otwarta badania, N=145		
Płeć (mężczyźni/kobiety), (%)	64,1/35,9	
Wiek (średnia±SD), lata	55,7 ± 12,1	
Wskaźnik BMI (średnia±SD), kg/m²	26,5 ± 4,1	

Średni \pm SD czas od pierwszej diagnozy spastyczności, (miesiące)		55,0 \pm 48,7
Leczenie zastosowane w randomizowanej fazie badania, n (%)	Xeomin[®]	71 (49)
	placebo	74 (51)
Współwystępujące choroby, n (%)	układu nerwowego	145 (100)
	układu naczyniowego	105 (72,4)
	metaboliczne i żywieniowe	87 (60)
	psychiatryczne	52 (35,9)
	serca	35 (24,1)

Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Hesse i wsp. 2012 [13]-[14].

Cecha	Badanie Hesse i wsp. 2012	
	Grupa badana Xeomin [®] N=9	Grupa kontrolna brak interwencji N=9
Wiek (średnia\pmSD), lata	57 \pm 11	66 \pm 11
Płeć (mężczyźni/kobiety), (n)	3/6	3/6
Wskaźnik Barthel'a, zakres 0-100 (średnia\pmSD)	47,1 \pm 23,9	45,5 \pm 22,5
Zespół nieuwagi stronnej (n)	0	0
Wizyty ambulatoryjne podczas rozpoczęcia badania (n)	4	4
Diagnoza (n)	udar niedokrwienny	6
	udar krwotoczny	3
Niedowład połowiczny (n)	lewa strona	6
	prawa strona	3
Okres od udary (średnia\pmSD), tygodnie	5,8 \pm 1,3	5,6 \pm 1,1

Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Barnes i wsp. 2010 [15]-[19].

Cecha	Badanie Barnes i wsp. 2010	
	Grupa badana (rozcieńczenie 20 jednostek/ml) N=97	Grupa kontrolna (rozcieńczenie 50 jednostek/ml) N=95
Wiek (średnia\pmSD), lata	55,3 \pm 14,9	55,5 \pm 13,7
Płeć, n (%)	kobiety	48 (49,5)
		33 (34,7)

	mężczyźni		
		49 (50,5)	62 (65,3)
Wskaźnik BMI (średnia±SD), kg/m²		26,4 ± 4,5	25,9 ± 3,5
Etiologia spastyczności, n (%)	udar	84 (86,6)	85 (89,5)
	uszkodzenie mózgu	5 (5,2)	6 (6,3)
	stwardnienie rozsiane	1 (1)	0
	porażenie mózgowie	3 (3,1)	0
	inne	4 (4,1)	4 (4,2)
Kliniczne objawy spastyczności, n (%)	zgięcie w nadgarstku	97 (100)	94 (98,9)
	zgięcie w łokciu	90 (92,8)	89 (93,7)
	przedramię w pronacji	86 (88,7)	79 (83,2)
	zgięcie i przywiedzenie kciuka	57 (58,8)	53 (55,8)
	zaciśnięty kciuk	53 (54,6)	50 (52,6)
	rotacja wewnętrzna w stawie ramiennym	46 (47,4)	48 (50,5)
	przywiedzenie ramienia	44 (45,4)	38 (40)
		15 (15,5)	18 (18,9)
Długość trwania spastyczności kończyny górnej (średnia±SD), miesiące		77,9 (85,0)	72,2 (70,1)
Wcześniejsze leczenie toksyną botulinową typu A, n (%)		66 (68,8)	61 (63,5)

Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Simpson i wsp. 1996 [20]-[21].

Cecha	Badanie Simpson i wsp. 1996	
	Grupa badana Botox® i kontrolna placebo łącznie, N=37	
Wiek (średnia±SD), lata	59 ± 12	
Kobiety, n (%)	21 (57)	
Mężczyźni, n (%)	16 (43)	
Czas od udaru (średnia [zakres]), miesiące	37 [9; 133]	
Etiologia (obszar), n (%)	udar zakrzepowy	22 (63)
	udar zatorowy	5 (14)
	udar krwotoczny	8 (23)

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Brashear i wsp. 2002 [22]-[23].

Cecha	Badanie Brashear i wsp. 2002	
	Grupa badana Botox® N=64	Grupa kontrolna placebo N=62
Wiek (średnia [zakres]), lata	61 [23; 88]	62 [23; 87]

Wiek ≥ 60 lat, n (%)		34 (53)	34 (55)
Kobiety, n (%)		36 (56)	27 (44)
Wzrost (średnia), cm		168,0	170,8
Masa ciała (średnia), kg		76,5	78,3
Rasa/pochodzenie, n (%)	biała	53 (83)	46 (74)
	czarna	7 (11)	14 (23)
	hiszpańska	3 (5)	1 (2)
	azjatycka	0	1 (2)
	inna	1 (2)	0
Czas trwania spastyczności (średnia), lata		4,6	4,9

Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Childers i wsp. 2004 [24]-[25].

Cecha	Badanie Childers i wsp. 2004			
	Grupa badana Botox [®] 90 U, N=21	Grupa badana Botox [®] 180 U, N=23	Grupa badana Botox [®] 360 U, N=21	Grupa kontrolna placebo N=26
Wiek (średnia [zakres]), lata	59,3 [30,4; 76,1]	61,1 [39,6; 79,4]	59,0 [35,4; 77,7]	60,6 [33,8; 76,0]
Kobiety, n	5	8	4	13
Mężczyźni, n (%)	16	15	17	13
Masa ciała (średnia\pmSD), kg	79,5 \pm 15,4	75,4 \pm 13,6	83,7 \pm 22,1	76,0 \pm 14,2
Czas od udaru (średnia [zakres]), miesiące	28,7 [0,9; 108,5]	31,2 [1,2; 226,9]	16,5 [2,6; 99,2]	26,6 [2,1; 211,7]

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Jahangir i wsp. 2007 [26].

Cecha	Badanie Jahangir i wsp. 2008		
	Grupa badana Botox [®] N=27	Grupa kontrolna placebo N=25	
Wiek (średnia\pmSD), lata	60,48 \pm 11,6	61,08 \pm 10,9	
Kobiety, n (%)	9 (17,3)	10 (19,2)	
Mężczyźni, n (%)	18 (34,6)	15 (28,8)	
Rasa/pochodzenie, n (%)	malajska	11 (21,2)	7 (13,5)
	chińska	13 (25)	13 (25,0)
	inna	3 (5,8)	5 (9,6)
Choroby współtowarzyszące, n (%)	nadciśnienie	24 (46,2)	22 (42,3)
	cukrzyca	16 (30,8)	10 (19,2)

Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



	hiperlipidemia	21 (40,4)	21 (40,4)
	niedokrwienność choroby serca	3 (5,8)	4 (7,7)
Rodzaj udaru, n (%)	zawał mózgu	27 (51,9)	22 (42,3)
	krwotok śródmózgowy	0	2 (3,8)
	krwotok podpajęczynówkowy	0	1 (1,9)
Czas od udaru (średnia [zakres]), miesiące		49,70 ± 35,5	40,36 ± 44,5
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS	zginacze nadgarstka	2	2
	zginacze palców	3	3
Wskaźnik Barthel'a		85	90
Ocena jakości życia w skali EQ-5D		0,205	0,364
Ocena w skali EQ VAS		60	55

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Boer i wsp. 2008 [27].

Cecha	Badanie Boer i wsp. 2008	
	Grupa badana Botox® N=11	Grupa kontrolna placebo N=11
Wiek (średnia±SD), lata	58,5 ± 10,3	56,3 ± 7,6
Płeć (mężczyźni/kobiety), n	6/4	6/5
Czas od udaru (mediana [zakres ćwiartkowy]), dni	279 [512]	147 [158]
Udar niedokrwienności/krwotoczny, n	9/1	9/2
Ocena w skali Ashwortha 0-4 (mediana [zakres ćwiartkowy])	2,0 [1,13]	2,0 [2]
Ocena stadium Brunnströma 1-6 (mediana [zakres ćwiartkowy])	2 [2]	2 [2]

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Meythaler i wsp. 2009 [28].

Cecha	Badanie Meythaler i wsp. 2009	
	Obydwie grupy łącznie	
Wiek (średnia±SD), lata	53,3 ± 14,8	
Płeć (kobiet/mężczyźni), n	6/15	
Rasa, n	biała	8
	czarna	11

Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Kaji i wsp. 2010 [29].

Cecha	Badanie Kaji i wsp. 2010			
	Grupa badana Botox® 120-150 U,	Grupa badana Botox® 200-240 U,	Grupa kontrolna placebo w	Grupa kontrolna placebo w

		N=21	N=51	mniejszej objętości, N=11	większej objętości, N=26
Wiek (średnia±SD), lata		62,7 ± 9,7	63,5 ± 9,3	62,3 ± 9,6	63,6 ± 11,0
Rasa japońska, n		21	51	11	26
Płeć (kobiety/mężczyźni), n		2/19	15/36	6/5	12/14
Masa ciała (średnia±SD), kg		62,9 ± 9,1	60,5 ± 10,2	57,7 ± 9,2	59,0 ± 11,8
Czas od udaru (średnia±SD), miesiące		91,3 ± 63,4	82,2 ± 83,5	75,5 ± 46,3	80,7 ± 67,0
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS (średnia±SD)	nadgarstek	3,33 ± 0,48	3,31 ± 0,47	3,18 ± 0,41	3,18 ± 0,40
	palce	3,10 ± 0,70	3,08 ± 0,66	3,09 ± 0,54	3,09 ± 0,54
	kciuk	3,07 ± 0,73 N=14	2,59 ± 0,69 N=44	2,89 ± 0,60 N=9	2,89 ± 0,60 N=9
Ocena w skali DAS (średnia±SD)		2,38 ± 0,50	2,24 ± 0,71	2,27 ± 0,47	2,27 ± 0,47
Ocena w skali CGI (średnia±SD)	przez badacza	-2,14 ± 1,56	-1,29 ± 1,51	-3,00 ± 0,89	-3,00 ± 0,89
	przez pacjenta	-1,86 ± 1,80	-1,43 ± 1,97	-1,55 ± 2,07	-1,55 ± 2,07
	przez rehabilitanta	-2,24 ± 1,70	-1,27 ± 1,74	-2,64 ± 1,03	-2,64 ± 1,03

Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Marciniak i wsp. 2012 [30].

Cecha	Badanie Marciniak i wsp. 2012	
	Grupa badana Botox® N=10	Grupa kontrolna placebo N=11
Wiek (średnia±SD), lata	60,2 ± 7,8	59,8 ± 10,3
Masa ciała (średnia±SD), funty	160,7 ± 34,4, N=9	175,0 ± 30,9, N=10
Wzrost (średnia±SD), cale	67,5 ± 5,0	67,8 ± 3,5
Czas od wystąpienia bólu (średnia±SD), miesiące	28,8 ± 38,5	46,5 ± 84,5, N=10
Mężczyźni (%)	60	63,6
Kobiety (%)	40	36,4
Spastyczna kończyna (%)	prawa	45,5
	lewa	54,5
Wykształcenie (wyższe), (%)	70	33,3
Rasa/pochodzenie (%)	biała	66,7, N=9
	afroamerykańska	0
	hiszpańska/latynoska	42,9, N=7
		40,0, N=9

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Wolf i wsp. 2012 [31].

Cecha		Badanie Wolf i wsp. 2012	
		Grupa badana Botox® N=12	Grupa kontrolna placebo N=13
Wiek (średnia±SD), lata		48,8 ± 15,6	49,8 ± 13,7
BMI (średnia±SD)		29,4 ± 7,1	27,2 ± 5,7
Kobiety, n (%)		5 (41,7)	5 (38,5)
Mężczyźni, n (%)		7 (58,3)	8 (61,5)
Rasa/pochodzenie, n (%)	biała (niehiszpańska)	0	2 (15,4)
	czarna (niehiszpańska)	11 (91,7)	11 (84,6)
	Azja lub wyspy Pacyfiku	1 (8,3)	0
Stan cywilny, n (%)	nigdy niezamężna/nieżonaty	5 (41,7)	3 (23,1)
	rozwódziona/w separacji	2 (16,7)	5 (38,5)
	owdowiła/ły	1 (8,3)	0
	zamężna/żonaty	4 (33,3)	5 (38,5)
Dominująca kończyna przed udarem	lewa	1 (8,3)	3 (23,1)
	prawa	11 (91,7)	10 (76,9)
Spastyczna kończyna, n (%)	lewa	6 (50,0)	7 (53,8)
	prawa	6 (50,0)	6 (46,2)
Dominująca kończyna przed udarem vs spastyczna kończyna	lewa- lewa	0	2 (15,4)
	lewa- prawa	1 (8,3)	1 (7,7)
	prawa- lewa	6 (50,0)	5 (38,5)
	prawa- prawa	5 (41,7)	5 (38,5)
Sytuacja mieszkalna	mieszkanie z małżonkiem, przyjacielem lub krewnym	11 (91,7)	9 (69,2)
	mieszkanie samotne	1 (8,3)	4 (30,8)
Choroby współtowarzyszące, n (%)	wysokie ciśnienie krwi	11 (91,7)	10 (76,9)
	bóle głowy	3 (25,0)	2 (15,4)
	cukrzyca	3 (25,0)	7 (53,8)

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Bakheit i wsp. 2000 [32].

Cecha	Badanie Bakheit i wsp. 2000			
	Grupa badana Dysport® 500 U N=22	Grupa badana Dysport® 1000 U N=22	Grupa badana Dysport® 1500 U N=19	Grupa kontrolna placebo N=19
Wiek (średnia±SD), lata	64,1 ± 14,7	60,7 ± 9,1	61,6 ± 14,9	63,6 ± 14,1

Płeć (mężczyźni/kobiety), n	15/7	12/10	12/7	12/7
Masa ciała (średnia±SD), kg	75,7 ± 22,2	74,2 ± 15,1	73,5 ± 14,2	78,1 ± 15,4
Masa ciała (mediana), kg	71,5	70,8	73,7	71,6
Etiologia, n	udar niedokrwienny	12	13	11
	udar krwotoczny	6	4	2
	zator mózgowy	2	4	4
Kończyna dotknięta niedowładem, n	dominująca	13	10	8
	niedominująca	8	9	9
	nieokreślona	1	3	2

Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Bakheit i wsp. 2001 [33].

Cecha	Badanie Bakheit i wsp 2001	
	Grupa badana Dysport® N=27	Grupa kontrolna placebo N=32
Wiek (średnia±SD), lata	64,1 ± 13,2	67,0 ± 11,1
Płeć (mężczyźni/kobiety), n	11/16	15/17
Masa ciała (średnia±SD), kg	74,4 ± 16,2	70,6 ± 14,8
Etiologia, n (%)	udar niedokrwienny	14 (51,9)
	udar krwotoczny	8 (29,6)
	zator mózgowy	2 (7,4)
	nieznana	3 (11,1)
Kończyna dotknięta niedowładem, n	dominująca	9
	niedominująca	13
	nieokreślona	5
Całkowita ocena bólu (średnia±SD)	3,1 ± 2,6	3,2 ± 3,0
Wskaźnik Barthel'a (średnia±SD)	12,1 ± 5,0	13,5 ± 5,5

Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], Bhakta i wsp. 2008 [36].

Cecha	Badanie Bhakta i wsp. 2000, Bhakta i wsp. 2008	
	Grupa badana Dysport® N=20	Grupa kontrolna placebo N=20
Kobiety, n (%)	7 (35)	10 (50)
Wiek w momencie udaru (mediana, zakres), lata	60,2 [22,6; 77,6]	53,8 [11,2; 72,8]

Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Czas do włączenia do badania (mediana, zakres), lata		3,1 [0,8; 33,2]	2,7 [0,5; 15,0]
Etiologia, n (%)	udar niedokrwienny	15 (75)	15 (75)
	udar krwotoczny	5 (25)	5 (25)
Pacjenci praworęczni, n (%)		18 (90)	20 (100)
Niedowład prawej strony ciała, n (%)		8 (40)	6 (30)
Wskaźnik Barthel'a (mediana, zakres)		13,5 [4; 20]	13,5 [5; 20]

Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Hesse i wsp. 1998 [37].

Cecha	Badanie Hesse i wsp. 1998			
	Grupa badana Dysport® + elektrostymulacja N=6	Grupa badana Dysport® N=6	Grupa kontrolna placebo + elektrostymulacja N=6	Grupa kontrolna placebo N=6
Wiek (średnia, zakres), lata	50,8 [36; 64]	54,3 [32; 73]	53,6 [39; 64]	42,7 [38; 61]
Średnia ogólna ocena w skali Ashwortha	3,61	3,5	3,61	3,11
Populacja ogólna				
Mężczyźni/kobiety, n	19/5			
Czas od udaru (średnia, zakres), miesiące	7,45 [6; 11]			
Lokalizacja porażenia	prawa strona, n	12		
	lewa strona, n	12		
Udar niedokrwienny, n	18			
Udar krwotoczny, n	6			

Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Kong i wsp. 2007 [38].

Cecha	Badanie Kong i wsp. 2007	
	Grupa badana Dysport® N=8	Grupa kontrolna placebo N=9
Wiek (średnia±SD), lata	46,3 ± 9,0	56 ± 13,6
Mężczyźni, n	3	8
Kobiety, n	4	1
Etiologia, n	udar niedokrwienny	7
	udar krwotoczny	2
Czucie, n	niezmienione	2
	osłabione	7
Czas od udaru (średnia±SD), miesiące	8,3 ± 7,0	10,1 ± 6,5
Czas trwania bólu (średnia±SD), miesiące	3,9 ± 4,6	6,3 ± 7,1

Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Marco i wsp. 2007 [39].

Cecha		Badanie Marco i wsp. 2007	
		Grupa badana Dysport® N=20	Grupa kontrolna placebo N=20
Wiek (średnia±SD), lata		63,9 ± 10,6	67,2 ± 7,4
Mężczyźni, n (%)		10 (71,4)	11 (73,3)
Kobiety, n (%)		4 (28,6)	4 (26,7)
Etiologia, n (%)	udar niedokrwienny	14 (100)	15 (100)
	udar krwotoczny	0 (0)	0 (0)
Lokalizacja udaru, n (%)	prawa strona	8 (57,1)	8 (53,3)
	lewa strona	6 (42,9)	7 (46,7)
Choroby współtowarzyszące	nadciśnienie	9 (64,3)	11 (73,3)
	cukrzyca	3 (21,4)	5 (33,3)
	wcześniejszy udar	2 (14,3)	3 (20,0)
	choroba serca	3 (21,4)	3 (20,0)
	schorzenie oddechowe	2 (14,3)	0 (0)
	nowotwór	0 (0)	4 (26,7)
Pacjenci przyjmujący doustne leki antyastyczne, n (%)		2 (14,3)	3 (20,0)
Czas od udaru (mediana [przedział ćwiartkowy]), dni		174 [89; 263]	133 [112; 210]
Czas wystąpienia bólu ramienia, n (%)	pierwszy miesiąc po udarze	9 (64,3)	9 (60)
	po pierwszym miesiącu po udarze	5 (35,7)	6 (40)

Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego McCrory i wsp. 2009 [40]-[43].

Cecha		Badanie McCrory i wsp. 2009	
		Grupa badana Dysport® N=54	Grupa kontrolna placebo N=42
Wiek (średnia±SD), lata		59,7 ± 12,2	58,4 ± 14,6
Wskaźnik BMI (średnia±SD)		27,9 ± 5,8	26,7 ± 4,9
Płeć (mężczyźni/kobiety), n		32/22	26/16
Etniczność, n (%)	kaukaska	49 (90,7)	40 (95,2)
	azjatycka	5 (9,3)	2 (4,8)
Czas od udaru (średnia±SD), lata		5,3 ± 8,7	6,6 ± 12,6

Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Suputtitada i wsp. 2005 [44].

Cecha		Badanie Suputtitada i wsp. 2005			
		Grupa badana Dysport® 350 U N=15	Grupa badana Dysport® 500 U N=15	Grupa badana Dysport® 1000 U N=5	Grupa kontrolna placebo N=15
Wiek (średnia±SD), lata		46,53 ± 8,53	53 ± 18,69	59,85 ± 9,15	55,2 ± 8,94
Płeć (mężczyźni/kobiety), n		8/7	8/7	3/2	7/8
Masa ciała (średnia±SD), kg		61,27 ± 4,67	59,8 ± 6,79	58,4 ± 9,81	58,04 ± 6,41
Etiologia, n	udar niedokrwienny	9	8	3	8
	udar krwotoczny	6	6	2	6
	zator mózgowy	0	1	0	1
Czas od udaru (średnia±SD), lata		7,9 (0,9)	8,4 (0,7)	8,7 (0,4)	8,5 (0,8)
Kończyna dotknięta niedowładem, n	dominująca	9	8	3	7
	niedominująca	6	7	2	8
Stopień spastyczności w skali MAS		4	4	4	4

Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Yelnik i wsp. 2007 [45].

Cecha		Badanie Yelnik i wsp. 2007	
		Grupa badana Dysport® N=10	Grupa kontrolna placebo N=10
Wiek (średnia±SD), lata		53,0 ± 4,6	55,2 ± 8,3
Kobiety, n (%)		3 (30)	2 (20)
Mężczyźni, n (%)		7 (70)	8 (80)
Etiologia (obszar), n (%)	udar w obszarze centralnym	10 (100)	10 (100)
	krwotoczny	3 (30)	6 (60)
	udar w obrębie wzgórza, n/N	2/3	5/6
	udar w obszarze korowym/podkorowym, n/N	1/3	1/6
	niedokrwienny	7 (70)	4 (40)
	udar w obrębie tętnicy środkowej mózgu, n/N	7/7	4/4
	udar w obrębie tętnicy przedniej mózgu, n/N	1/7	0/4
Lokalizacja uszkodzenia w mózgu, n (%)	prawa strona	4 (40)	6 (60)
	lewa strona	6 (60)	4 (40)
Czas od uszkodzenia mózgu do rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Dysport (średnia±SD), dni		224 ± 187	794 ± 1050

Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Rosales i wsp. 2012 [46].

Cecha		Badanie Rosales i wsp. 2012	
		Grupa badana Dysport® N=80	Grupa kontrolna placebo N=83
Wiek (średnia, min-max), lata		55,7 (23-79)	54,5 (17-79)
Kobiety, n (%)		26 (33)	28 (34)
Mężczyźni, n (%)		54 (68)	55 (66)
Czas od udaru do iniekcji (tygodnie), średnia (SD)		7,0 (2,9)	7,7 (3,1)
Przyczyna udaru, n (%)	zawał	58 (73)	60 (72)
	krwotok	22 (28)	23 (28)
Lokalizacja udaru, n (%)	korowa	16 (20)	26 (31)
	inna	9 (11)	5 (6)
	podkorowa	47 (59)	50 (60)
	pień mózgu	8 (10)	2 (2)
Strona dotknięta porażeniem połowicznym, lewa/prawa, n (%)		52/28 (65/35)	48/35 (58/42)
Czucie po stronie dotkniętej porażeniem połowicznym, niezmienione/osłabione, n (%)		47/33 (59/41)	50/33 (60/40)
Wynik w skali MRC: 0/1/2/3/4/5, n (%)	łokiec wyprostowany	5/7/12/23/30/3 (6/9/15/29/38/4)	8/1/23/22/28/1 (10/1/28/27/34/1)
	łokiec zgięty	1/-/14/30/31/4 (1/-/18/38/39/5)	0/-/16/31/35/1 (0/-/19/37/42/1)
	nadgarstek wyprostowany	19/7/15/25/14/0 (24/9/19/31/18/0)	15/11/27/20/9/1 (18/13/33/24/11/1)
	nadgarstek zgięty	11/11/20/22/16/- (14/14/25/28/20/-)	8/16/22/26/11/- (10/19/27/31/13/-)
Całkowita ocena w skali NIHSS, średnia (SD)		4,5 (2,7)	4,9 (3,0)
Wynik w skali MAS, średnia (SD)	najbardziej dotknięty staw	1,89 (0,42)	2,03 (0,61)
	wszystkie stawy	3,39 (0,83)	3,57 (0,99)
	staw nadgarstkowy	1,64 (0,58)	1,70 (0,72)
	staw łokciowy	1,76 (0,47)	1,87 (0,52)
Całkowita wartość wskaźnika Barthel'a, średnia (SD)		13,0 (4,8)	13,1 (4,8)
Zmodyfikowany wynik w skali Rankina, średnia (SD)		2,8 (1,0)	2,8 (0,9)
Ocena w skali funkcji motorycznych, średnia (SD)	funkcja kończyny górnej	2,7 (2,1)	1,8 (1,9)
	ruch ręki	1,7 (2,1)	1,3 (1,8)
	zaawansowane ruchy ręki	0,8 (1,3)	0,3 (0,8)
	całkowity wynik oceny motoryczności	5,1 (5,0)	3,4 (3,8)
Całkowita ocena w skali bólu, średnia (SD)		20,9 (25,0)	18,9 (27,9)

Zakres ruchów, średnia (SD)	łokieć, ruch aktywny	85,7 (43,1)	86,2 (39,2)
	łokieć, ruch bierny	133,1 (16,0)	130,1 (22,7)
	nadgarstek, ruch aktywny	51,5 (41,0)	43,7 (36,3)
	nadgarstek, ruch bierny	117,8 (32,8)	117,4 (29,9)
	palec, ruch aktywny	2,3 (1,5)	2,3 (1,4)

Tabela 65. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności [47], [48], [49], [50], [51],.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Dressler 2009 [47]	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. badanie typu IVA [^] . Czas badania: czerwiec 2005-maj 2008. Sponsor: <i>nie podano</i> . Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z dystonią (N=91), ze spastycznością (N=84), z połowicznym kurczem twarzy (N=17), z nadmiernym poceniem (N=64) i z nadmiernym wydzielaniem śliny (N=7), przyjmujący wcześniej Botox® przez co najmniej rok. <u>Schemat leczenia</u> Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) – podawana przez 3 lata w schemacie odpowiadającym przyjmowanemu wcześniej produktowi leczniczemu Botox® (pacjenci ze spastycznością otrzymywali średnią dawkę 450,5±177,1 jednostek), maksymalna dawka otrzymana przez pacjenta wynosiła 840 jednostek. Każdy chory otrzymał średnio 4,52 serie iniekcji.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 3 lata.	Nie podano	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena skuteczności leczenia w porównaniu do stosowanego wcześniej leczenia, <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	Kryteria włączenia: pacjenci przyjmujący wcześniej ustabilizowaną terapię toksyną botulinową typu A (Botox®) przez 1 rok i wymagający dalszego leczenia.
Santamato 2013 [48]	Badanie obserwacyjne, nierandomizowane, prospektywne, otwarte, bez grupy kontrolnej. badanie typu IVA [^] . Czas badania: styczeń 2010-lipiec 2011. Sponsor: nie podano. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej lub dolnej, N=25. <u>Schemat leczenia</u> Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) – maksymalna całkowita dawka podawana w obrębie mięśni kończyny górnej wynosiła 540 jednostek (50-80 jednostek w mięsień piersiowy większy, w zginacze łokcia-mięsień dwugłowy ramienia oraz ramiennie-promieniowy 130-200 jednostek, 50-70 jednostek w mięsień nawrotny obły, w zginacze nadgarstka – zginacz łokciowy nadgarstka i zginacz promieniowy nadgarstka 80-140 jednostek, w zginacze palców i kciuka – zginacz powierzchniowy palców, zginacz głęboki palców, zginacz długi kciuka oraz odwodziciel krótki kciuka 120-240 jednostek). Po iniekcji pacjenci uczestniczyli w programie rehabilitacyjnym trwającym 10 dni.	<u>Okres leczenia:</u> jednokrotna iniekcja BTX-A. <u>Okres obserwacji:</u> 90 dni.	Brak (wszyscy pacjenci ukończyli badanie).	<ul style="list-style-type: none"> zmiana napięcia mięśniowego w skali ASH, ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS, <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	Kryteria włączenia: pacjenci ze stabilną spastycznością kończyny górnej lub dolnej będącej skutkiem udaru który nastąpił co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, spastyczność (zginaczy łokcia, nadgarstka, palców lub kostki) mierzona wynikiem w skali Ashwortha ≥ 2 , pisemna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: przykurcz zginaczy i /lub deformacja ramienia, łokcia i nadgarstka, wcześniejsze złamania porażonej kończyny, zaburzenia poznawcze, schorzenia obwodowego układu nerwowego, miopatie, stosowanie leków, które mogą wpływać na ocenianą terapię (np. podawany dokończeniowo baklofen, benzodiazepiny, środki zwiotczające, wcześniejsze leczenie spastyczności iniekcjami alkoholu lub fenolu lub zabieg chirurgiczny docelowej kończyny, strukturalne zmiany tkanki miękkiej (włóknienie).
Karnovsky 2010 [49]	Badanie nierandomizowane, retrospektywne, analiza zbiorcza badań: Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wraz z fazą otwartą [9]-[12] oraz Barnes i wsp. 2010 [15]-[19], badanie typu IIID [^] . Czas badania: nie podano. Badanie opublikowane w postaci abstraktu. Sponsor: nie podano. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (do badania zakwalifikowano również niewielką liczbę pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o innej niż udarowa etiologii). Populacja obejmowała pacjentów zakwalifikowanych do randomizowanych badań: Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wraz z fazą otwartą [9]-[12] oraz Barnes i wsp. 2010 [15]-[19], N=340. <u>Schemat leczenia</u> Opisany szczegółowo w opisie badań: Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wraz z fazą otwartą [9]-[12] oraz Barnes i wsp. [15]-	<u>Okres leczenia:</u> sześciokrotna iniekcja [1]-[9], [9]-[12], jednokrotna iniekcja [15]-[19]. <u>Okres obserwacji:</u> 89 tygodni [1]-[9], [9]-[12], 12-20 tygodni [15]-[19].	N=28 w badaniu [1]-[9], [9]-[12] oraz N=12 [15]-[19].	<ul style="list-style-type: none"> zmiana napięcia mięśniowego w skali ASH, ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS. 	Podane w charakterystyce badań Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] oraz Barnes i wsp. 2010 [15]-[19].

	dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	[19]. Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek.				
Santamato 2010 [50]	Opis przypadku. badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: brak. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z niedowładem połowicznym górnej kończyny powstałym po udarze, N=3. <u>Schemat leczenia</u> Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) – podawana domięśniowo (30 jednostek w zginacz długi kciuka, 100 jednostek w mięsień dwugłowy ramienia oraz 100 jednostek w zginacz powierzchniowy palców). Po iniekcji chorzy byli poddani codziennej rehabilitacji przez okres 1 miesiąca.	<u>Okres leczenia:</u> jednokrotna iniekcja BTX-A. <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące.	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> zmiana napięcia mięśniowego w skali MAS, <ul style="list-style-type: none"> ocena wykonywania codziennych czynności (wskaźnik Barthel'a). 	Nie dotyczy.
Santamato 2012 [51]	Opis przypadku. badanie typu IVD [^] . Czas badania: nie podano. Sponsor: brak. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjent z poudarową spastycznością kończyny górnej (mięśni łokcia i palców) oraz kończyny dolnej (mięśni kostki), N=1. Pacjent, u którego po rocznej skutecznej terapii toksyną botulinową typu A (nie podano jej rodzaju), zaobserwowano wtórny brak odpowiedzi na stosowane leczenie. <u>Schemat leczenia</u> Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) – podawana domięśniowo (70-80 jednostek w mięsień piersiowy większy, 100-150 jednostek w mięsień dwugłowy ramienia, 50-75 jednostek w mięsień nawrotny obły, 80-120 jednostek w zginacz powierzchniowy palców, 75-100 jednostek w zginacz głęboki palców, 75-100 jednostek w zginacz łokciowy nadgarstka, 20-40 jednostek w zginacz kciuka).	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> <u>1 rok.</u>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> zmiana napięcia mięśniowego w skali MAS, <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	Nie dotyczy.

14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 2 badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów (jedno z badań obejmowało również populację ze spastycznością kończyny dolnej). Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Xeomin® stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 66. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®).

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[90]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01392300. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prospective, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Multi-center Study With an Open-label Extension Period to Investigate the Efficacy and Safety of NT 201 in the Treatment of Post-stroke Spasticity of the Upper Limb. <u>Sponsor badania:</u> Merz Pharmaceuticals GmbH.	Badanie randomizowane, fazy III, z grupą kontrolną, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane.	Badanie w toku, nieprowadzące rekrutacji uczestników.	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18-80 lat, niezależnie od płci, <ul style="list-style-type: none"> spastyczność kończyny górnej, czas od udaru – ponad 3 miesiące, konieczność leczenia toksyną botulinową typu A w dawce 400 jednostek. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> masa ciała poniżej 50 kg, utrwalone przykurcze kończyny górnej, ogólne schorzenia mięśniowe jak miastenia wykluczająca zastosowanie toksyny botulinowej typu A, infekcja w planowanym miejscu podania leku. 	317 osób.	<u>Grupa badana:</u> Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 400 jednostek, podawana domięśniowo, jedнокrotna iniekcja. Grupa kontrolna: placebo podawane domięśniowo, jedнокrotna iniekcja.	Wrzesień 2011/marzec 2014.
[91]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01603459. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prospective, Open-label, Non-randomized, Single-arm, Multi-center Dose Titration Study to Investigate the Safety and Efficacy of NT 201 in Subjects Deemed to Require Total Body Doses of 800 U of NT 201 During the Course of the Study for the Treatment of Upper and Lower Limb Spasticity of the Same Body Side Due to Cerebral Causes. <u>Sponsor badania:</u> Merz	Badanie nierandomizowane, fazy III, bez grupy kontrolnej, otwarte.	Badanie w toku, prowadzące rekrutację uczestników.	Pacjenci ze spastycznością kończyny górnej/dolnej będącej wynikiem uszkodzeń mózgu. <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18-80 lat, niezależnie od płci, spastyczność kończyny górnej i/lub dolnej po tej samej stronie ciała, spowodowana uszkodzeniem mózgu, konieczność leczenia toksyną botulinową typu A w dawce 800 jednostek. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> masa ciała poniżej 50 kg, utrwalone przykurcze docelowego stawu, ogólne schorzenia mięśniowe jak miastenia wykluczająca zastosowanie toksyny botulinowej typu A, 	150 osób.	Toksyna botulinowa typu A (Xeomin®) w maksymalnej dawce 800 jednostek, podawana domięśniowo, trzykrotna iniekcja we wzrastających dawkach od 400 do 800 jednostek.	Maj 2012/październik 2014.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelow a wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
	Pharmaceuticals GmbH.			• infekcja w planowanym miejscu podania leku.			

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań klinicznych o niższej wiarygodności: 2 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej [47], [48], 1 badanie retrospektywne będące analizą zbiorczą [49] oraz 2 opisy przypadków [50], [51], dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 67. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [47], [48], [49], [50], [51].

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej	
Dressler 2009 [47]	W ocenie autorów porównanie efektów klinicznych stosowania produktów leczniczych: Botox® i Xeomin® nie wykazało znaczących różnic (nie podano danych liczbowych ani oceny statystycznej). Długoterminowe stosowanie leku nie wykazało również dodatkowych, nowych działań niepożądanych występujących w tym okresie obserwacji. Autorzy podali, że nie obserwowano różnic pomiędzy zastosowaniem produktów leczniczych Botox® i Xeomin® w ocenie profilu bezpieczeństwa terapii. U żadnego z chorych nie obserwowano spadku efektywności klinicznej produktu leczniczego Xeomin® w okresie 3 lat stosowania. Żaden z chorych leczonych produktem leczniczym Xeomin® nie wykazywał systemowych, motorycznych lub autonomicznych działań niepożądanych.
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, iż terapia produktem leczniczym Botox® może być w sposób skuteczny i bezpieczny kontynuowana poprzez zastosowanie produktu leczniczego Xeomin®, podawanego w stosunku 1:1 względem zastosowanego wcześniej leczenia preparatem Botox®.
Santamato 2013 [48]	Średnia ± SD ocena napięcia mięśniowego w skali Ashwortha w momencie rozpoczęcia badania, po 30 i po 90 dniach od iniekcji wynosiła odpowiednio: dla mięśni łokcia: 3,6±0,5; 2,3±0,7; 2,3±0,7; p=0,0000 po 30 i 90 dniach względem wartości początkowej; dla mięśni palców: 2,8±0,6; 1,7±0,7; 1,7±0,6; p=0,0000 po 30 i 90 dniach względem wartości początkowej; dla mięśni nadgarstka: 3,3±0,7; 2,0±0,7; 2,0±0,7; p=0,0000 po 30 i 90 dniach względem wartości początkowej. Średnia ± SD ocena stopnia niesprawności pacjentów mierzona w skali DAS w momencie rozpoczęcia badania, po 30 i po 90 dniach od iniekcji wynosiła odpowiednio: 2,6±0,5; 1,7±0,6; 1,8±0,6; p=0,0000 po 30 i 90 dniach względem wartości początkowej. Średnia ± SD ocena natężenia bólu w skali VAS w momencie rozpoczęcia badania, po 30 i po 90 dniach od iniekcji wynosiła odpowiednio: 5,2±1,3; 2,2±0,9; 2,5±0,7; p=0,0000 po 30 i 90 dniach względem wartości początkowej. Zarówno pacjenci jak i badacze uznali zastosowane leczenie jako skuteczne, 40% badaczy i 28% chorych oceniło efekt terapii jako znaczącą poprawę. W zakresie profilu bezpieczeństwa 4 pacjentów (16%) doświadczyło działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ból w miejscu podania N=1 oraz słabość mięśni N=4). Wszystkie raportowane działania niepożądane występowały w stopniu łagodnym i ustępowały po kilku dniach.

WNIOSKI	Wyniki badania wskazują iż stosowanie wyższych od zalecanych dawek produktu leczniczego Xeomin® (do 540 jednostek ogółem w obrębie kończyny górnej) stanowi nie tylko skuteczną ale również bezpieczną formę terapii spastyczności poudarowej.
Badania retrospektywne	
Karnovsky 2010 [49]	Po jednokrotnym podaniu toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) wykazano statystycznie istotną odpowiedź na leczenie mierzoną redukcją napięcia mięśniowego o jeden punkt względem wartości początkowej mierzoną w skali Ashwortha oraz redukcją stopnia niesprawności pacjentów o jeden punkt względem wartości początkowej mierzoną w skali DAS w obydwu analizowanych badaniach. W badaniu Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] wraz z fazą otwartą [9]-[12] odpowiedź na leczenie utrzymywała się po kolejnych podaniach toksyny botulinowej typu A (np. poprawa w skali Ashwortha utrzymywała się u 66,3-75,5% pacjentów w fazie otwartej badania Karnovsky i wsp. 2009 [9] -[12], w obrębie zginaczy nadgarstka). W wyniku podań toksyny botulinowej typu A obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie wybranego celu terapeutycznego w skali DAS ($p \leq 0,0313$). W fazie podwójnie zamaskowanej badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] mediana wystąpienia efektu leczenia wynosiła 4 dni, a mediana długości trwania efektu podania toksyny botulinowej typu A 12,4 tygodnia.
WNIOSKI	Wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej są zgodne co do skuteczności produktu leczniczego Xeomin® w analizowanym wskazaniu.
Opisy przypadków	
Santamato 2009 [50]	U wszystkich chorych, po podaniu toksyny obserwowano spadek napięcia mięśni nadgarstka, palców i łokcia, mierzony przy pomocy zmodyfikowanej skali Ashwortha. Po upływie 3 miesięcy od podania, wyniki w skali oceny napięcia mięśniowego wzrosły (względem wyników uzyskanych po podaniu toksyny), pozostały jednak nadal niższe niż przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich chorych. Wskutek terapii i rehabilitacji nastąpiła również poprawa w zakresie zręczności kończyny górnej oraz spadku stopnia niesprawności pacjentów.
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na kliniczną poprawę pacjentów po udarze w zakresie funkcji ruchowych górnej kończyny, w wyniku zastosowania skojarzonej terapii toksyną botulinową typu A wraz z programem rehabilitacyjnym.
Santamato 2012 [51]	W wyniku zastosowania produktu leczniczego Xeomin®, u pacjenta zaobserwowano około 2-stopniowy spadek napięcia mięśniowego oceniany w zmodyfikowanej skali Ashwortha w porównaniu ze stanem początkowym. W okresie 1 roku terapii nie obserwowano działań niepożądanych towarzyszących terapii toksyną botulinową typu A.
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, iż pacjenci wtórnie nie odpowiadający na leczenie spastyczności toksyną botulinową typu A mogą być skutecznie przestawieni na leczenie produktem leczniczym Xeomin®, który jest wolny od białek kompleksujących i wykazuje niewielką immunogenność.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 28 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Odnaleziono:

- 7 przeglądów systematycznych z meta-analizą [62]-[68],
- 1 meta-analizę bez przeglądu systematycznego [69],
- 16 przeglądów systematycznych [70]-[85],
- 4 raporty HTA [86]-[89].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8. niniejszego opracowania.

Tabela 68. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przegląd systematyczny z meta-analizą				
Foley 2013 [62]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena poprawy funkcjonalności kończyny górnej ze spastycznością poudarową w wyniku zastosowania BTX-A.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej poudarowej spastyczności kończyny górnej.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Scopus oraz bazy danych ISI Web of Science w okresie od 1985 do listopada 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne porównujące BTX-A z placebo lub terapią niefarmakologiczną, obejmujące populację dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej poudarową spastycznością kończyny górnej (będącą u co najmniej 60% pacjentów wynikiem udaru).</p> <p><u>Badania włączone dotyczące produktu leczniczego Xeomin[®]:</u> Kanovsky i wsp. 2009 [1].</p>	<p>Przeprowadzona meta-analiza wyników 10 z 16 zidentyfikowanych badań (oceniających zarówno Dysport[®], Botox[®] jak i Xeomin[®]) wykazała istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcjonalności kończyny górnej w wyniku zastosowanie toksyny botulinowej typu A względem placebo/terapii niefarmakologicznej (SMD=0,536±0,094; 95% CI [0,352; 0,721]; p<0,0001). Uzyskany wynik Autorzy opracowania określają jednak jako umiarkowaną poprawę funkcjonalności kończyny górnej. Dodatkowo należy wspomnieć, że wyniki dotyczące wielkości uzyskanego efektu zdrowotnego we włączonych badaniach mierzono przy pomocy różnych skali. Wyniki uwzględniające poszczególne skale wykorzystane w</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kanovsky i wsp. 2009 [1] dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin[®]) w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			<p>badaniach wykazały, iż zastosowanie toksyny botulinowej typu A względem placebo/terapii nefarmakologicznej prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w zakresie funkcjonalności motorycznej: SMD=0,406 [0,85; 0,727]; p=0,013, oraz oceny w skali niesprawności pacjenta: SMD=0,688 [0,454; 1,012]; p<0,0001. Wyniki dotyczące ogólnej niesprawności pacjentów mierzone wskaźnikiem Barthel'a nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami: MD=0,372 [-0,002; 0,746]; p=0,051. Autorzy opracowania postulują, iż terapia poudarowej spastyczności kończyny górnej toksyną botulinową typu A może w większym stopniu przyczynić się do poprawy w zakresie biernej niż aktywnej funkcjonalności.</p>	zawierających toksynę botulinową typu A).
Foley 2011 [63] (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena poprawy funkcjonalności kończyny górnej ze spastycznością poudarową w wyniku zastosowania BTX-A.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej poudarowej spastyczności kończyny górnej.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> 5 baz (nie podano szczegółów) w okresie od 1985 roku do lutego 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne porównujące BTX-A z placebo, obejmujące populację dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej poudarową spastycznością kończyny górnej (będącą u co najmniej 80% pacjentów wynikiem udaru).</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak informacji na temat włączonych badań.</p>	<p>Meta-analiza wyników 10 z 14 włączonych badań wykazała, że stosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności kończyny górnej wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie funkcjonalności względem placebo (SMD=0,417±0,070, 95% CI [0,281; 0,553], p<0,0001), wynik ten jednak przez Autorów opracowania interpretowany jest jako umiarkowana poprawa. Uzyskany efekt leczenia uwzględniający różne skale zastosowane w badaniach wahał się między 0,300 a 0,526. Podsumowując wyniki włączonych badań potwierdzają umiarkowaną poprawę funkcji spastyczności poudarowej kończyny górnej wskutek zastosowania BTX-A (podkreślono jednak niewielką ilość badań przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy).</p>	Ze względu na brak informacji na temat włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto meta-analizę.
Elia 2009 [64]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania BTX-A w terapii poudarowej spastyczności dorosłych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z poudarową spastycznością.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A lub B.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline (1966-wrzesień 2006), Embase (1988-wrzesień 2006), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL - The Cochrane Library, Issue 3, 2006), abstrakty konferencyjne z analizowanej tematyki oraz listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, w których zastosowanie toksyny botulinowej typu A lub B porównywano z placebo, w populacji dorosłych pacjentów ze spastycznością poudarową (zarówno kończyny górnej jak i dolnej).</p> <p><u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Autorzy oparli przegląd z meta-analizą na wynikach badań odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport® (uwzględnili również zastosowanie toksyny botulinowej typu B). Wyniki meta-analizy wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję spastyczności kończyny górnej (mierzoną w skali Ashwortha) w 4 i 8 tygodniu w wyniku terapii toksyną botulinową typu A w porównaniu z placebo. Z uwagi na heterogeniczność włączonych badań i ich wyników Autorzy nie byli w stanie przeprowadzić meta-analizy w zakresie wpływu terapii BTX-A na funkcjonalność kończyny. Analiza profilu bezpieczeństwa BTX-A okazała się korzystna i porównywalna z placebo.</p>	W opracowaniach wtórnych nie zidentyfikowano badań dotyczących zastosowania produktu leczniczego Xeomin® w analizowanym wskazaniu. Badania zidentyfikowane w opracowaniach wtórnych dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A.
Rosales 2008 [65]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, PubMed oraz Cochrane Library databases obejmujące okres czasu od 1989 roku do 2006.</p>	<p>Autorzy oparli przegląd na wynikach badań odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A</p>	

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>typu A w terapii poudarowej spastyczności. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyn górnych lub dolnych. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, randomizowane badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, w których zastosowanie toksyny botulinowej typu A porównywano z placebo oraz meta-analizy opublikowane w latach 1989-2006, dotyczące populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej poudarową spastycznością kończyn górnych lub dolnych, włączonych do badań w co najmniej 3 miesiące od udaru. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport®. Wyniki meta-analizy wskazują na istotną statystycznie redukcję spastyczności zarówno kończyny górnej jak i dolnej, wskutek zastosowania toksyny botulinowej typu A w porównaniu do placebo, mierzoną oceną napięcia mięśniowego w okresie 4-6 tygodni od iniekcji, (OR=4,5; [95% CI=2,79; 7,25]). Również w zakresie całkowitej oceny terapii raportowano istotną statystycznie przewagę toksyny botulinowej typu A nad placebo (OR=5,85; [95% CI=3,12; 10,95]). Nie obserwowano natomiast różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa pomiędzy BTX-A a placebo (OR=0,84; [95% CI=0,55; 1,28]). Powyższe wyniki wskazują na istotną poprawę w ocenie napięcia mięśniowego jak również korzystną ocenę terapii toksyną botulinową typu A zarówno w poudarowej spastyczności kończyny dolnej jak i górnej.</p>	
<p>Cardoso 2005 [66]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A w terapii poudarowej spastyczności. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane Library, Bireme, Web of Science i Scisearch w okresie czasu od 1989 roku do 2004 oraz listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, w których zastosowanie toksyny botulinowej typu A porównywano z placebo w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Autorzy oparli przegląd z meta-analizą na wynikach badań odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport®. Wyniki meta-analizy wskazują, że toksyna botulinowa typu A w porównaniu z placebo wykazuje istotną statystycznie przewagę dotyczącą redukcji napięcia mięśniowego mierzonego skalą Ashwortha (WMD=0,95 [0,74; 1,17]. Ze względu na brak oceny tolerancji zastosowanego leczenia w większości analizowanych badań, nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników dotyczących bezpieczeństwa BTX-A w porównaniu z placebo. Autorzy podkreślają brak badań oceniających długoterminowe efekty stosowania toksyny botulinowej typu A w powyższym wskazaniu.</p>	
<p>Naumann 2004 [67]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci cierpiący na schorzenia wobec których wskazane jest stosowanie toksyny botulinowej typu A (Botox®). <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A (Botox®).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase i Cochrane Controlled Trial databases opublikowanych w latach 1966-2003. <u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne, w których zastosowanie toksyny botulinowej typu A (Botox®) porównywano z placebo lub aktywnym komparatorem, badania w których okres leczenia wynosił co najmniej 7 dni. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Autorzy oparli przegląd na wynikach badań odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox®. Spośród 36 włączonych badań, w żadnym nie raportowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym preparatem. Przeprowadzona meta-analiza wyników wykazała, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych występujących w stopniu łagodnym do umiarkowanego wynosiło 25% w grupie BTX-A w porównaniu do 15% w grupie kontrolnej. Jedynym działaniem niepożądanym występującym</p>	

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Botox® w porównaniu do grupy kontrolnej była ogniskowa słabość mięśni, co wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa leczenia produktem leczniczym Botox® w szerokim spektrum wskazań klinicznych.	
Baker 2013 [68]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności toksyny botulinowej typu A w populacji dorosłych pacjentów ze spastycznością i bólem kończyny górnej lub dolnej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci ze spastycznością kończyny górnej lub dolnej.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Pubmed, Cinahl, Amed, Embase, Cochrane Databases w okresie czasu od 1989 roku do kwietnia 2013 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne dotyczące jednorazowego podania toksyny botulinowej typu A u dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej lub dolnej, raportujące wyniki dotyczące oceny spastyczności i bólu, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące produktu leczniczego Xeomin®:</u> Hesse i wsp. 2012 [13].</p>	Przeprowadzona meta-analiza wyników wskazuje, że toksyna botulinowa typu A w porównaniu z placebo wykazuje istotną statystycznie przewagę (umiarkowana siła dowodów) dotyczącą redukcji napięcia mięśniowego mierzonego zmodyfikowaną skalą Ashwortha (WMD=0,88 [0,63; 1,14]; p<0,00001). Dodatkowo wtórna analiza dychotomicznych punktów końcowych również wykazała przewagę BTX-A nad placebo w redukcji napięcia mięśniowego w zmodyfikowanej skali Ashwortha (RR=1,30 [1,11; 1,52]; p=0,001; NNT=5). Wyniki dotyczące oceny nasilenia bólu w czasie terapii BTX-A, nie wykazały przewagi toksyny botulinowej typu A nad placebo w bólu towarzyszącemu spastyczności kończyn.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Hesse i wsp. 2012 [13] dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A).
Meta-analizy bez przeglądu systematycznego				
Francis 2004 [69]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu redukcji spastyczności kończyny górnej na poprawę jej funkcjonalności.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, w których zastosowanie toksyny botulinowej typu A porównywano z placebo w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej.</p> <p><u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Autorzy oparli meta-analizę na wynikach badań odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Dysport®, gdzie wykorzystano dane pochodzące od indywidualnych pacjentów uczestniczących w 2 badaniach RCT. Wyniki meta-analizy wykazały istotną statystycznie korelację pomiędzy zmianą w spastyczności kończyny górnej a jej funkcjonalnością, w grupie pacjentów leczonych toksyną botulinową typu A w dawce 500 lub 1000 jednostek, ale nie grupą pacjentów przyjmujących dawkę 1500 jednostek BTX-A lub placebo.</p> <p>Podsumowując, zastosowana metodyka pozwoliła Autorom opracowania na wykazanie korelacji między zmianą w spastyczności kończyny górnej, a poprawą jej funkcjonalności przy zastosowaniu umiarkowanej dawki toksyny botulinowej typu A.</p>	W opracowaniu wtórnym nie zidentyfikowano badań dotyczących zastosowania produktu leczniczego Xeomin® w analizowanym wskazaniu. Badania zidentyfikowane w opracowaniu wtórnym dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A.
Przeglądy systematyczne				
van Kuijk 2002 [70]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena zastosowania ogniskowej blokady neuronalnej lub neuromięśniowej w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A, alkohol</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline (styczeń 1966-październik 2000), Current Content (styczeń 1966-październik 2000), Cinahl (styczeń 1982-październik 2000) i Cochrane Library.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów, opublikowane w języku angielskim, niemieckim, francuskim</p>	<p>Autorzy oparli przegląd na wynikach badań odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport®.</p> <p>Wyniki włączonych badań wykazały skuteczność toksyny botulinowej typu A w redukcji napięcia mięśniowego (0,8-2,0 punkty w zmodyfikowanej skali</p>	W opracowaniach wtórnych nie zidentyfikowano badań dotyczących zastosowania produktu leczniczego

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	etylowy, fenol.	lub duńskim. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.	Ashwortha) oraz poprawę biernego zakresu ruchów kończyny górnej u pacjentów przez okres około 3-4 miesięcy. Ze względu na niewielkie dawki stosowanych leków (100 jednostek Botox® oraz 300-400 jednostek Dysport®) preparaty toksyny botulinowej typu A są bezpieczną formą terapii spastyczności. Wyniki dotyczące poprawy funkcjonalności nie wykazały jednoznacznych korzyści zastosowania toksyny botulinowej typu A. Niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych badań porównujących BTX-A z innymi dostępnymi technologiami leczenia spastyczności w odniesieniu do indywidualnych korzyści funkcjonalnych (czasu ich trwania), działań niepożądanych oraz kosztów-efektywności leczenia opisaną technologią.	Xeomin® w analizowanym wskazaniu. Badania zidentyfikowane w opracowaniach wtórnych dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A.
Olvey 2010 [71]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności współczesnych farmakologicznych metod leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A lub B, alkohol etylowy, fenol, baklofen, tizanidyna, dantrolen, benzodiazepiny.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register w okresie czasu od stycznia 1995 do lipca 2010 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane oraz nierandomizowane i obserwacyjne badania kliniczne opisane w języku angielskim dotyczące terapii dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.	Autorzy oparli przegląd na wynikach badań odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport®. Wyniki zidentyfikowanych badań (23 RCT oraz 31 non-RCT, w tym 51 dotyczących zastosowania BTX-A) wykazały istotną statystycznie redukcję spastyczności w wyniku podawania BTX-A względem poziomu wyjściowego lub podania placebo. Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie BTX-A jest dobrze tolerowane przez pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych można zaliczyć: ogólne lub miejscowe osłabienie, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz zmęczenie. Nie obserwowano występowania ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych w wyniku stosowania toksyny botulinowej.	
Ivanhoe 2009 [72]	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline (od 2003 roku do daty opublikowania przeglądu). <u>Kryteria włączenia:</u> meta-analizy, randomizowane badania kliniczne, opisy przypadków, prospektywne badania kliniczne oraz badania opisowe dotyczące terapii pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej toksyną botulinową typu A, opublikowane w języku angielskim. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.	Autorzy oparli przegląd na wynikach badań odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport®. Wyniki analizy wykazały istotną statystycznie poprawę (zmniejszenie) poudarowej spastyczności kończyny górnej w wyniku stosowania BTX-A. Wynik ten może mieć wpływ na poprawę funkcjonalności kończyny górnej oraz jakości życia. Ograniczeniem zidentyfikowanych badań był brak jednoznacznej procedury podania BTX-A, co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników. Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że większość działań niepożądanych raportowanych podczas terapii BTX-A charakteryzuje się nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Nudności,	

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			jako jedyne były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie BTX-A w porównaniu z placebo. W żadnym z włączonych badań nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych uznanych za bezpośrednio związane z podaniem toksyny botulinowej typu A.	
Duprey 2003 [73]	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności u pacjentów po urazach głowy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci po urazach głowy. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline. <u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leczenia toksyną botulinową spastyczności u pacjentów po urazach głowy. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.	Autorzy analizy podkreślają, że obecnie brak jest udokumentowanych wyników dotyczących zastosowania toksyny botulinowej u pacjentów po urazach głowy. Analiza wyników dotyczących zastosowania BTX w leczeniu spastyczności wykazała zmniejszenie napięcia mięśniowego mierzonego skalą Ashwortha, a także poprawę funkcjonalności ruchowej. Zidentyfikowane badania wskazują również na poprawę jakości życia pacjentów stosujących BTX. Dodatkowo analiza wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa analizowanej terapii.	
Liepert 2010 [74]	<u>Cel opracowania:</u> przegląd skuteczności różnych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu dysfunkcji kończyny górnej. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z dysfunkcją kończyny górnej. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu dysfunkcji kończyny górnej.	<u>Przeszukano bazy:</u> nie podano jakie bazy przeszukano, dokonano przeglądu literatury z lat 2009-2010. <u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne oraz meta-analizy dotyczące różnych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu dysfunkcji kończyny górnej. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.	Analiza wyników zidentyfikowanych badań wykazała skuteczność toksyny botulinowej typu A w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów. Autorzy podkreślają, iż obserwowany efekt jest potwierdzony wynikami licznych badań, podczas gdy brak wystarczających dowodów na poprawę funkcji motorycznych w analizowanej populacji w wyniku zastosowania BTX-A.	
Demetrios 2013 [75]	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności interdyscyplinarnej rehabilitacji stosowanej po podaniu toksyny botulinowej oraz innych terapii powodujących ogniskową blokadę mięśniową, u osób ze spastycznością poudarową. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa, terapie powodujące ogniskową blokadę mięśniową.	<u>Przeszukano bazy:</u> Cochrane Stroke Group Trials Register (luty 2012 rok), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2011, Issue 12), Medline (od 1948 roku do grudnia 2011 roku), Embase (od 1980 roku do stycznia 2012 roku), CINAHL (od 1982 roku do stycznia 2012 roku), AMED (od 1985 roku do stycznia 2012 roku), LILACS (od 1982 roku do września 2012 roku), PEDro, REHABDATA and OpenGrey (wrzesień 2012 rok). <u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne dotyczące interdyscyplinarnej rehabilitacji po wcześniejszym zastosowaniu toksyny botulinowej lub innych terapii powodujących ogniskową blokadę mięśniową względem placebo lub standardowo stosowanych procedur w populacji pacjentów z poudarową spastycznością. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.	Analiza wyników zidentyfikowanych w ramach przeglądu wykazała niski poziom dowodów potwierdzających skuteczność interdyscyplinarnej rehabilitacji w zakresie poprawy funkcji oraz spastyczności kończyny górnej w analizowanej populacji, w okresie do 6 miesięcy rehabilitacji. Włączone badania nie oceniały funkcji pasywnych kończyny górnej. Autorzy przeglądu zwracają uwagę na konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu oceny interdyscyplinarnej rehabilitacji w celu ustalenia najbardziej optymalnej metodyki oraz krótko i długoterminowych jej efektów.	
Rousseaux 2003 [76]	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności podania toksyny botulinowej u pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline. <u>Kryteria włączenia:</u> Randomizowane badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, w których zastosowanie toksyny botulinowej porównywano z placebo w terapii poudarowej	Autorzy oparli wyniki na badaniach odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport®. Analiza wyników wykazała, że podanie toksyny botulinowej wiąże się ze	

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	spastycznością kończyny górnej. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa.	spastyczności kończyny górnej. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.	zmniejszeniem napięcia mięśniowego mierzonego skalą Ashwortha (redukcja o średnio 1 punkt w okresie 4-6 tygodniu od iniekcji). Dodatkowo w wyniku stosowania BTX-A obserwuje się poprawę biernego zakresu ruchów – zwłaszcza w okolicach nadgarstka. Zidentyfikowane badania potwierdzają również poprawę komfortu życia zarówno pacjentów jak i ich opiekunów w wyniku zastosowanej terapii.	
Simpson 2008 [77]	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze spastycznością. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline i Current Contents w okresie czasu do kwietnia 2007 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej w terapii spastyczności, opublikowane w postaci pełnych tekstów, przeprowadzone na ludziach. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.	Autorzy oparli wyniki na badaniach odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport®. Wyniki włączonych badań wskazują, że stosowanie BTX-A charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i prowadzi do spadku napięcia mięśniowego w sposób dawkozależny. Badania przeprowadzone bez zamaskowania wskazują na skuteczność analizowanej terapii również podczas wielokrotnych podań. Autorzy wskazują jednak, iż uzyskane wyniki nie korelują z poprawą w zakresie aktywnej funkcji kończyny, definiowanej jako czynności, które pacjent ze spastycznością może wykonywać z własnej woli. W badaniach wykazano poprawę w ocenie codziennych czynności chorego, ocena ta jednak obejmuje zwykle jedynie pasywne ruchy pacjenta. Tylko w jednym badaniu wykazano poprawę w ocenie niesprawności chorego (w skali DAS), która obejmuje ocenę zarówno pasywnych jak i aktywnych ruchów. Autorzy rekomendują stosowanie BTX-A jako opcji terapeutycznej skutecznej w redukcji napięcia mięśniowego i poprawiającej bierną funkcję kończyny u dorosłych pacjentów ze spastycznością. Kolejne próby kliniczne są niezbędne w celu porównania stosowania toksyny botulinowej typu A z innymi opcjami terapeutycznymi, a także ustaleniem wpływu terapii na aktywną funkcję kończyny i jakość życia chorych.	
Francisco 2007 [78]	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności podania toksyny botulinowej u pacjentów z poudarową spastycznością. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline (Pubmed) do maja 2006. <u>Kryteria włączenia:</u> Randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej w terapii poudarowej spastyczności. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.	Autorzy oparli wyniki na badaniach odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport®. Zidentyfikowane badania dotyczące podania toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej wykazały między innymi zmniejszenie napięcia mięśniowego mierzonego skalą Ashwortha. W analizowanych badaniach nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych. Podsumowując zidentyfikowane badania, wskazują na korzystne efekty	

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			stosowania BTX- w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej.	
Teasell 2012 [79]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena stosowania toksyny botulinowej u pacjentów z poudarową spastycznością.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej/dolnej lub barku.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Stroke Rehabilitation Evidence-Based Review (SREBR)</i>, www.ebrsr.com.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne oraz przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej w terapii poudarowej spastyczności.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące produktu leczniczego Xeomin®:</u> Kanovsky i wsp. 2009 [1].</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań (oceniających zarówno Dysport®, Botox® jak i Xeomin®) wskazują, że stosowanie toksyny botulinowej powoduje zmniejszenie napięcia mięśniowego (co potwierdzają silne dowody), a także zwiększa zakres ruchów biernych. Brak natomiast wystarczających dowodów potwierdzających poprawę funkcjonowania i jakości życia pacjentów przyjmujących toksynę botulinową. Dodatkowo, leczenie przy zastosowaniu BTX-A powinno być uzupełnione przez inne formy leczenia spastyczności jak fizjoterapia czy farmakoterapia preparatami innymi niż BTX-A.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kanovsky i wsp. 2009 [1] dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A).</p>
Teasell 2012 [80]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena metod leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej lub górnej.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej lub górnej.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące produktu leczniczego Xeomin®:</u> Kanovsky i wsp. 2009 [1], Hesse i wsp. 2012 [13].</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań (oceniających zarówno Dysport®, Botox® jak i Xeomin®) wskazują, że stosowanie BTX-A istotnie statystycznie zmniejsza poudarową spastyczność kończyny górnej. Nie ma jednak jednoznacznych dowodów pozwalających wnioskować o trwałości uzyskanego efektu, jak również jego przełożeniu na poprawę funkcji kończyny oraz jakości życia pacjentów.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne: Kanovsky i wsp. 2009 [1] oraz Hesse i wsp. 2012 [13] dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A).</p>
Dressler 2012 [81]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena stosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) od momentu wprowadzenia leku do obrotu (5 lat obserwacji).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A (Xeomin®).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Pubmed (Medline)</i> do stycznia 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> nie podano.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące produktu leczniczego Xeomin® w analizowanym wskazaniu:</u> Kanovsky i wsp. 2009 [1].</p>	<p>Wyniki analizy wykazały, że stosowanie produktu leczniczego Xeomin® wiąże się z redukcją napięcia mięśniowego oraz przyczynia się do zmniejszenia stopnia niesprawności pacjentów ze spastycznością kończyny górnej. Wyniki wykazały, że dawka 320 jednostek Xeomin® w znacznym stopniu redukuje napięcie mięśniowe oraz przyczynia się do poprawy w zakresie niesprawności pacjentów w analizowanym wskazaniu. Analiza wykazała większą specyficzną aktywność biologiczną oraz lepszą trwałość produktu</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kanovsky i wsp. 2009 [1] dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w analizowanym</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			<p>leczniczego Xeomin[®] w porównaniu z innymi preparatami zawierającymi toksynę botulinową typu A, przy czym zarówno siła działania jak i migracja poza miejscem podania wydają się być identyczne w przypadku produktów leczniczych Xeomin[®] i Botox[®]. Zastosowanie produktu leczniczego Xeomin[®] nie wiąże się również z koniecznością zaprzestania terapii z powodu wytworzenia przeciwciał wobec stosowanego leku.</p>	<p>wskazaniu.</p>
<p>Yelnik 2004 [82]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena stosowania farmakologicznych metod leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa, alkohol etylowy, fenol, baklofen, tizanidyna, dantrolen.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline oraz Reeduc. <u>Kryteria włączenia:</u> publikacje o ocenie A, B, C zgodnie z wytycznymi organizacji <i>International Society of Prosthetics and Orthotics</i>, dotyczące farmakologicznych metod leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin[®] w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Autorzy oparli wyniki na badaniach odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox[®] lub Dysport[®]. Analiza zidentyfikowanych doniesień wskazuje, iż w analizowanej populacji jedynie terapia toksyną botulinową typu A jest poparta wiarygodnymi naukowymi dowodami. Pomimo tego, brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących m. in. miejsca podania BTX-A oraz wpływu na funkcje neurologiczne pacjentów.</p>	<p>W opracowaniu wtórnym nie zidentyfikowano badań dotyczących zastosowania produktu leczniczego Xeomin[®] w analizowanym wskazaniu. Badania zidentyfikowane w opracowaniu wtórnym dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A.</p>
<p>Lyons 2008 [83] 2013 [84] (protokół, nie opublikowano jak dotąd pełnego tekstu)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej stosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności dorosłych, będącej wynikiem udaru lub niepostępującego uszkodzenia mózgu. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze spastycznością będącą wynikiem udaru lub niepostępującego uszkodzenia mózgu. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A i B.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Stroke Group Trials Register, Cochrane Injuries Group, Cochrane Infectious Diseases Group, Evidence Based Medicine Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Database of Abstracts of Reviews of Effects, ACP Journal Club), Medline</i> (od 1966 roku do opublikowania przeglądu), <i>Embase</i> (od 1980 roku do opublikowania przeglądu), <i>CINAHL</i> (od 1982 roku do opublikowania przeglądu), <i>National Research Register, Register of Controlled Trials</i> oraz abstrakty konferencyjne, listy referencyjne odnalezionych publikacji, jak również kontaktowano się z ekspertami w dziedzinie i producentami analizowanych leków. <u>Kryteria włączenia:</u> Randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności dorosłych, będącej wynikiem udaru lub niepostępującego uszkodzenia mózgu. <u>Badania włączone:</u> brak informacji na temat włączonych badań.</p>	<p>W protokole nie opisano wyników przeprowadzonego przeglądu, autorzy przedstawili jedynie punkty końcowe, które zostaną wzięte pod uwagę podczas analizy: ocena globalnych korzyści pacjenta/ opiekuna, ocena napięcia mięśniowego mierzonego wg skali Ashwortha, kliniczna i/lub biochemiczna ocena siły mięśniowej, ocena postawy i ruchliwości (zakres biernego i czynnego ruchu stawów, szybkość chodzenia), ocena funkcjonalności kończyny górnej, ocena bólu, ocena zależności (samodzielności) pacjenta oraz jego satysfakcji z zastosowanej terapii, a także rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych.</p>	<p>Ze względu na brak informacji na temat włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie włączonych referencji.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<p>Philips 2011 [85] (protokół, nie opublikowano jak dotąd pełnego tekstu)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leczenia spastyczności mięśni szkieletowych u pacjentów po urazach głowy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci po urazach głowy. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu spastyczności mięśni szkieletowych u pacjentów po urazach głowy (m. in. toksyna botulinowa typu A, fenol, baklofen, tizanidyna, dantrolen, klonidyna, elektrostymulacja, zabiegi chirurgiczne).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Injuries Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline</i> (od 1950 roku do opublikowania przeglądu), <i>Embase</i> (od 1980 roku do opublikowania przeglądu), <i>CINAHL</i> (od roku do opublikowania przeglądu), <i>ISIWeb of Science: Science Citation Index Expanded (SCIEXPANDED)</i> (od 1970 roku do opublikowania przeglądu), <i>ISI Web of Science: Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S)</i> (od 1990 roku do opublikowania przeglądu), <i>PsycINFO</i> (od 1806 roku do opublikowania przeglądu), <i>PEDro (Physiotherapy Evidence Database)</i> (od 1929 roku do opublikowania przeglądu), <i>OTSeeker (Occupational Therapy Systematic Evaluation of Evidence)</i> (od 1955 roku do opublikowania przeglądu), listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne oraz rzekomorandomizowane badania kliniczne dotyczące terapii spastyczności mięśni szkieletowych u pacjentów po urazach głowy. <u>Badania włączone:</u> brak informacji na temat włączonych badań.</p>	<p>W protokole nie opisano wyników przeprowadzonego przeglądu, autorzy przedstawili jedynie punkty końcowe, które zostaną wzięte pod uwagę: spastyczność mierzona przy zastosowaniu skali Ashwortha oraz skali Tardieu oraz działania niepożądane ogółem.</p>	
Raporty HTA				
<p>CADHT 2008 [86]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i kosztowej toksyny botulinowej typu A w terapii spastyczności i towarzyszącego bólu będących wynikiem uszkodzenia układu nerwowego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze spastycznością i towarzyszącym bólem będącymi wynikiem uszkodzenia układu nerwowego. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed, Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases, ECRI, EuroScan</i> oraz strony międzynarodowych agencji HTA w okresie od 2003 roku do maja 2008, jak również listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> przeglądy systematyczne, raporty HTA, badania kliniczne, badania obserwacyjne, wytyczne praktyki klinicznej oraz badania ekonomiczne opublikowane w języku angielskim. <u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin® w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Autorzy oparli wyniki na badaniach odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox® lub Dysport®. Wyniki randomizowanych klinicznych wskazują, iż toksyna botulinowa typu A jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w porównaniu z placebo, w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej i dolnej u dorosłych pacjentów. Natomiast wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że korzyści z zastosowania BTX-A utrzymują się w wyniku wielokrotnych podań. Brak jednoznacznych dowodów na poprawę jakości życia chorych wskutek zastosowania terapii BTX-A. Brak również jak dotąd badań porównujących BTX-A z innymi opcjami terapeutycznymi, włączając w to doustne leki antyspastyczne czy iniekcje fenolu.</p>	<p>W opracowaniu wtórnym nie zidentyfikowano badań dotyczących zastosowania produktu leczniczego Xeomin® w analizowanym wskazaniu. Badania zidentyfikowane w opracowaniu wtórnym dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A.</p>
<p>CADHT 2009 [87]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej stosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej. <u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A (Xeomin®).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. <u>Badania włączone:</u> Kanovsky i wsp. 2009 [1].</p>	<p>Autorzy opracowania wskazują na brak bezpośrednich, randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® względem aktywnego komparatora oraz zidentyfikowanie tylko jednego badania RCT porównującego Xeomin® z placebo w analizowanym wskazaniu. Analiza zidentyfikowanego badania (Kanovsky i wsp. 2009) wykazała, iż zastosowanie produktu leczniczego</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kanovsky i wsp. 2009 [1] dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			<p>Xeomin[®] prowadzi do poprawy w zakresie redukcji spastyczności mięśni nadgarstka o 1 punkt w skali Ashwortha w 4 tygodniu od iniekcji u 68,5% chorych vs 37,3% pacjentów w grupie placebo (OR=3,97 95 CI: [1,90; 8,30]). Analiza profilu bezpieczeństwa w zakresie wystąpienia działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, rezygnacji z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin[®] względem placebo.</p>	<p>(produkt leczniczy Xeomin[®]) w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A).</p>
<p>Garces 2005 [88] 2006 [89]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej stosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej lub dolnej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej lub dolnej.</p> <p><u>Interwencje:</u> toksyna botulinowa typu A.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Biosis Previews, Embase, Medline, Pascal</i> oraz <i>ToxFile</i> (wyszukiwanie przeprowadzone w 2002 roku, ostatnia aktualizacja 30.04.2004 rok), przeszukano raporty HTA, abstrakty konferencyjne, listy referencyjne odnalezionych publikacji, jak również kontaktowano się z ekspertami w dziedzinie.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne dotyczące spastyczności kończyny górnej i dolnej, bez względu na etiologię choroby, bez ograniczeń językowych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> w opracowaniu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano produkt leczniczy Xeomin[®] w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Autorzy oparli przegląd na wynikach badań odnoszących się do podania toksyny botulinowej typu A w postaci produktu leczniczego Botox[®] lub Dysport[®]. Zidentyfikowane badania wykazały spadek napięcia mięśniowego, a także poprawę w ocenie biernego zakresu ruchów u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej, jednak nie we wszystkich próbach obserwowane różnice były istotne statystycznie względem placebo. Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała dobrą tolerancję toksyny botulinowej typu A, która nie różniła się znacząco od placebo.</p>	<p>W opracowaniu wtórnym nie zidentyfikowano badań dotyczących zastosowania produktu leczniczego Xeomin[®] w analizowanym wskazaniu. Badania zidentyfikowane w opracowaniu wtórnym dotyczyły innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A.</p>

95% CI – ang. 95% *Confidence Interval*, BTX-A – ang. *Botulinum Toxin A*, DAS – ang. *Disability Assessment Scale*, HTA – ang. *Health Technology Assessment*, MD – ang. *Mean Difference*, OR – ang. *Odds Ratio*, RCT – ang. *Randomized Clinical Trial*, SMD – ang. *Standardized Mean Difference*, WMD – ang. *Weighted Mean Difference*.

14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 69. Ocena w skali *Jadad* dla badania [1]-[2].

Badanie [ref]	Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]			Hesse i wsp. 2012 [13]-[14]			Barnes i wsp. 2010 [15]-[19]		
	Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Nie	0	Badanie pojedynczo maskowane.	Nie	0	Badanie pojedynczo maskowane.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	Tak	1	Tak	Tak	1	Tak
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Tak	1	Zastosowano randomizację prostą.	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację ze stratyfikacją.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.	Nie	0	Badanie pojedynczo maskowane.	Nie	0	Badanie pojedynczo maskowane.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4			3			2	

Tabela 70. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [32], [33], [34]-[36].

Badanie [ref]	Bakheit i wsp. 2000 [32]			Bakheit i wsp. 2001 [33]			Bhakta i wsp. 2000 [34]-[209], Bhakta i wsp. 2008 [36]		
	Pytanie	Odpowiedź	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź	Punktacja

	Tak/Nie			Tak/Nie			Tak/Nie		
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	Nie	0	Nie podano informacji.	Tak	1	Tak
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową.	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4			3			4	

Tabela 71. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [37], [38], [39].

Badanie [ref]	Hesse i wsp. 1998 [37]			Kong i wsp. 2007 [38]			Marco i wsp. 2007 [39]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów	Nie	0	Nie podano	Tak	1	Tak, 1 osoba.	Tak	1	Tak

z badania i okresu obserwacji?			informacji.						
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową.	Tak	1	Zastosowano randomizację prostą.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI	3			4			5		

Tabela 72. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [40]-[43], [44], [45].

Badanie [ref]	McCrary i wsp. 2009 [40]-[43]			Suputtitada i wsp. 2005 [44]			Yelnik i wsp. 2007 [45]			Rosales i wsp. 2012 [46]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak.	Nie	0	Nie podano informacji.	Nie	0	Nie podano informacji.	Tak	1	Tak.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Zastosowano randomizację prostą.	Tak	1	Zastosowano randomizację prostą.	Tak	1	Zastosowano randomizację prostą.	Nie	0	Zastosowano randomizację blokową.
Czy dodać 1 punkt za podany opis	Tak	1	Tak, podawane substancje były	Nie	0	Nie podano opisu	Nie	0	Nie podano opisu	Tak	1	Tak, podawane substancje były

zaślepienia i właściwą metodę?			identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.			maskowania.			maskowania.			identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI	5			3			3			4		

Tabela 73. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [20]-[21], [22]-[23], [24]-[25].

Badanie [ref]	Simpson i wsp. 1996 [20]-[21]			Brashear i wsp. 2002 [22]-[23]			Childers i wsp. 2004 [24]-[25]		
	Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak.	Tak	1	Tak.	Tak	1	Tak.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.	Tak	1	Zastosowano randomizację prostą.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano opisu maskowania.	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników

						uczestników badania.			badania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI	3			4			5		

Tabela 74. Ocena w skali *Jadad dla badań*: [26], [27], [28].

Badanie [ref]	Jahangir i wsp. 2007 [26]			Boer i wsp. 2008 [27]			Meythaler i wsp. 2009 [28]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Nie	0	Nie podano informacji.	Tak	1	Tak.	Tak	1	Tak.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano opisu maskowania.	Nie	0	Nie podano opisu maskowania.	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI	2			3			4		

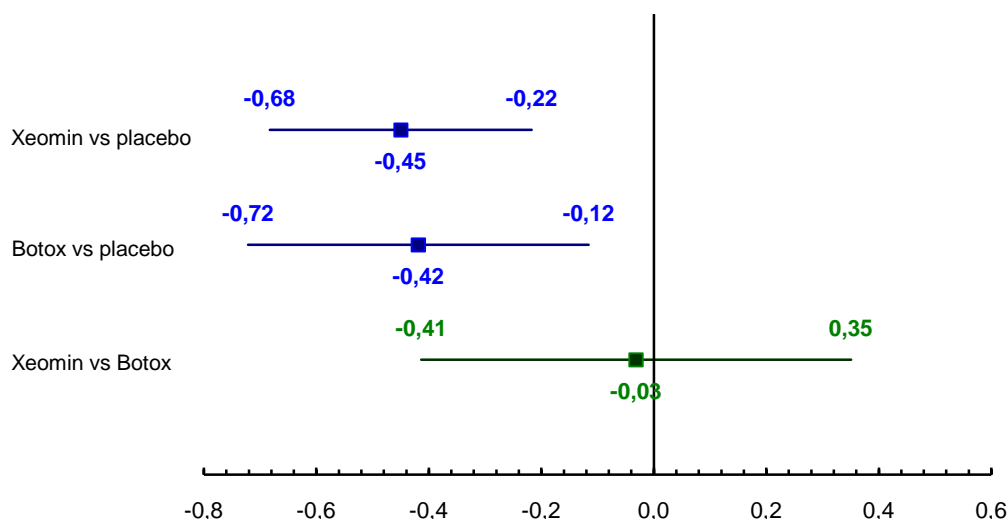
Tabela 75. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [29], [30], [31].

Badanie [ref]	Kaji i wsp. 2010 [29]			Marciniak i wsp. [30]			Wolf i wsp. [31]			
	Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
	Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
	Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.
	Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak.	Tak	1	Tak.	Tak	1	Tak.
	Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Zastosowano randomizację blokową.	Tak	1	Zastosowano randomizację prostą.	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.
	Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI			4			5			4	

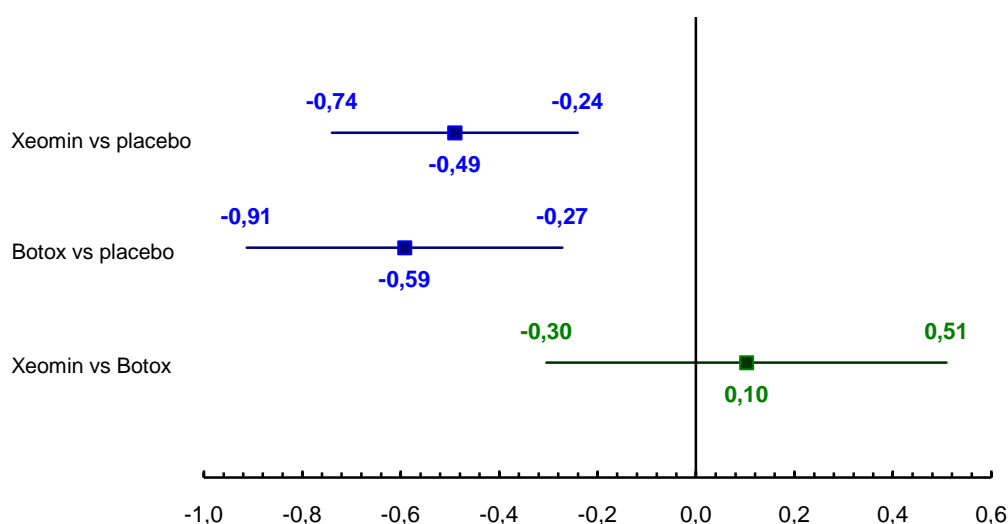
14.9. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ (WYKRESY DOTYCZĄCE PORÓWAŃ POŚREDNICH ORAZ META-ANALIZ)

Pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin® vs Botox®

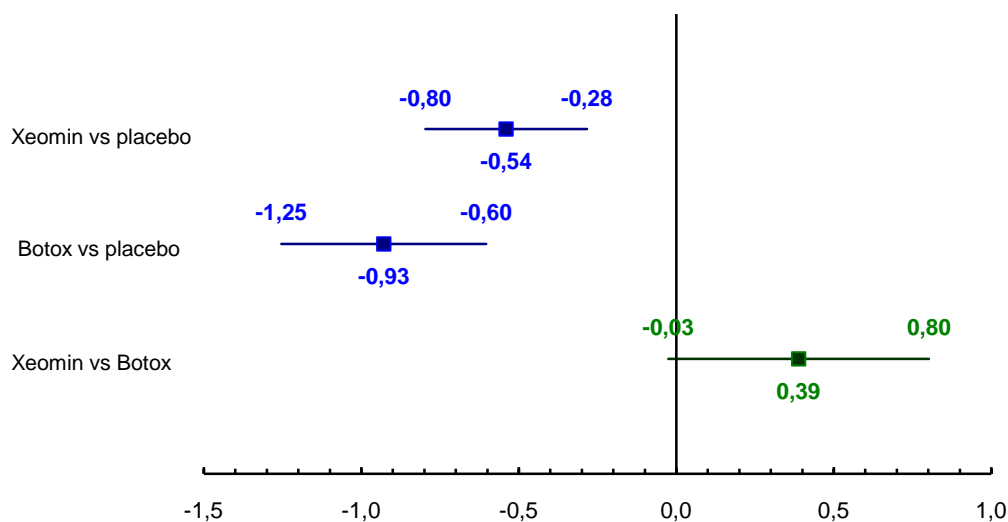
Zmiana siły napięcia zginaczy nadgarstka w skali Ashwortha (dane ciągłe)



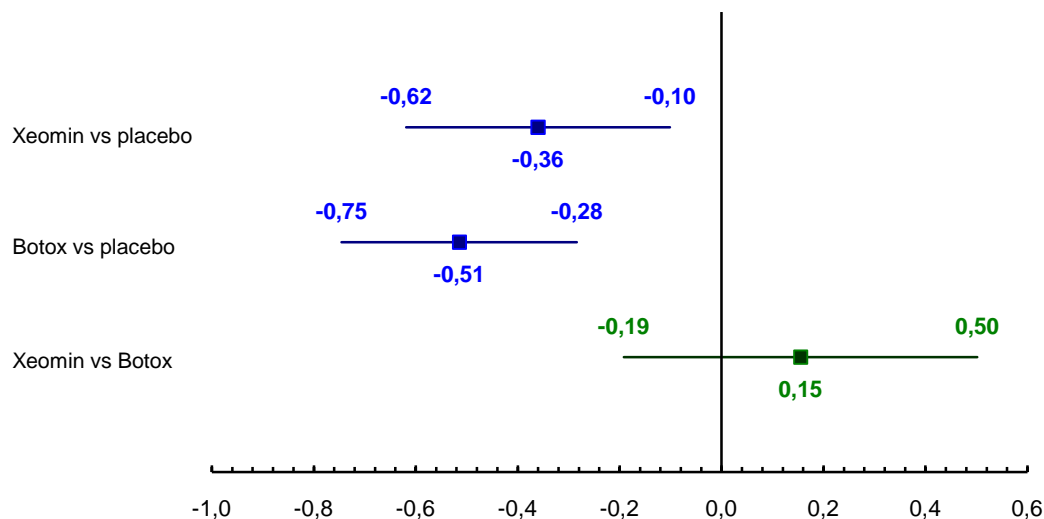
Wykres 2. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy nadgarstka – okres obserwacji – 2 tygodnie.



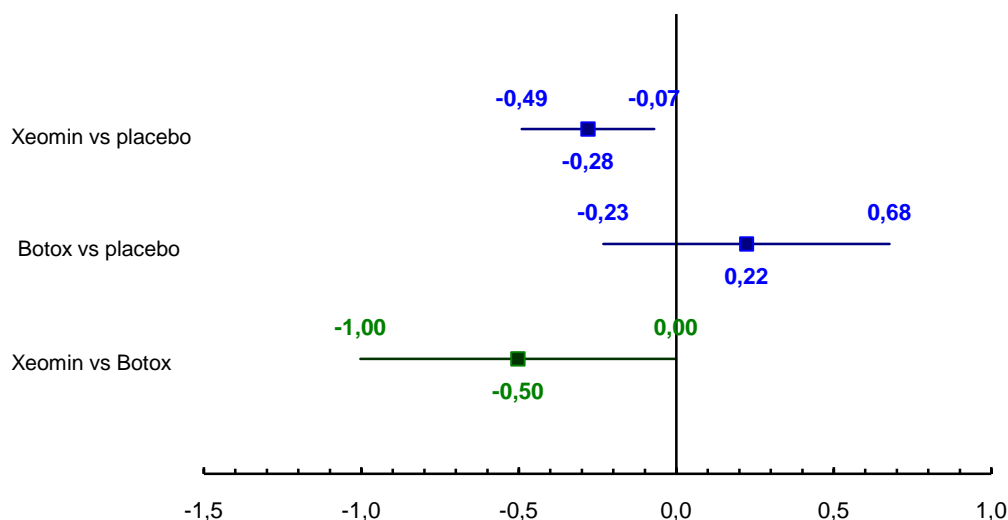
Wykres 3. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy nadgarstka – okres obserwacji – 4 tygodnie.



Wykres 4. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spasty czności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy nadgarstka – okres obserwacji – 6-8 tygodni.

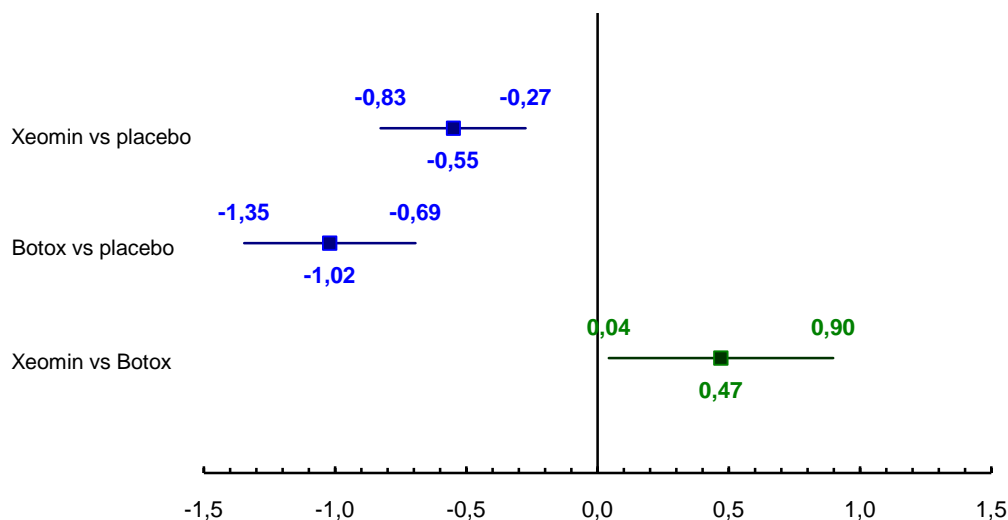


Wykres 5. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spasty czności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy nadgarstka – okres obserwacji – 10-12 tygodni.

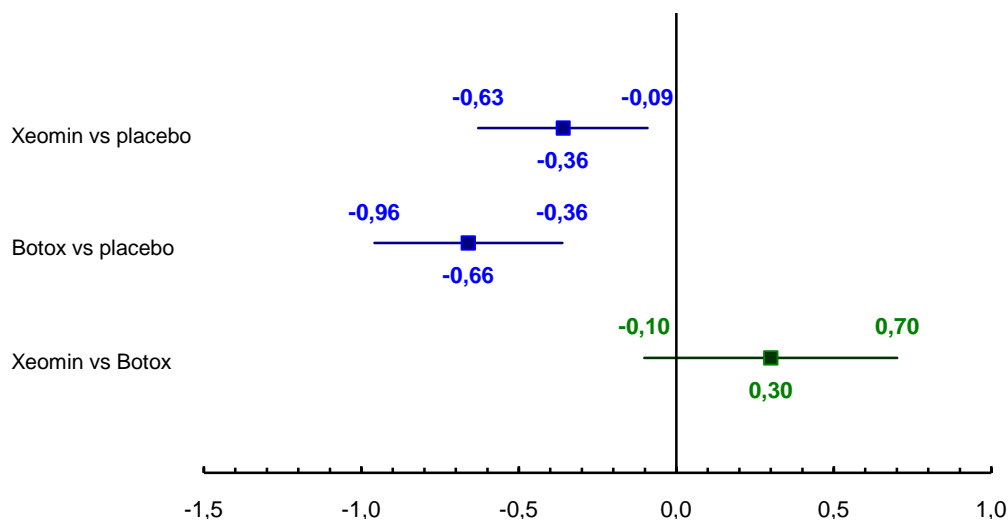


Wykres 6. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy nadgarstka – okres obserwacji –16-20 tygodni.

Zmiana siły napięcia zginaczy palców w skali Ashwortha (dane ciągłe)

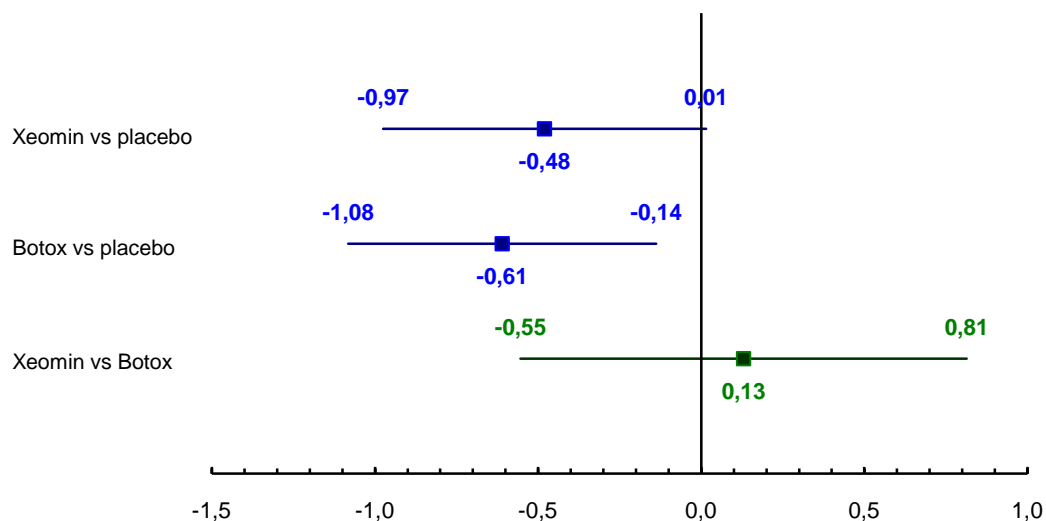


Wykres 7. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy palców – okres obserwacji – 6-8 tygodni.



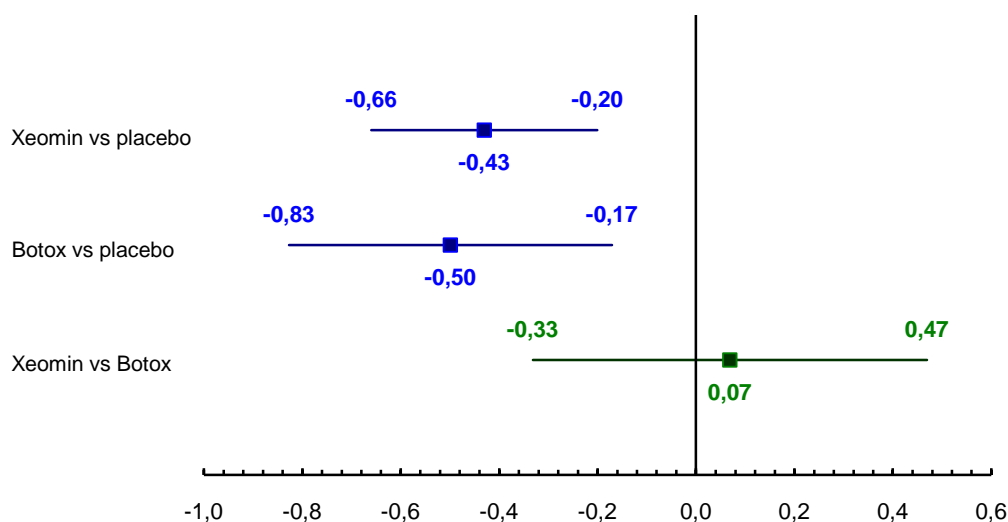
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy palców – okres obserwacji – 12 tygodni.

Zmiana siły napięcia zginaczy kciuka w skali Ashwortha (dane ciągłe)

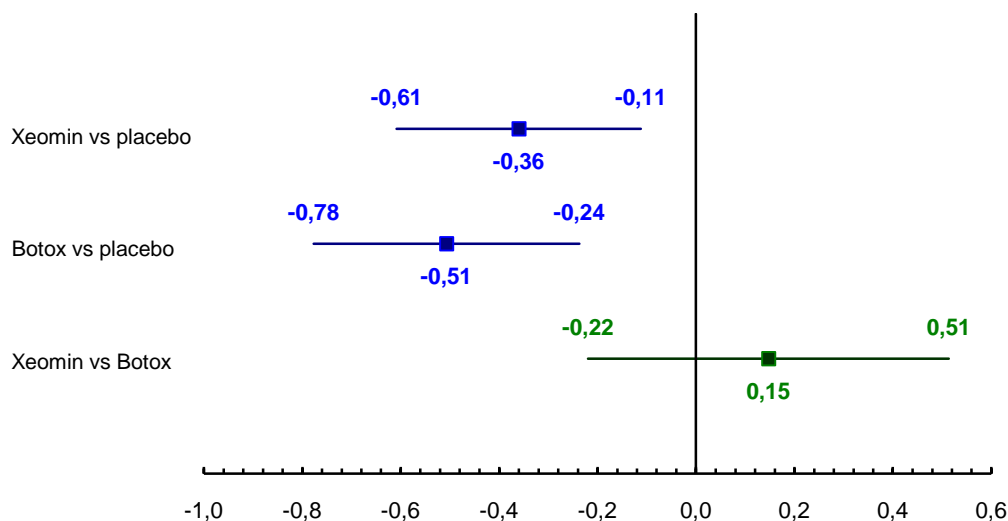


Wykres 9. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy kciuka – okres obserwacji – 12 tygodni.

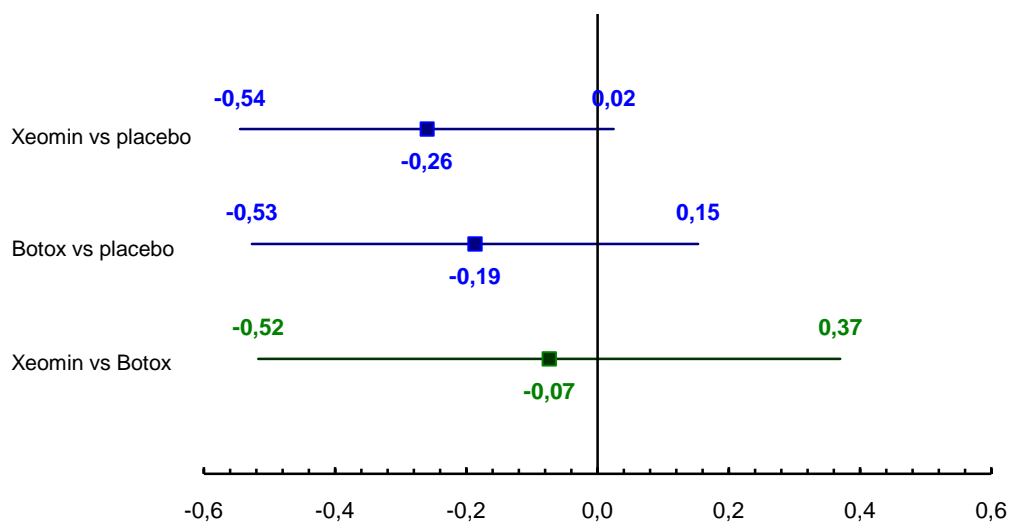
Zmiana siły napięcia zginaczy łokcia w skali Ashwortha (dane ciągłe)



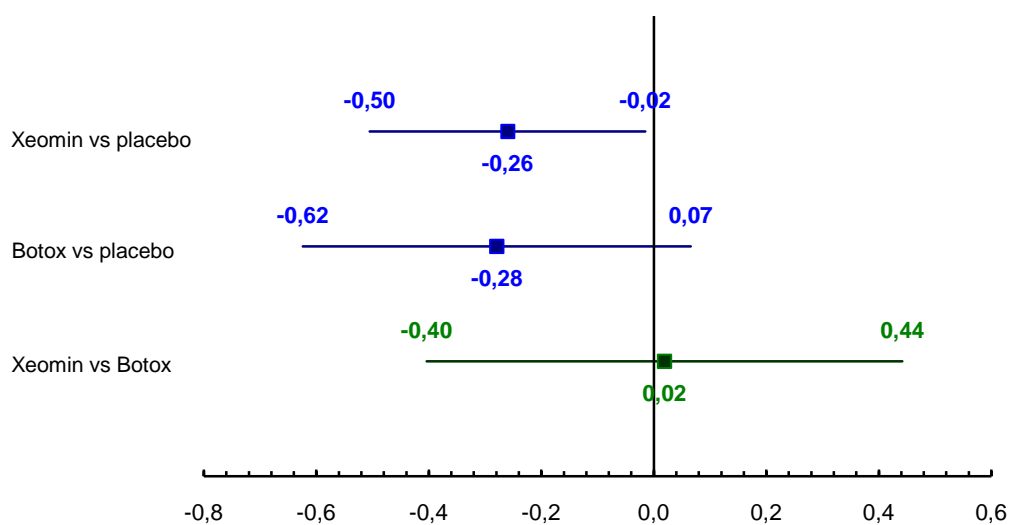
Wykres 10. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy łokcia – okres obserwacji –2 tygodnie.



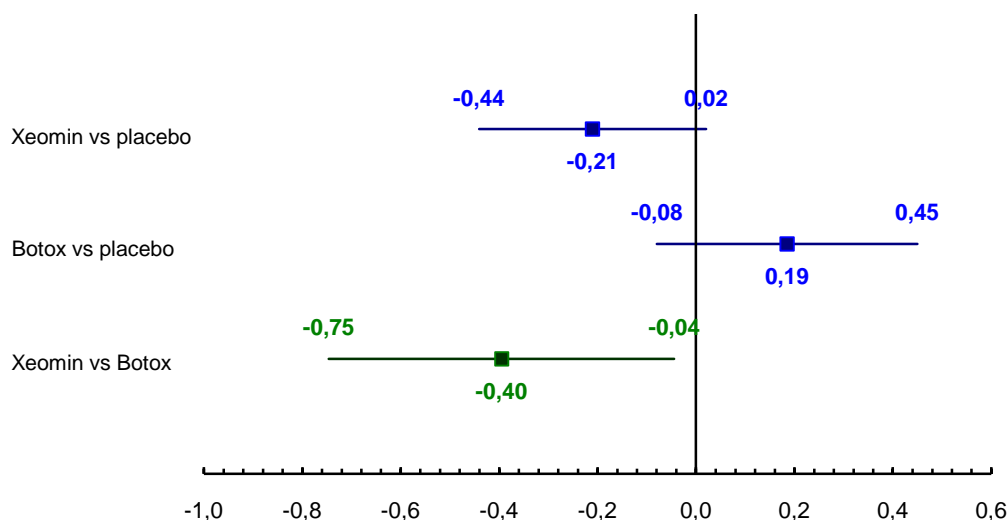
Wykres 11. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy łokcia – okres obserwacji –4 tygodnie.



Wykres 12. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy łokcia – okres obserwacji – 6-8 tygodni.

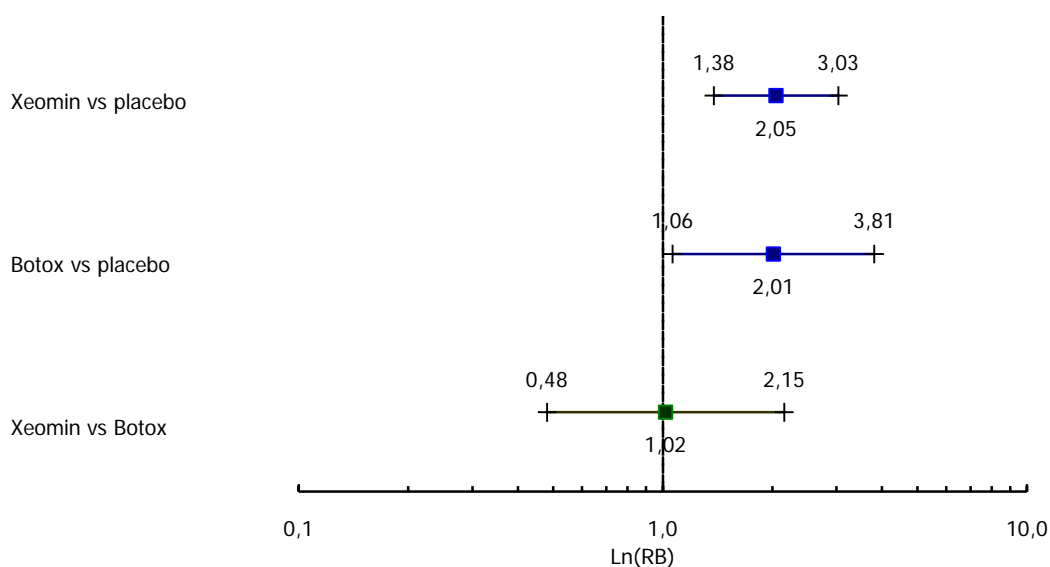


Wykres 13. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej –zmiana siły napięcia zginaczy łokcia – okres obserwacji – 10-12 tygodni.

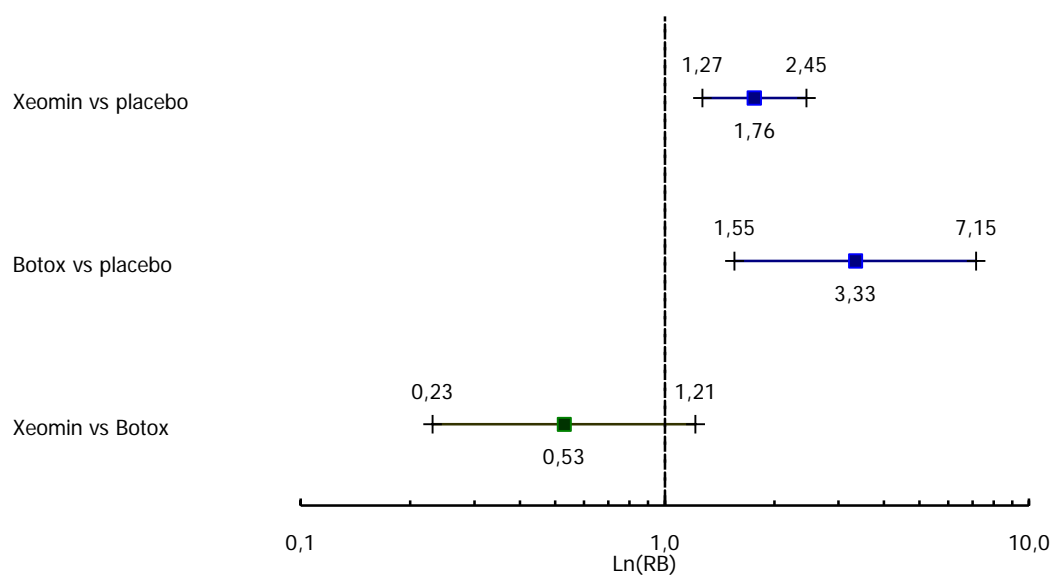


Wykres 14. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana siły napięcia zginaczy łokcia – okres obserwacji – 16-20 tygodni.

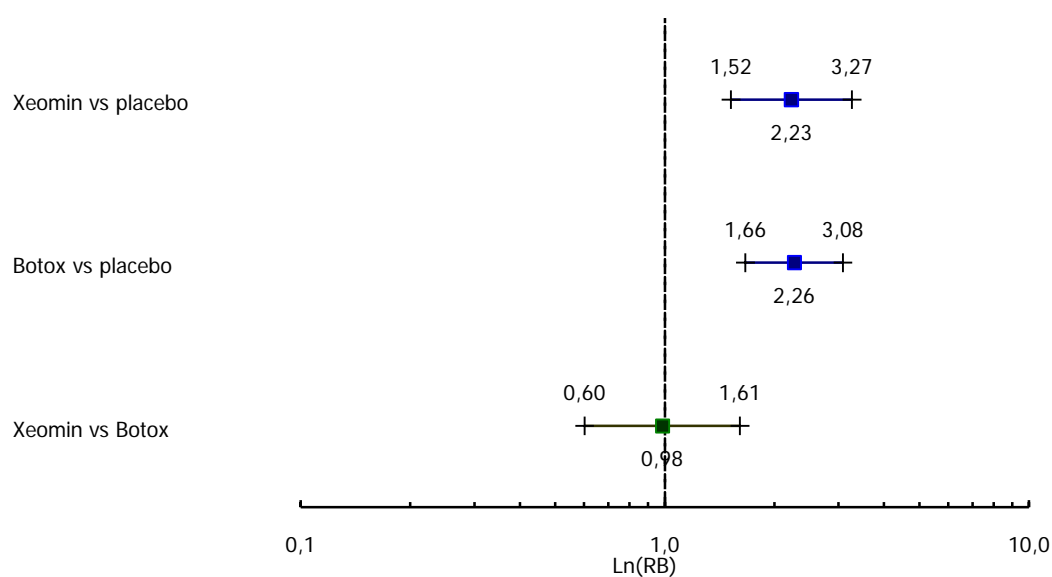
Odsetek pacjentów, u których zanotowano spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy nadgarstka)



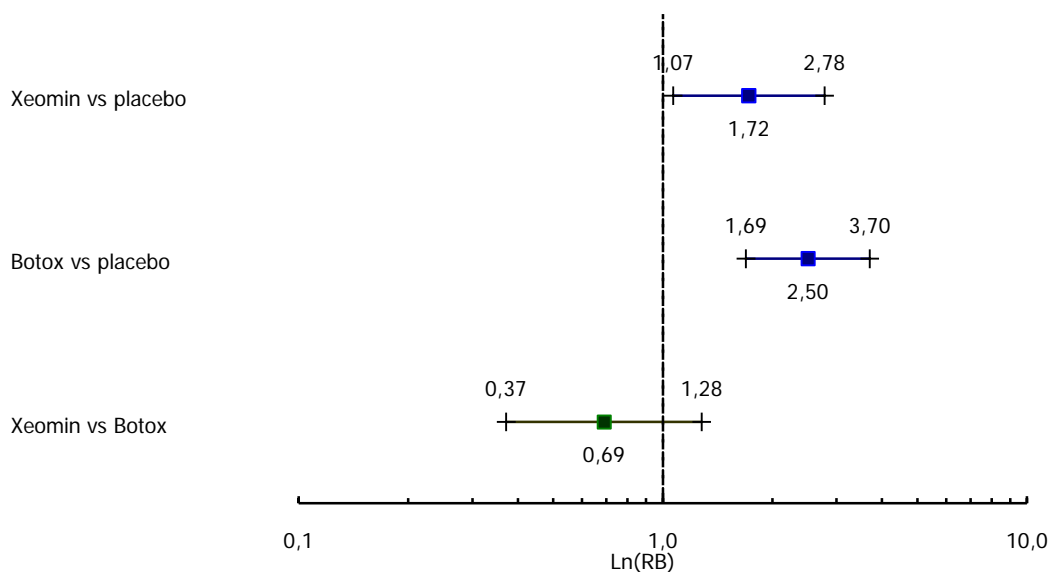
Wykres 15. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy nadgarstka – okres obserwacji – 2 tygodnie.



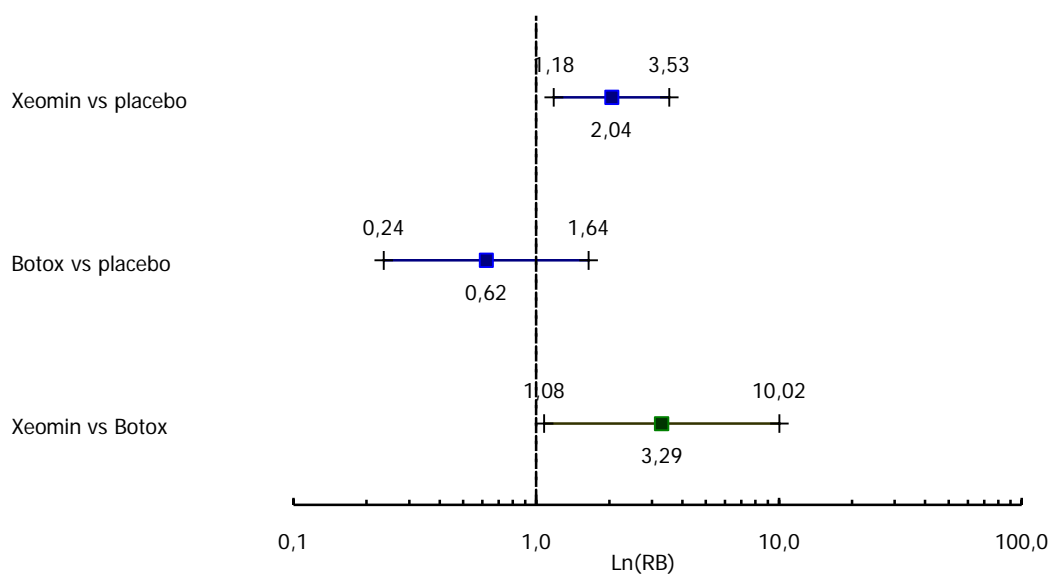
Wykres 16. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy nadgarstka– okres obserwacji – 4 tygodnie.



Wykres 17. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy nadgarstka– okres obserwacji – 6-8 tygodni.

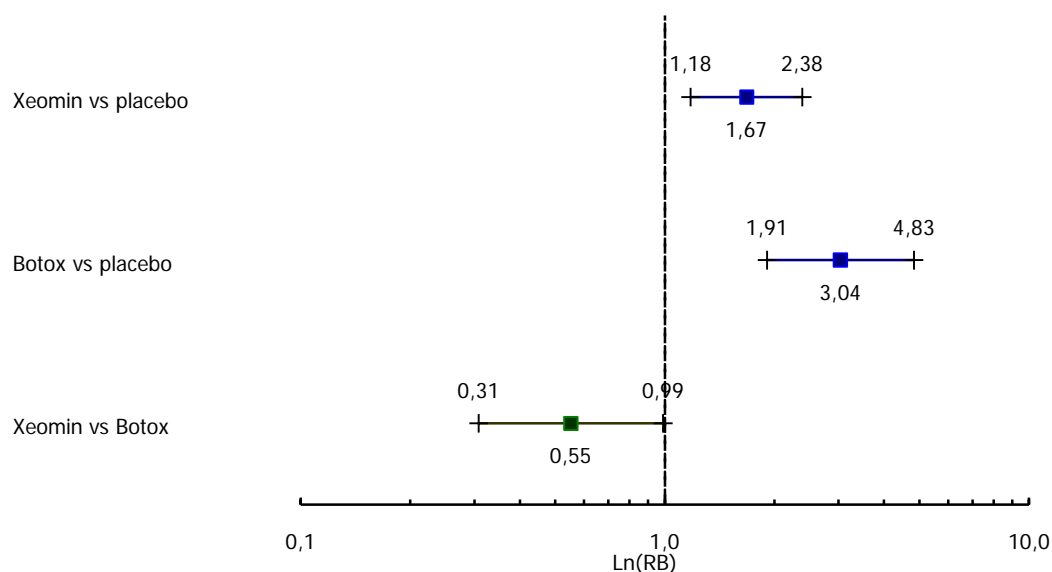


Wykres 18. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy nadgarstka– okres obserwacji – 10-12 tygodni.

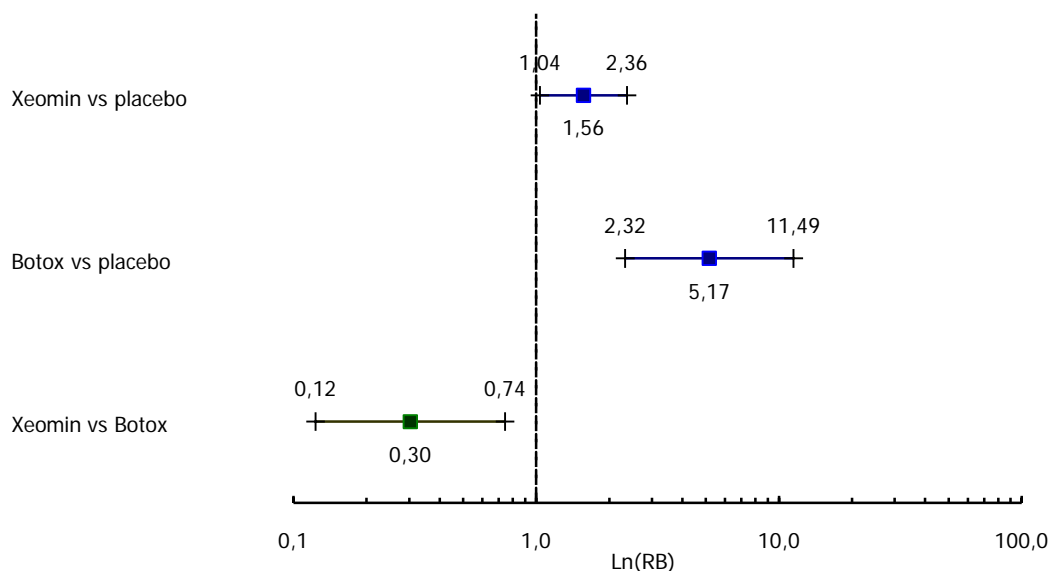


Wykres 19. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy nadgarstka– okres obserwacji – 16-20 tygodni.

Odsetek pacjentów, u których zanotowano spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy palców

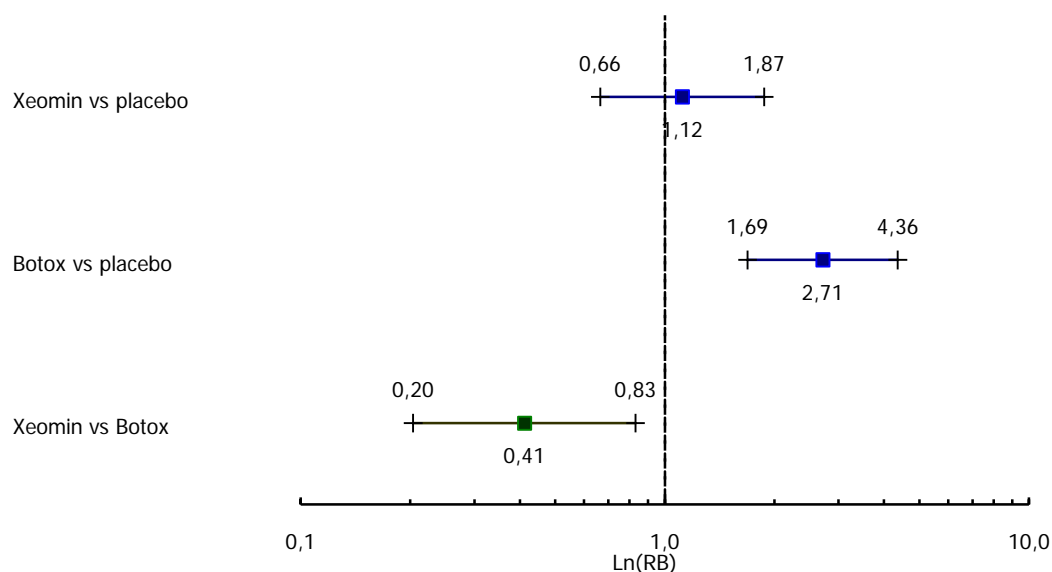


Wykres 20. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy palców – okres obserwacji – 6-8 tygodni.

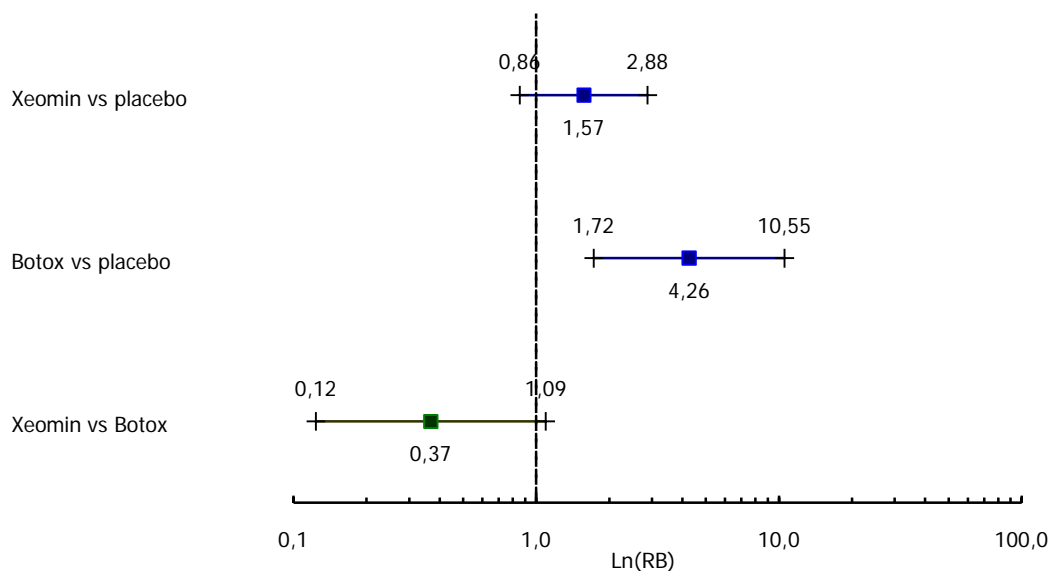


Wykres 21. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy palców – okres obserwacji – 12 tygodni.

Odsetek pacjentów, u których zanotowano spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy kciuka

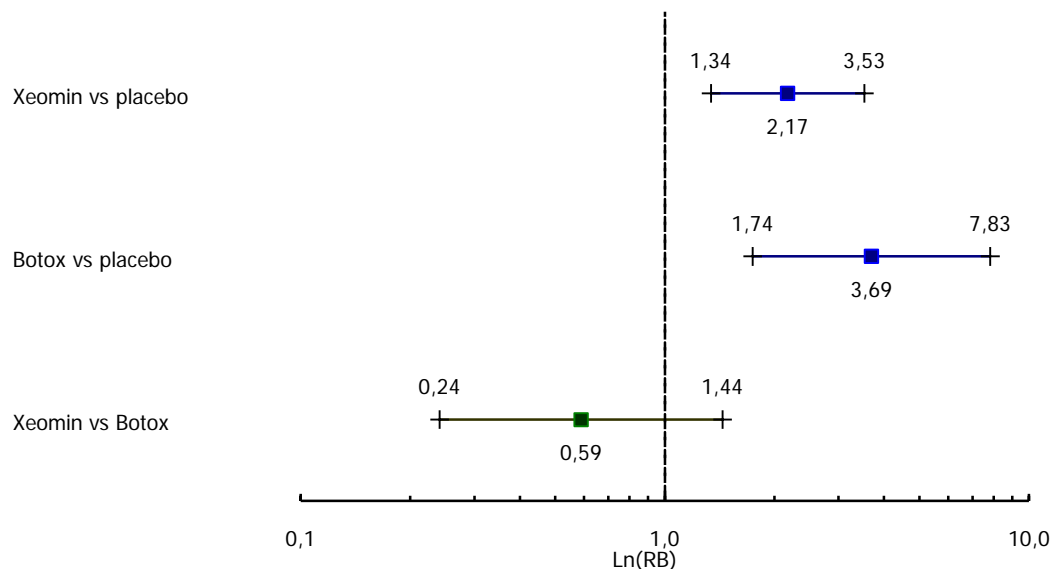


Wykres 22. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy kciuka – okres obserwacji – 6-8 tygodni.

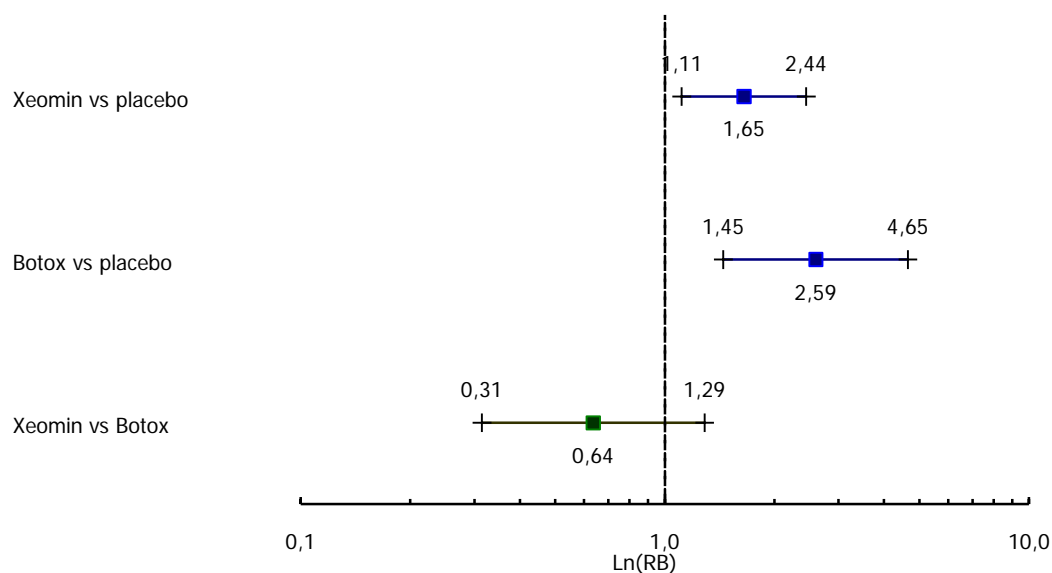


Wykres 23. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy kciuka – okres obserwacji – 12 tygodni.

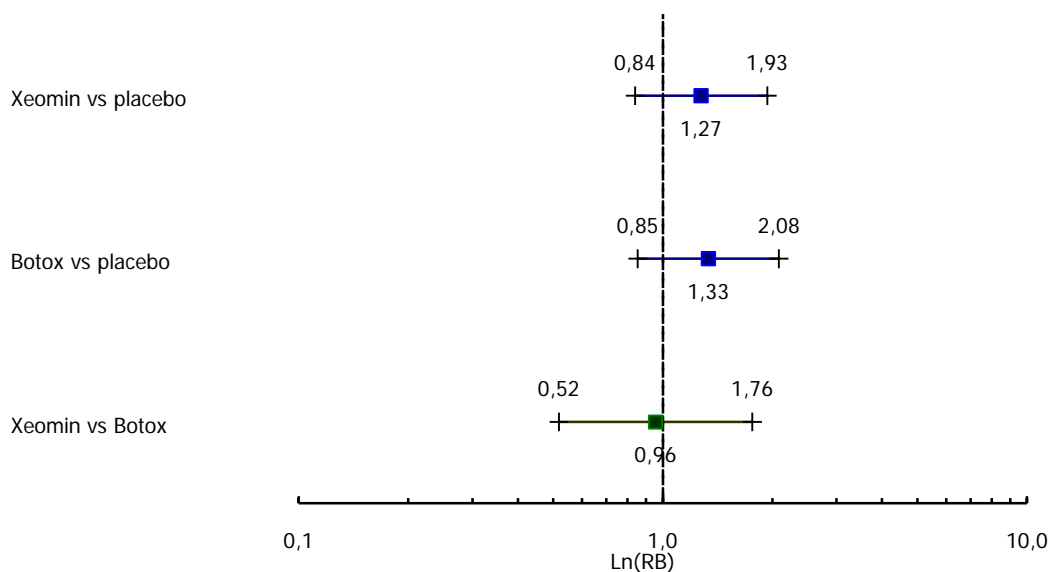
Odsetek pacjentów, u których zanotowano spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy łokcia



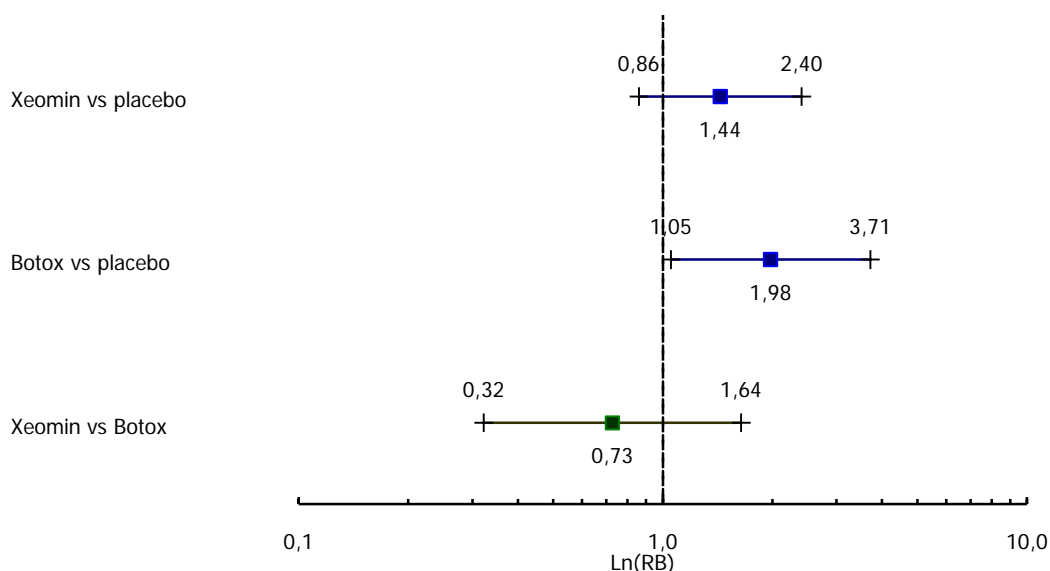
Wykres 24. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy łokcia – okres obserwacji – 2 tygodnie.



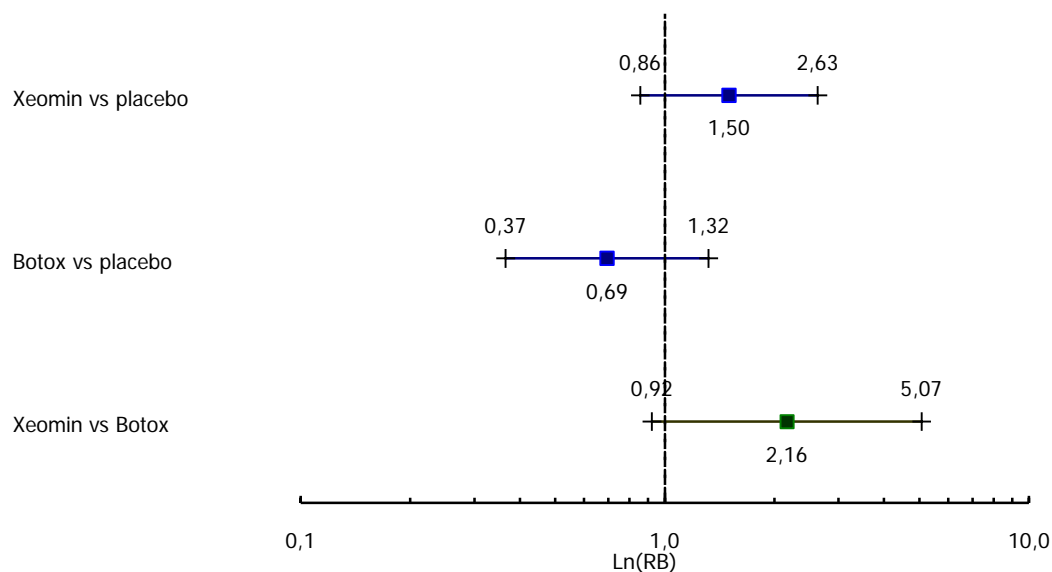
Wykres 25. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy łokcia – okres obserwacji – 4 tygodnie.



Wykres 26. Wynik porównania **pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy łokcia – okres obserwacji – 6-8 tygodni.**

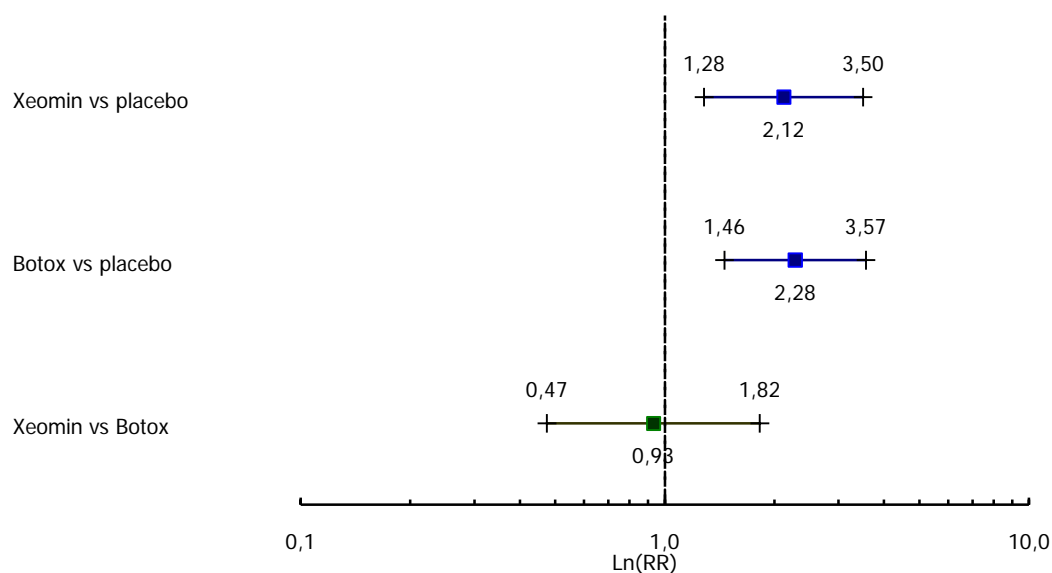


Wykres 27. Wynik porównania **pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy łokcia – okres obserwacji – 10-12 tygodni.**



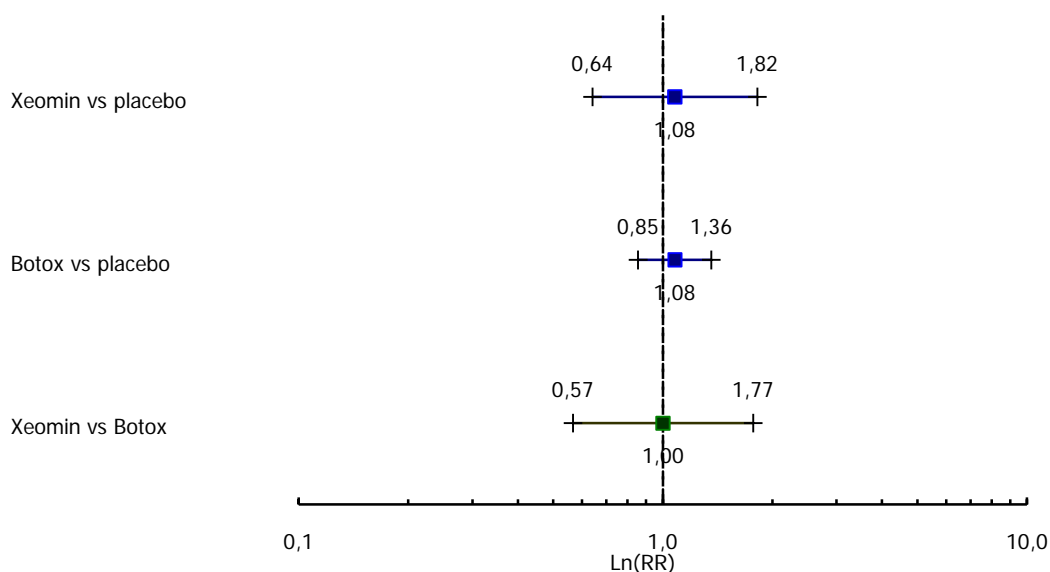
Wykres 28. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – spadek o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha w grupie zginaczy łokcia – okres obserwacji – 16-20 tygodni.

Ocena stopnia niesprawności w skali DAS

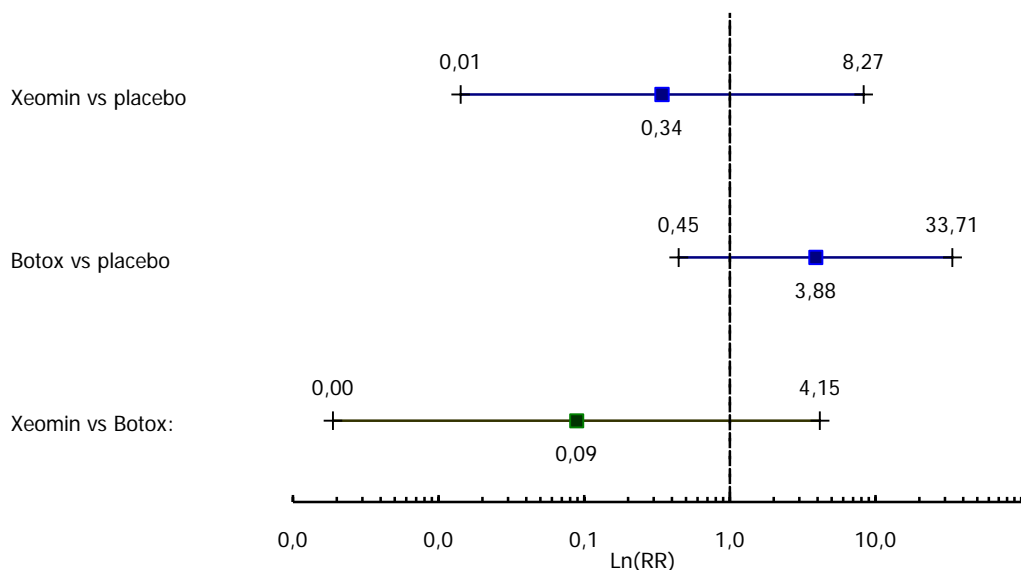


Wykres 29. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – poprawa w skali DAS w założonym celu terapeutycznym względem wartości początkowej – okres obserwacji – 6-8 tygodni.

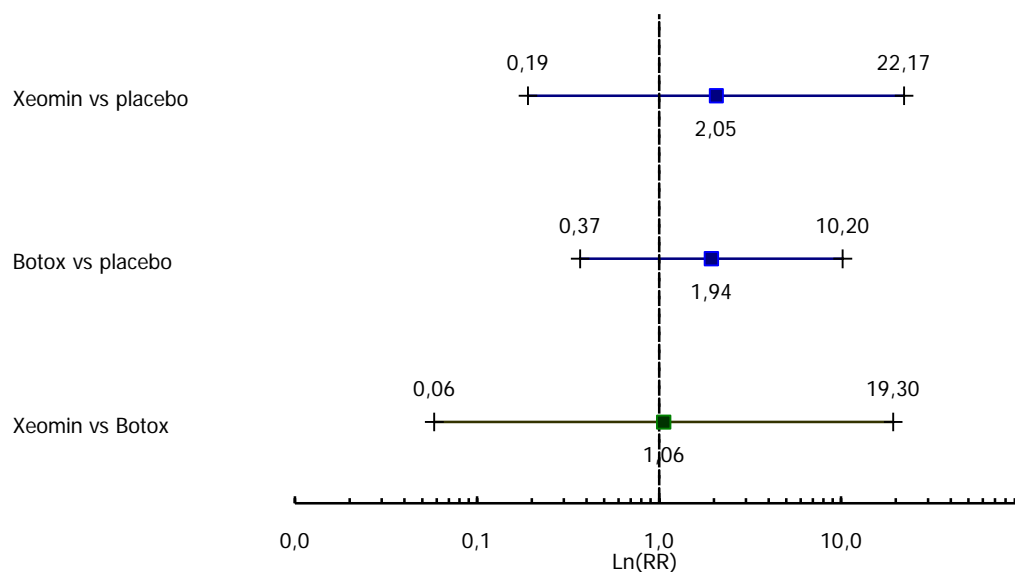
Profil bezpieczeństwa



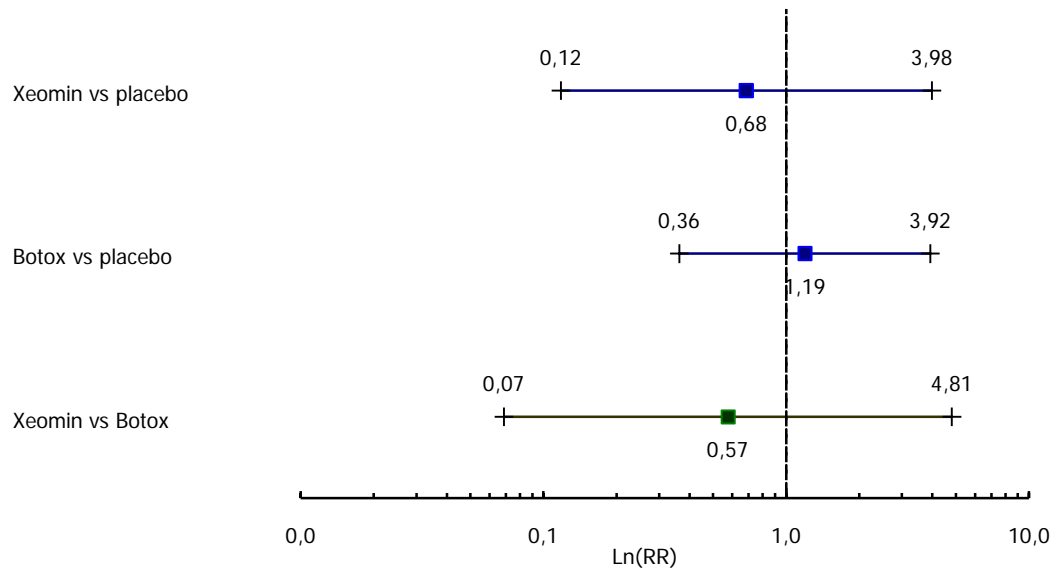
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem - ogółem.



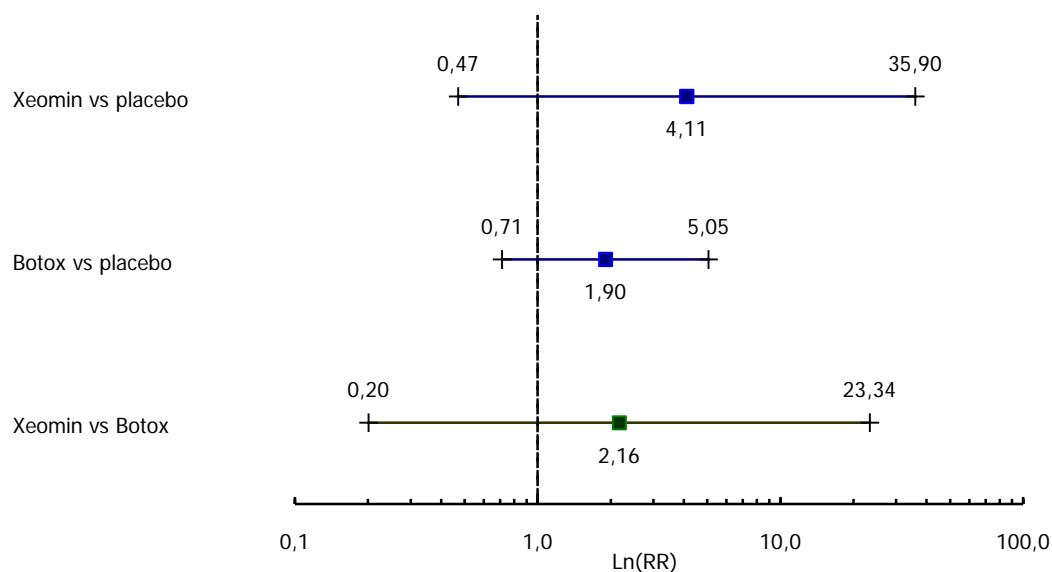
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – zawroty głowy.



Wykres 32. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – ból głowy.

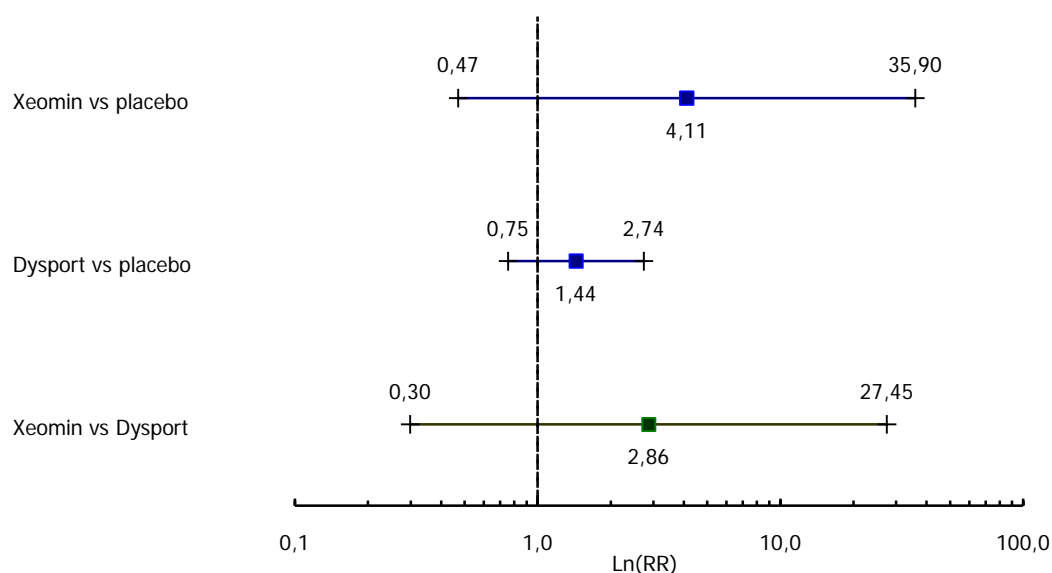


Wykres 33. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – ogółem.

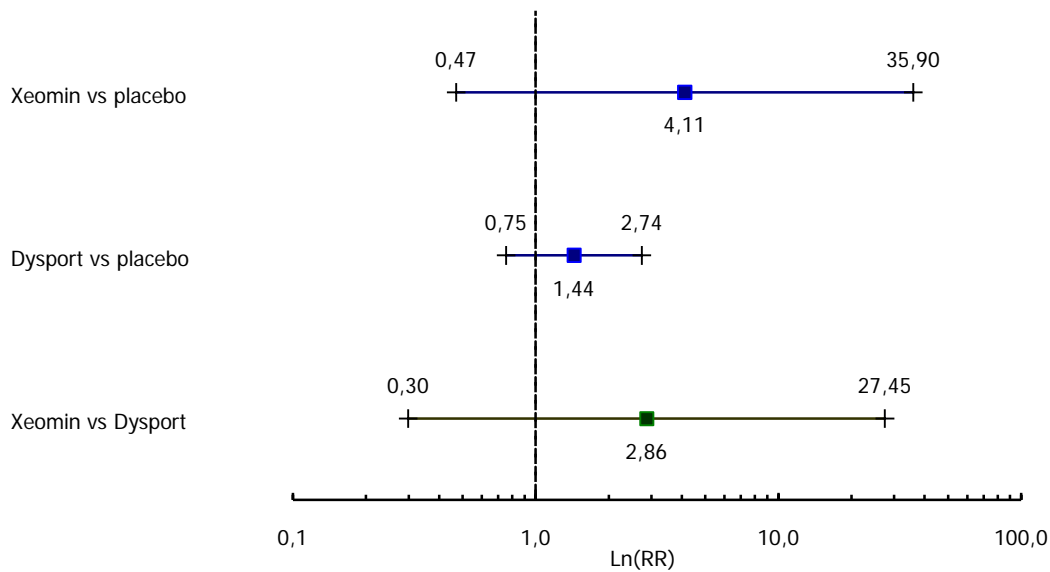


Wykres 34. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – poważne działania niepożądane – ogółem.

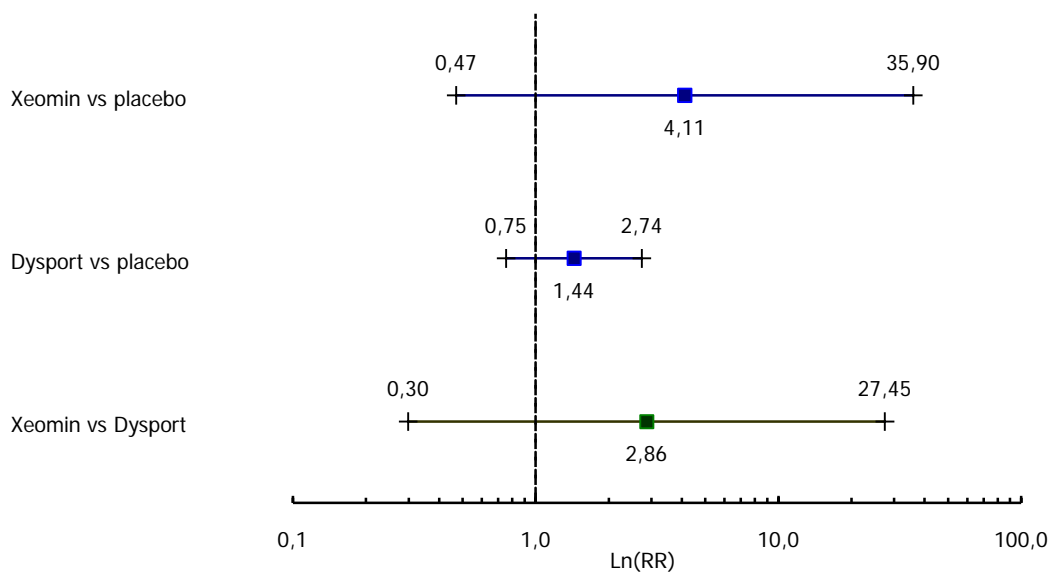
Profil bezpieczeństwa



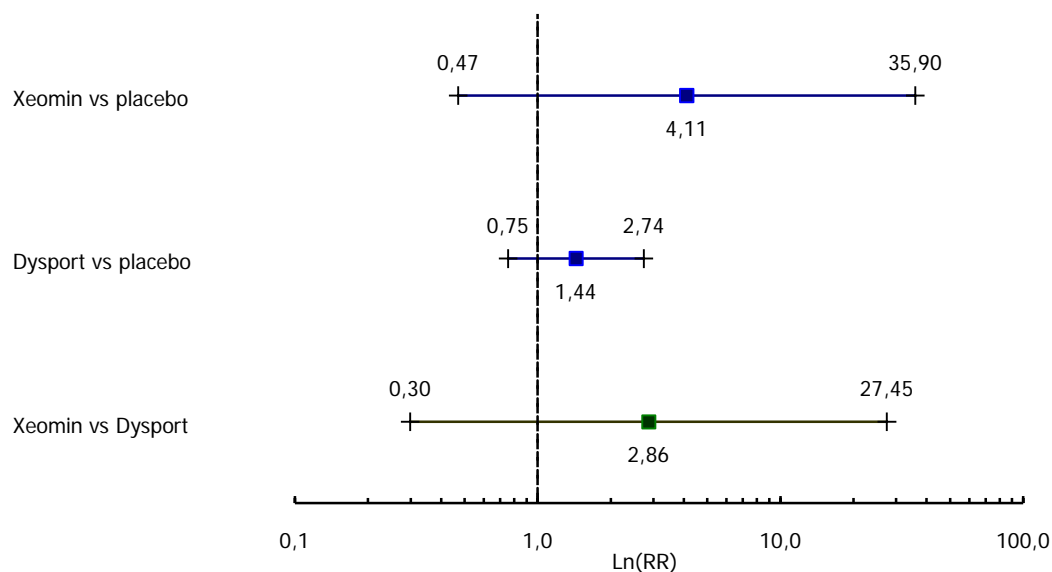
Wykres 35. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem - ogółem.



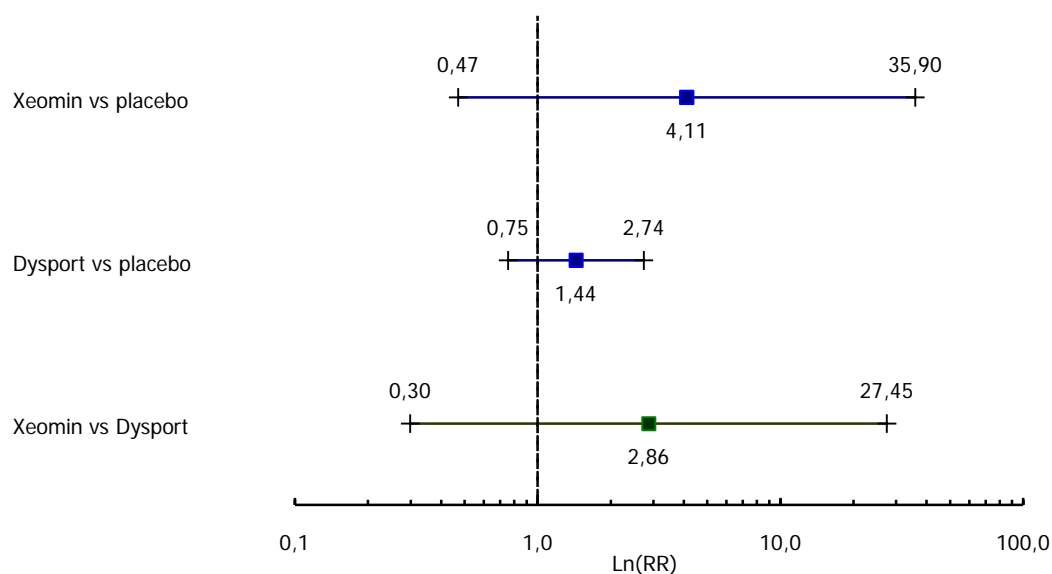
Wykres 36. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – ból w miejscu podania.



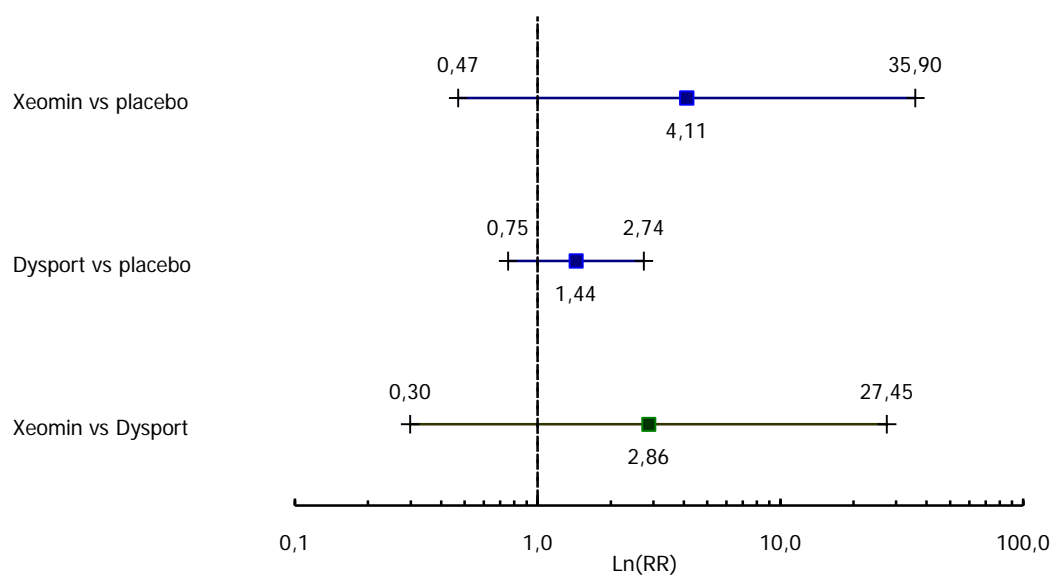
Wykres 37. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – kontuzje/przypadkowe urazy.



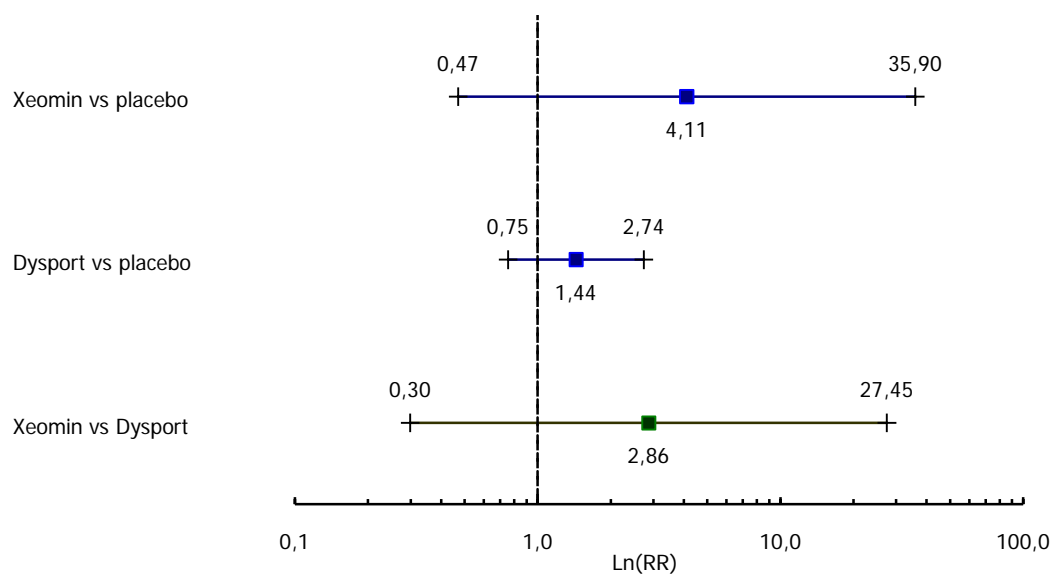
Wykres 38. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – napady padaczkowe.



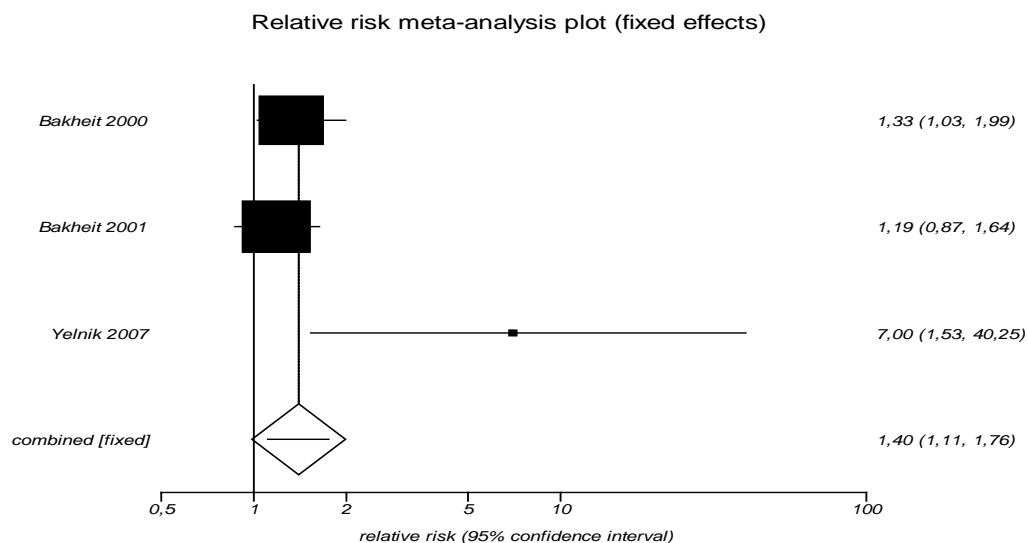
Wykres 39. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – zawroty głowy.



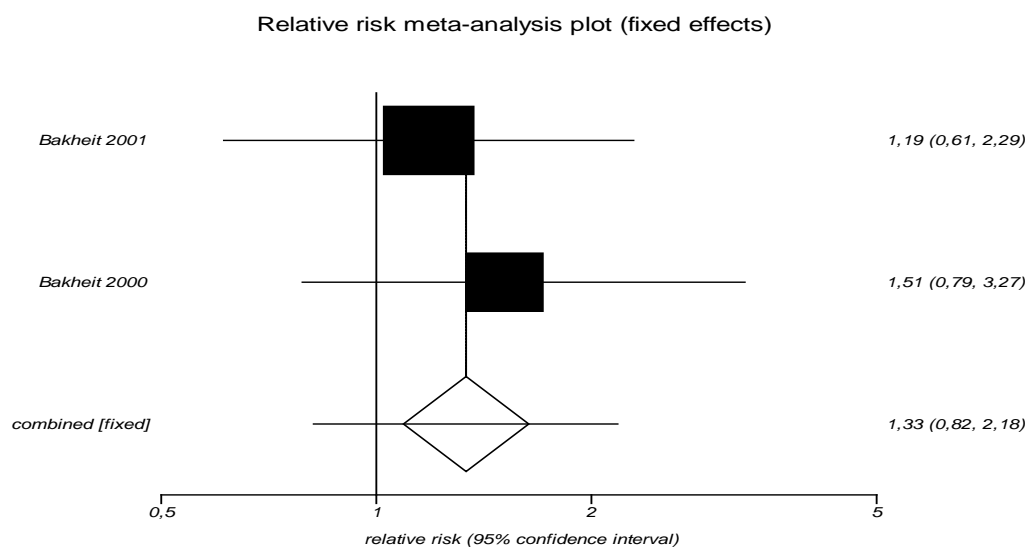
Wykres 40. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem.



Wykres 41. Wynik porównania pośredniego zastosowania preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – Xeomin® vs Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem – poważne działania niepożądane ogółem.

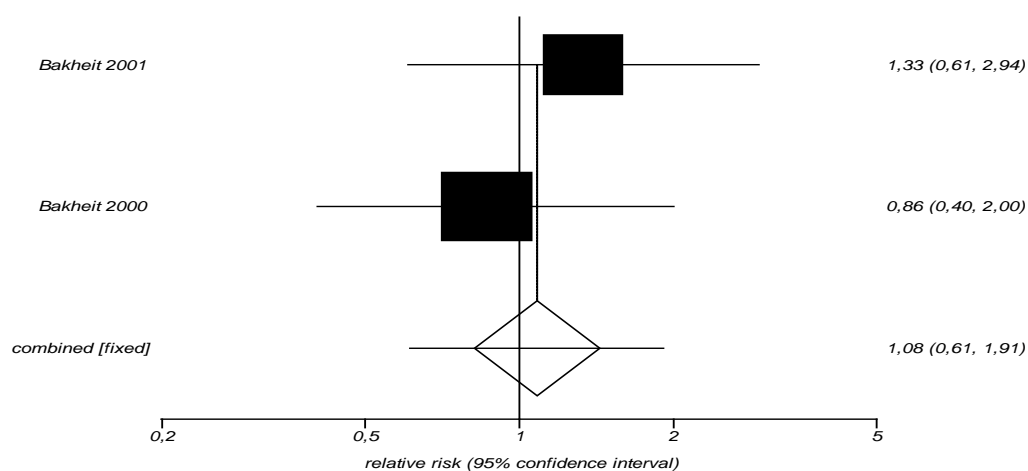


Wykres 42. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – odsetek pacjentów z redukcją w skali MAS w jakimkolwiek stawie o ≥ 1 punkt w zmodyfikowanej skali Ashwortha.



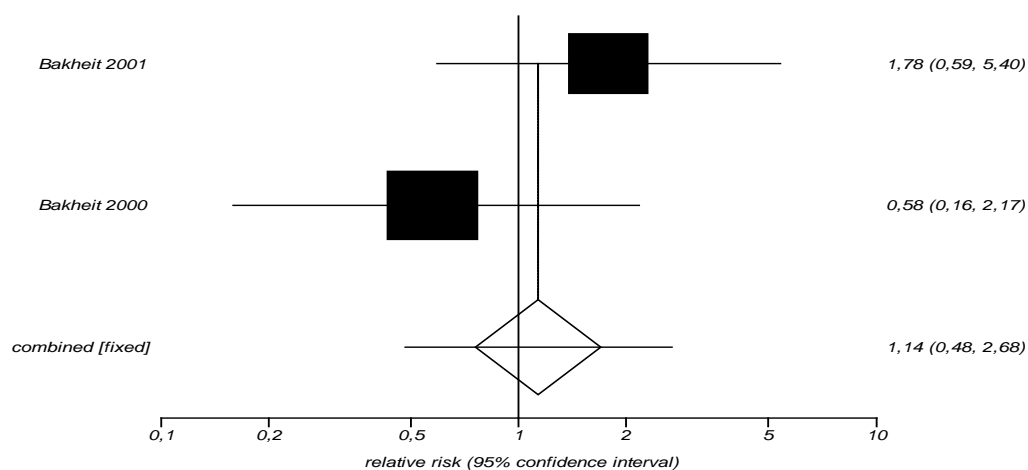
Wykres 43. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ocena ruchu aktywnego - odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 1 względem wartości początkowej w 4 tygodniu – mięśnie palców.

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)

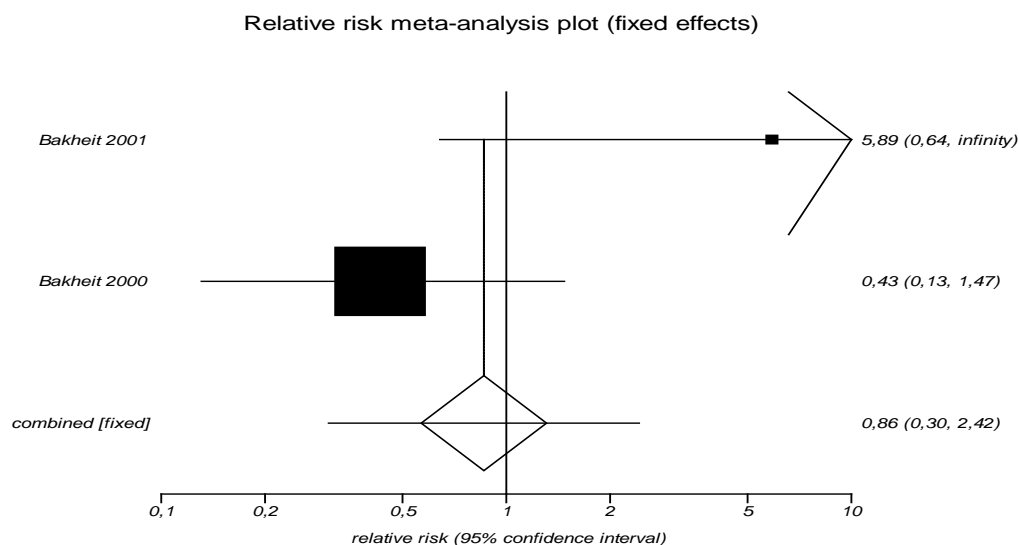


Wykres 44. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ocena ruchu pasywnego - odsetek pacjentów z poprawą ≥ 1 względem wartości początkowej w 4 tygodniu – mięśnie palców.

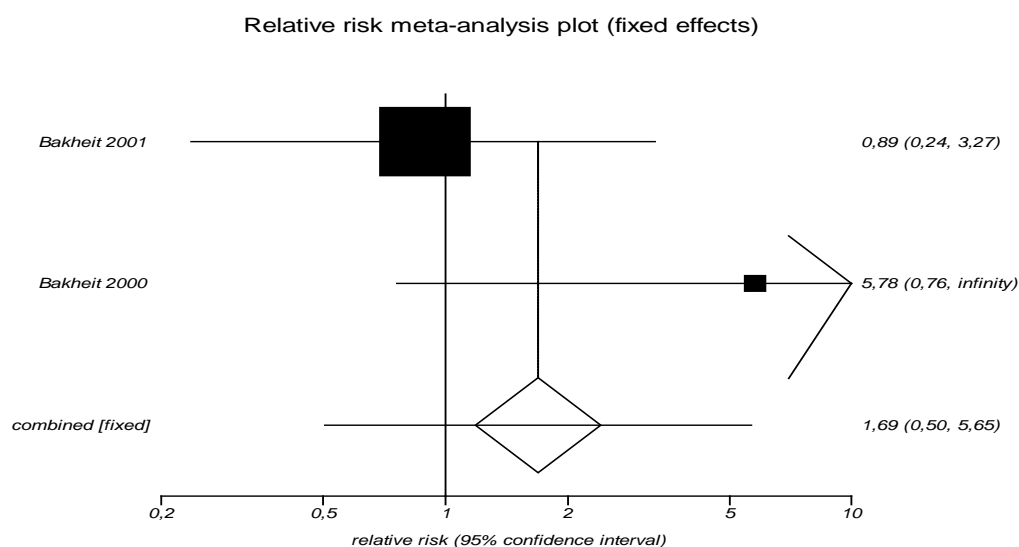
Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)



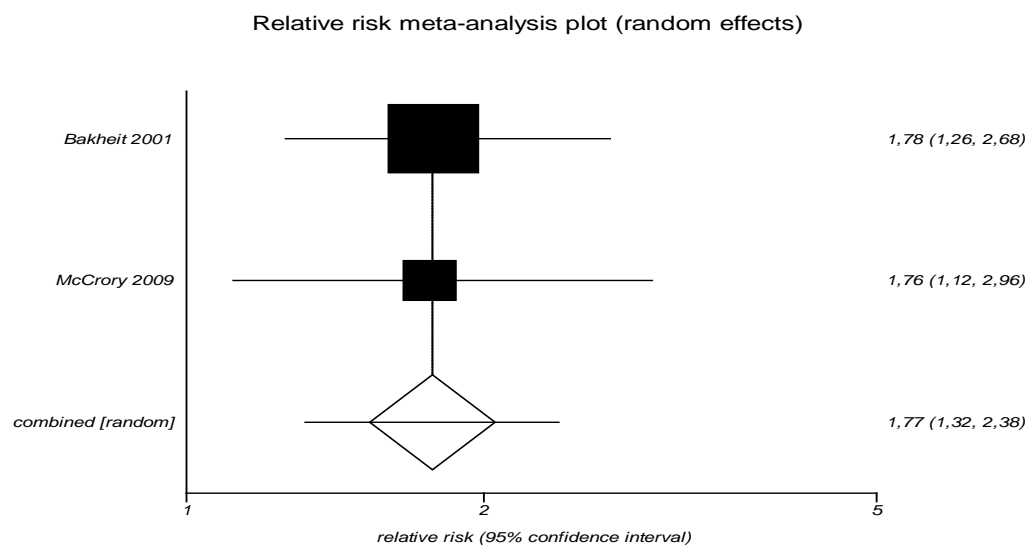
Wykres 45. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ocena niesprawności – odsetek pacjentów, u których raportowano poprawę w 4 tygodniu względem wartości początkowej dotyczącą braku lub niewielkich trudności w myciu dłoni.



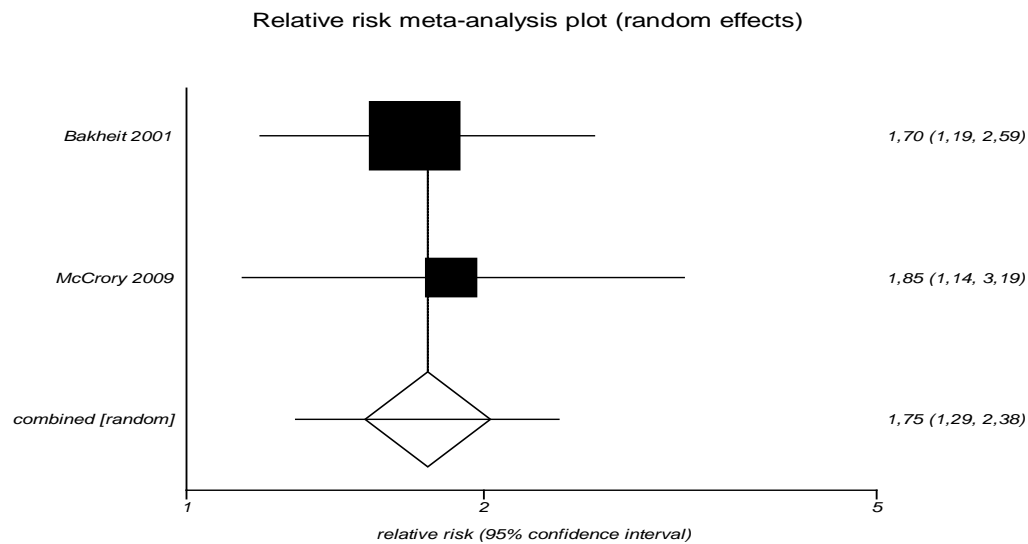
Wykres 46. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ocena niesprawności – odsetek pacjentów, u których raportowano poprawę w 4 tygodniu względem wartości początkowej dotyczącą braku lub niewielkich trudności w obcinaniu paznokci.



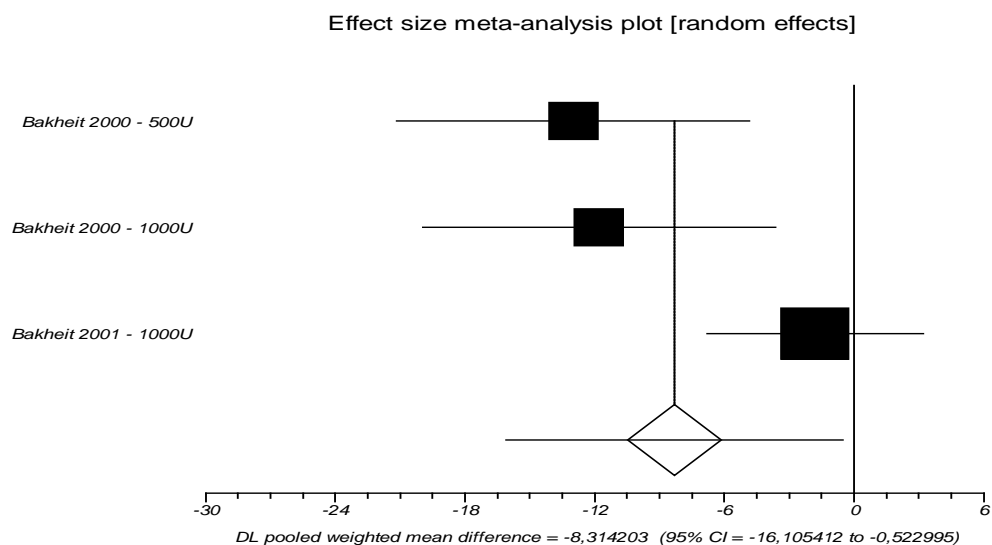
Wykres 47. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ocena niesprawności – odsetek pacjentów, u których raportowano poprawę w 4 tygodniu względem wartości początkowej dotyczącą braku lub niewielkich trudności we wkładaniu kończyny górnej do rękawa.



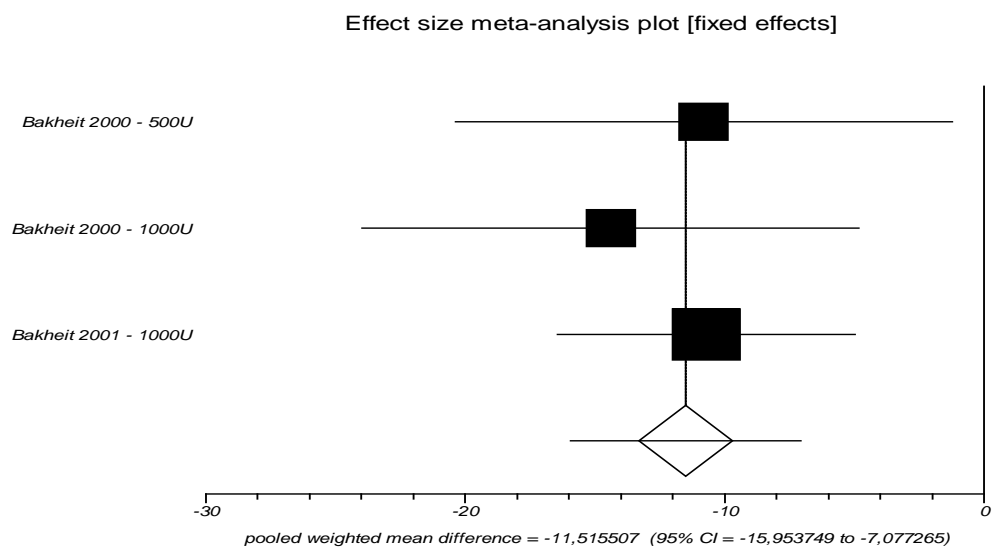
Wykres 48. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ocena niesprawności – odsetek pacjentów, u których raportowano poprawę w skali GAB w 12-16 tygodniu (ocena pacjentów).



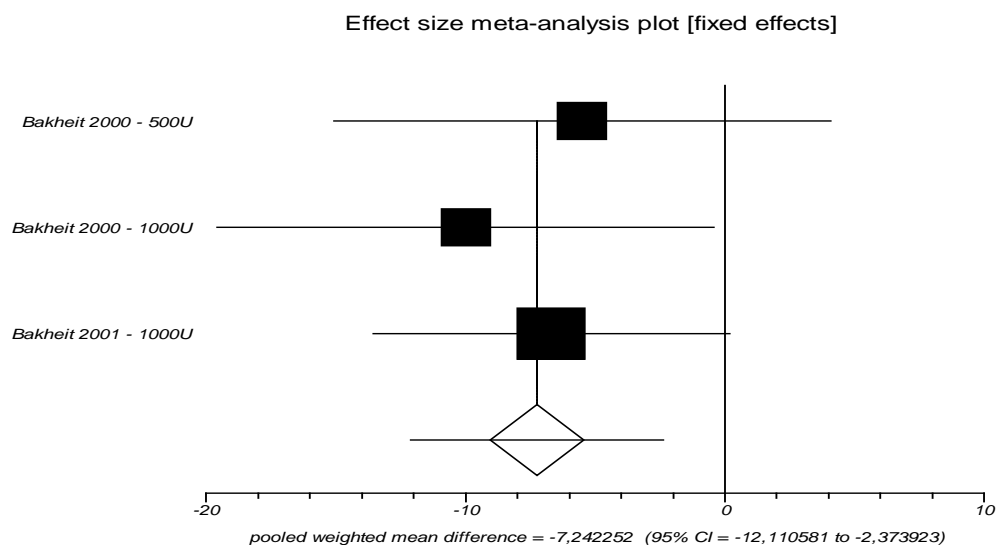
Wykres 49. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – ocena niesprawności – odsetek pacjentów, u których raportowano poprawę w skali GAB w 12-16 tygodniu (ocena badaczy).



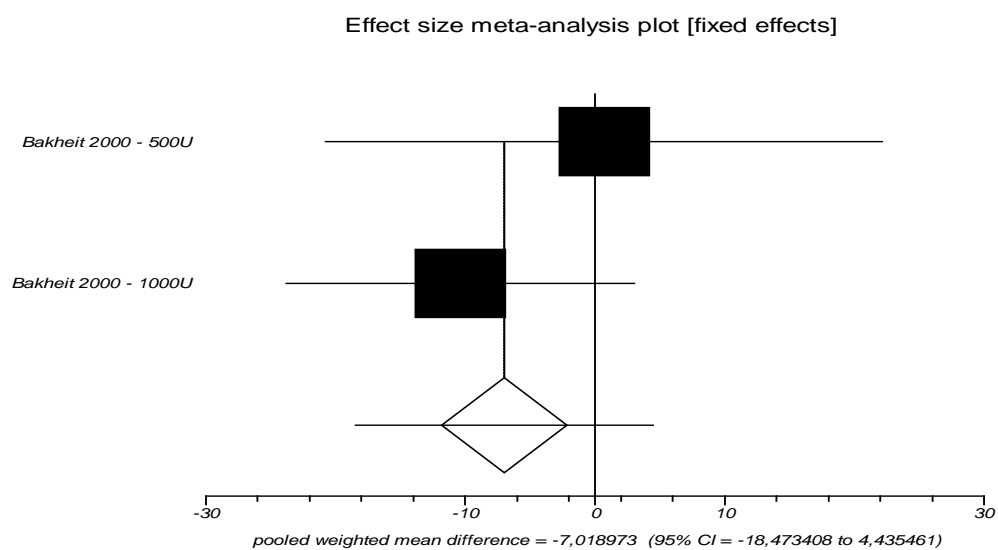
Wykres 50. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana napięcia mięśniowego w skali MAS w 16 tygodniu względem wartości początkowej w grupie mięśni łokcia.



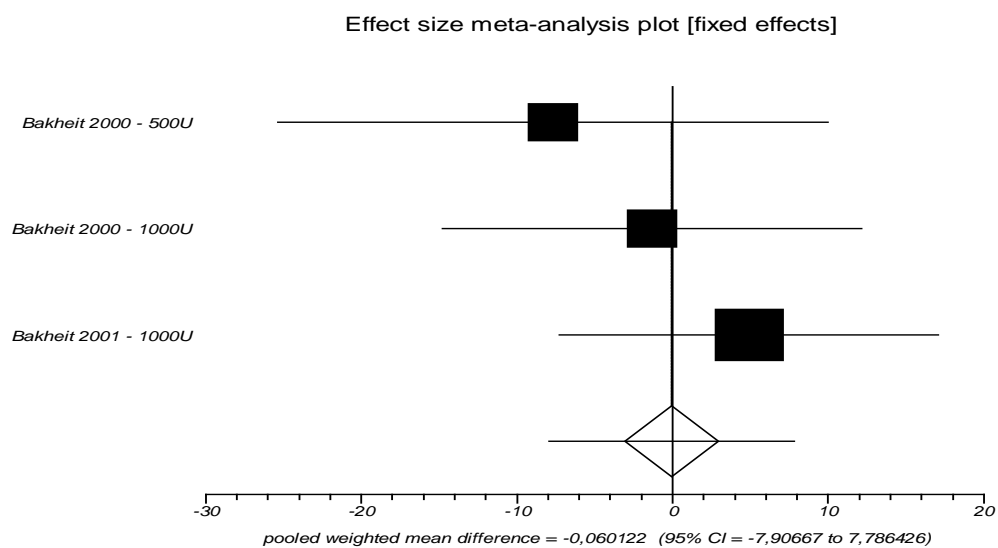
Wykres 51. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana napięcia mięśniowego w skali MAS w 16 tygodniu względem wartości początkowej w grupie mięśni nadgarstka.



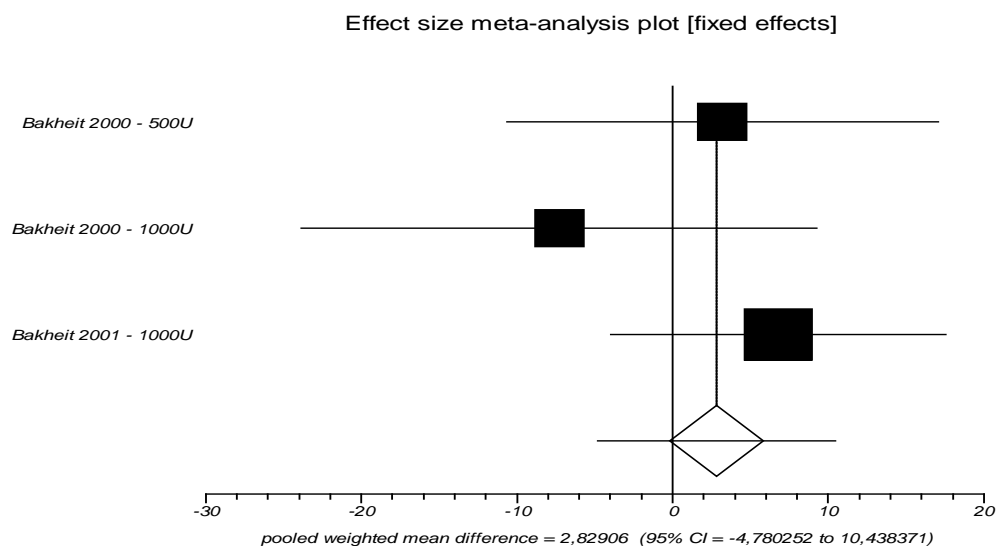
Wykres 52. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana napięcia mięśniowego w skali MAS w 16 tygodniu względem wartości początkowej w grupie mięśni palców.



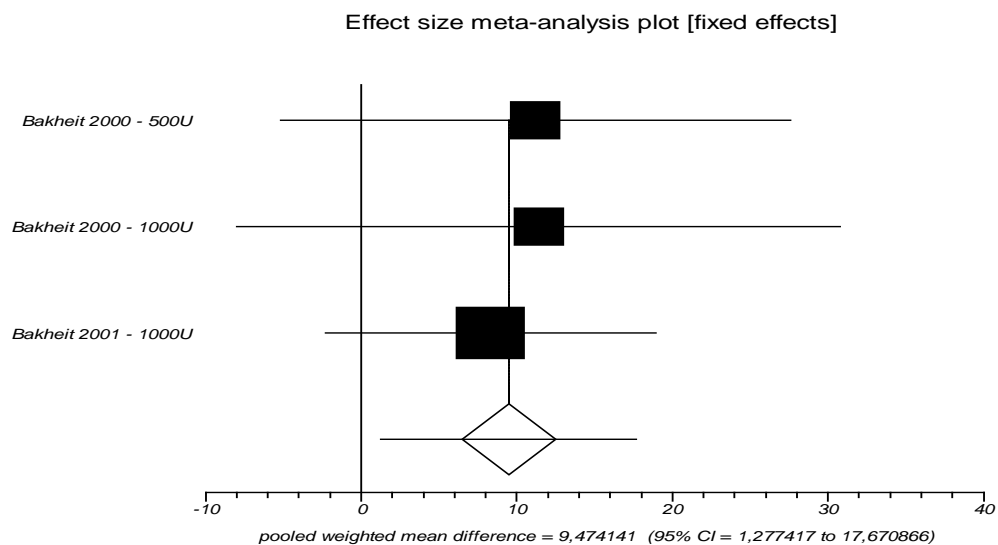
Wykres 53. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana w zakresie ruchu aktywnego (AROM) w 4 tygodniu względem wartości początkowej w grupie mięśni łokcia.



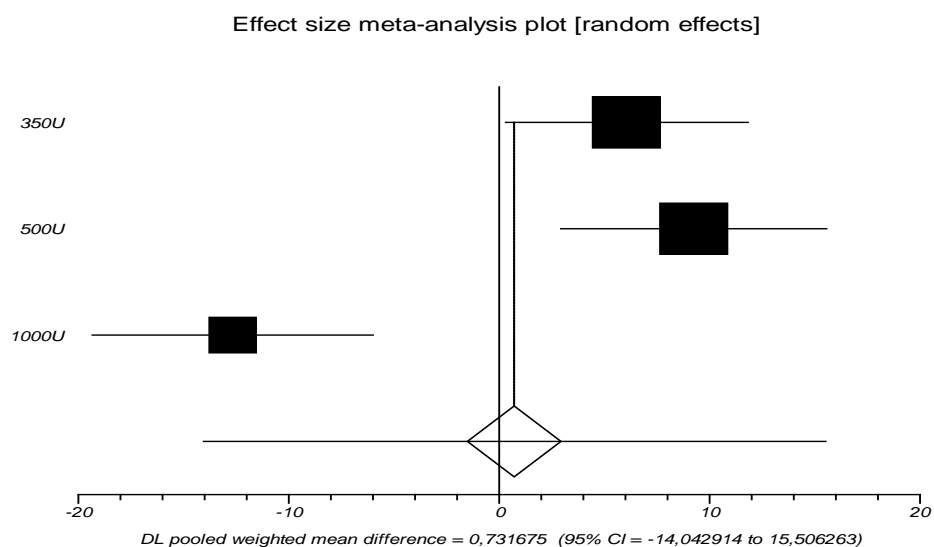
Wykres 54. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana w zakresie ruchu aktywnego (AROM) w 4 tygodniu względem wartości początkowej w grupie mięśni nadgarstka.



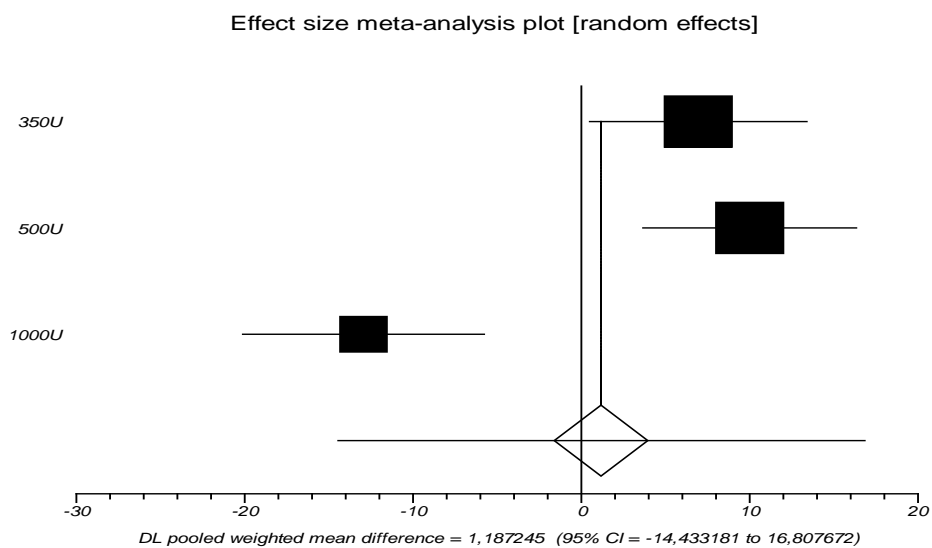
Wykres 55. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana w zakresie ruchu pasywnego (PROM) w 4 tygodniu względem wartości początkowej w grupie mięśni łokcia.



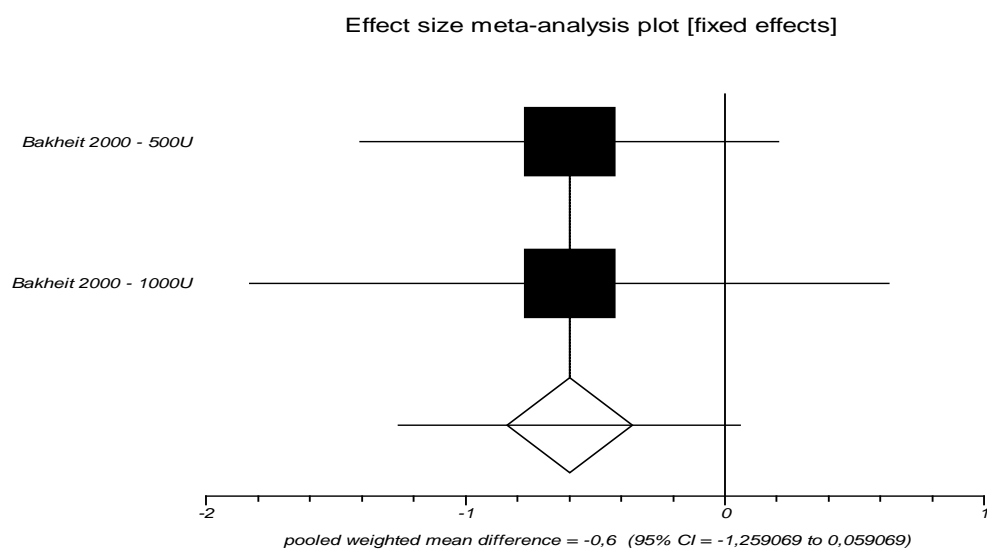
Wykres 56. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – zmiana w zakresie ruchu pasywnego (PROM) w 4 tygodniu względem wartości początkowej w grupie mięśni nadgarstka.



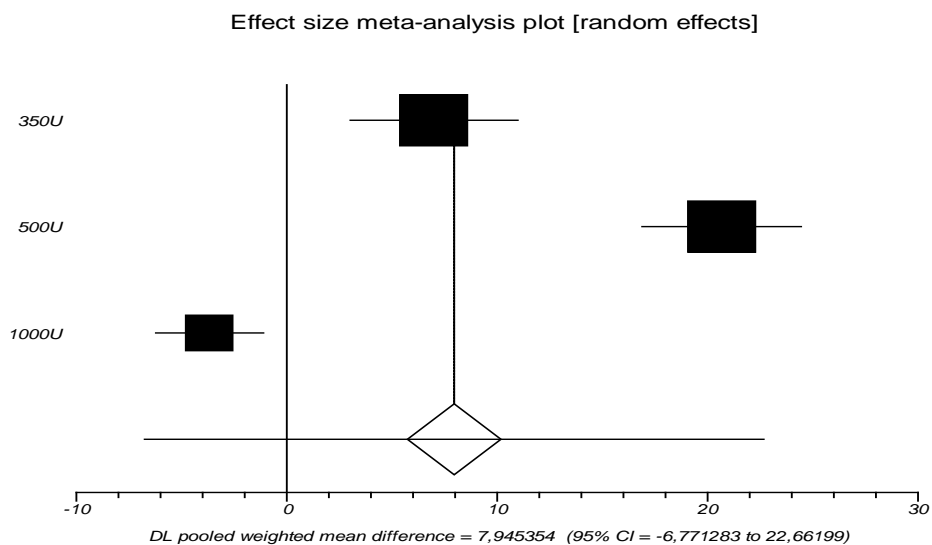
Wykres 57. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana w teście ARAT w 8 tygodniu względem wartości początkowej.



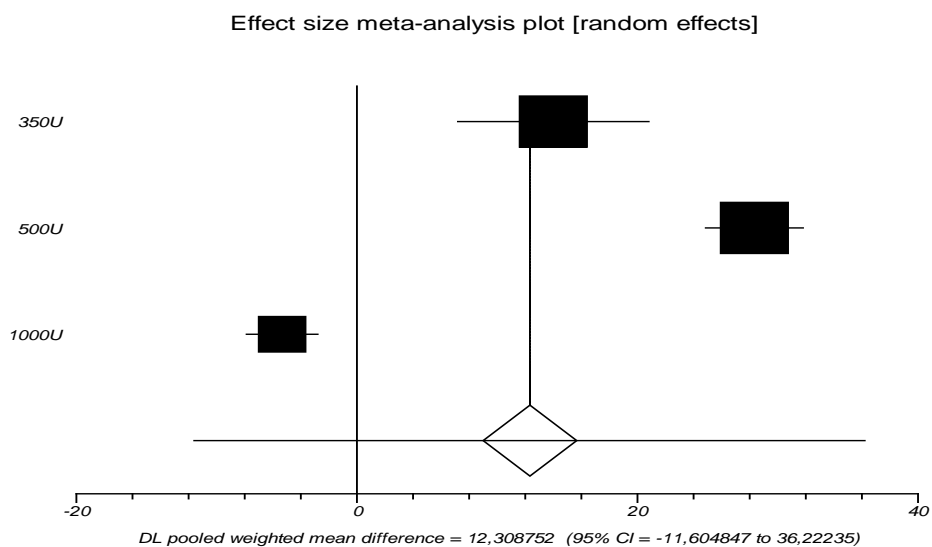
Wykres 58. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana w teście ARAT w 24 tygodniu względem wartości początkowej.



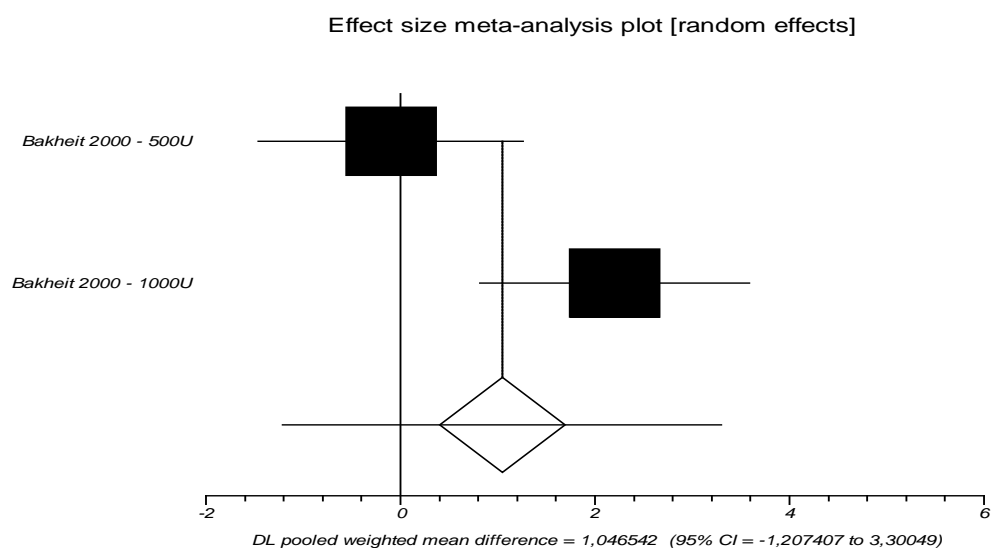
Wykres 59. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana w zakresie wskaźnika Barthel'a w 4 tygodniu względem wartości początkowej.



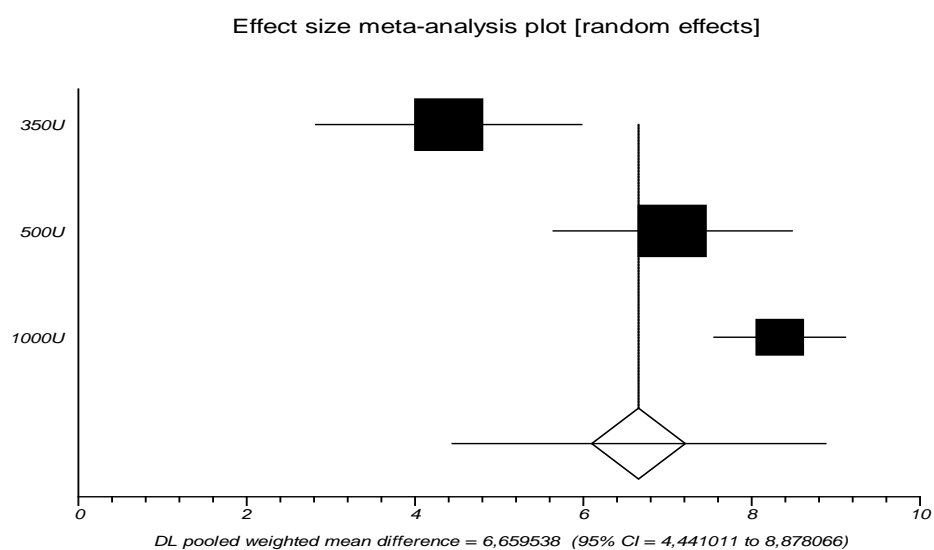
Wykres 60. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana w zakresie wskaźnika Barthel'a w 8 tygodniu względem wartości początkowej.



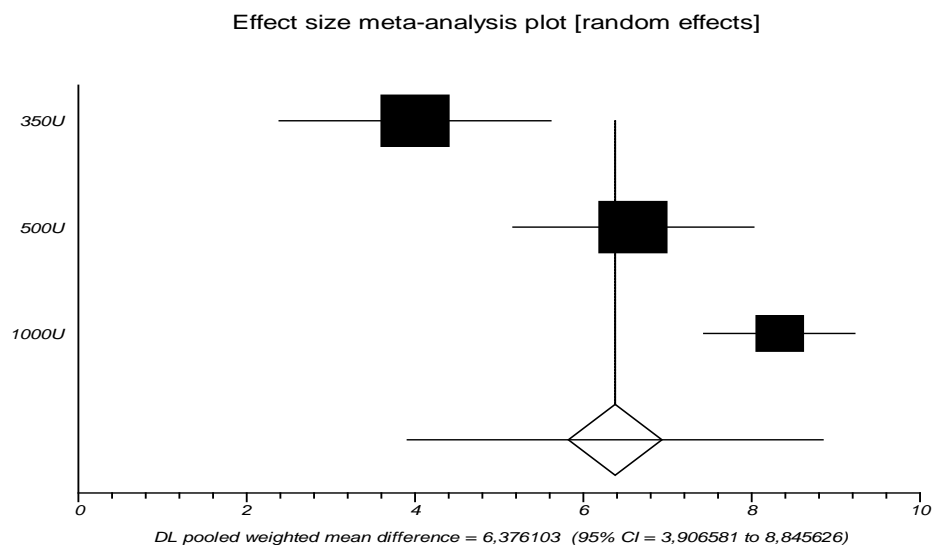
Wykres 61. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana w zakresie wskaźnika Barthel'a w 24 tygodniu względem wartości początkowej.



Wykres 62. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spasty czności kończyny górnej - zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowej w 4-stopniowej skali.



Wykres 63. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spasty czności kończyny górnej - zmiana nasilenia bólu w skali VAS w 8 tygodniu względem wartości początkowej.



Wykres 64. Wynik meta-analizy dotyczącej porównania produktu leczniczego Dysport® vs placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej - zmiana nasilenia bólu w skali VAS w 24 tygodniu względem wartości początkowej.

14.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Uwzględnione badania o niższej wiarygodności [47]-[51] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej [47]-[49] lub opisy przypadków [50], [51]. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

14.11. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 76. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Skale oceniające napięcie mięśniowe	
ang. <i>Ashworth Scale</i> (ASH) - Skala Ashwortha [280]	Skala Ashwortha to skala numeryczna służąca do oceny spastyczności (skala oceny napięcia mięśniowego). Napięcie mięśniowe oceniane jest w 5-stopniowej skali gdzie: 0 - Bez zwiększonego napięcia mięśniowego. 1 - Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia lub wyprostów. 2 - Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością. 3 - Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania. 4 - Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyprostie. Wartość 0 oznacza, że podczas biernego ruchu nie wyczuwa się zwiększonego napięcia mięśniowego, natomiast wartość 4, oznacza, że kończyna jest ustawiona w zgięciu lub wyprostie, a spastyczność osiąga wartość maksymalną.
ang. <i>Modified Ashworth Scale</i> (MAS) - Zmodyfikowana Skala Ashwortha [281]	Zmodyfikowana skala Ashwortha to skala numeryczna służąca do oceny spastyczności (skala oceny napięcia mięśniowego). Napięcie mięśniowe oceniane jest w 6-stopniowej skali gdzie: 0 - Napięcie prawidłowe lub obniżone. 1 - Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	<p>1+ - Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie.</p> <p>2 - Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać.</p> <p>3 - Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania.</p> <p>4 - Dotknięta część sztywna w zgięciu i wyprostie.</p>
ang. Resistance to Passive Movement Scale (REPAS) [282]	Skala do oceny spastyczności, poprzez ocenę stopnia oporności na ruch pasywny. Ocenia 13 pasywnych ruchów kończyny górnej i dolnej po obu stronach ciała. Ocena każdego ruchu odbywa się w skali 5-stopniowej (0-4). Skala od 0 do 104 punktów.
Skale oceniające zakres ruchu	
ang. Active Range of Motion (AROM) [300] ang. Passive Range of Motion (PROM)	Skala służąca ocenie zakresu wykonywanych ruchów. Ocena dotyczy funkcjonalności 6 elementów: <ul style="list-style-type: none"> - Zgięcia kolana. - Zgięcia biodra. - Wyprost biodra. - Odwodzenia biodra. - Rotacji wewnętrznej biodra. - Rotacji zewnętrznej biodra.
Skale oceniające ogólne funkcjonowanie pacjentów/niesprawność pacjentów	
ang. Action Research Arm Test (ARAT) [312]	Skala pozwala na ocenę funkcjonowania kończyny górnej. Ocena dokonywana jest w oparciu o 4 składowe elementy (łącznie 20 zadań). Skala ocenia następujące elementy: chwyt, uścisk, zaciskanie oraz ruch ogółem. Szczegółowy opis skali znajduje się w referencji [312].
ang. Caregiver Burden Scale (CBS) - Skala obciążenia opiekuna [302]	Skala obciążenia opiekuna składa się z 22 pytań zawartych w 5 podskalach: wysiłek ogólny (8 pytań), izolacja społeczna (3 pytania), rozczarowanie (5 pytań), zaangażowanie emocjonalne (3 pytania), otoczenie (3 pytania). Każde pytanie oceniane jest w 4-stopniowej skali. Całkowity wynik stanowi średnią liczbę uzyskanych wszystkich punktów. Im wyższa wartość uzyskanego wyniku tym obciążenie jest większe.
ang. Disability Assessment Scale (DAS) – Skala oceny stopnia niepełnosprawności [301]	Skala służy ocenie stopnia niesprawności pacjenta. Skala ocenia niesprawność pacjenta w odniesieniu do 4 aspektów takich jak: higiena, ból, zdolność ubierania się, oraz położenia kończyny. Każdy element oceniany jest w 3-stopniowej skali: <ol style="list-style-type: none"> 0 - Brak niesprawności. 1 - Lekka niesprawność (zauważalna, ale nieznacznie zakłócająca normalne funkcjonowanie). 2 - Umiarkowana niesprawność (normalne funkcjonowanie wymaga zwiększonego wysiłku i/lub pomocy). 3 - Ciężka niesprawność (normalne funkcjonowanie jest ograniczone).
ang. Functional Independence Measure (FIM) - Funkcjonalna Skala Niezależności [287], [288]	Skala służąca ocenie niezależności wykonywania czynności życia codziennego. Skala składa się z 18 pozycji na 6 poziomach, z czego 13 części dotyczy aspektów fizycznych, a 5 punktów opiera się na skali Barthel'a i dotyczy oceny funkcji poznawczych. Skala obejmuje ocenę 18 funkcji podzielonych na 6 poziomów: <ol style="list-style-type: none"> 1. Obsługa własna: jedzenie, pielęgnacja, kąpanie, ubieranie. 2. Kontrola zwieraczy: obsługa pęcherza, obsługa jelit. 3. Mobilność: łóżko – krzesło-wózek, toaleta, wanna – prysznic. 4. Lokomocja: chód/wózek, schody. 5. Komunikacja: rozumienie, wyrażanie. 6. Poznanie społeczne: integracja społeczna, rozwiązywanie problemów, pamięć. Każdy element oceniany jest w skali 1-7 punktów, gdzie: 1 oznacza całkowitą zależność, a 7 całkowitą niezależność. Możliwa liczba punktów do zdobycia w ramach całej oceny waha się między 18-126 punktów, przy czym wyższe wyniki wskazują na niezależność.
ang. Fugl-Meyer Scale (FMS) - Skala Pomiaru Wydolności Fizycznej po Udarze Mózgu Fugl-Meyer [320]	Test FMS służy do pomiaru wydolności fizycznej po przebytych udarze mózgu. Skala ta ocenia elementy takie jak: <ul style="list-style-type: none"> - Sprawność kończyny górnej (maksymalna liczba punktów do zdobycia w tym obszarze to 66). - Sprawność kończyny dolnej (maksymalna liczba punktów do zdobycia w tym obszarze to 34). - Równowaga (maksymalna liczba punktów do zdobycia w tym obszarze to 14). - Odczuwanie (maksymalna liczba punktów do zdobycia w tym obszarze to 24). - Zakres ruchu (maksymalna liczba punktów do zdobycia w tym obszarze to 44). - Ból (maksymalna liczba punktów do zdobycia w tym obszarze to 44). Maksymalna liczba punktów do zdobycia w tym teście wynosi 226. Szczegółowy opis skali znajduje się w referencji [320].
ang. Rivermead Motor Assessment (RMA) - Pomiar Motoryczności Rivermead [305]	Skala oceny motorycznej składa się z 3 części (1 część: ocena funkcji globalnych, 2 część: ocena kończyny dolnej i tułowia, 3 część: ocena kończyny górnej). Każde pytanie oceniane jest w skali 0 lub 1, gdzie 0 oznacza niemożność wykonania zadania, 1 zadanie wykonane. Pacjent ma 3 próby na wykonanie każdego zadania. Jeżeli badany w części 1 i 3 w pierwszych trzech pytaniach uzyska wynik 0 należy przerwać badanie w tych sekcjach. Szczegółowy opis testu znajduje się w referencji [305].
ang. Modified Motor Assessment Scale (MMAS) [316]	Skala służąca do oceny możliwości odzyskania przez pacjenta mobilności/funkcjonalności po przebytych udarze. Skala ta opiera się na możliwości wykonania przez chorego czynności dnia codziennego. Składa się z 8 pytań ocenianych w skali od 0 do 6 punktów, gdzie 6 oznacza największy problem w wykonaniu określonego zadania. Ocenie podlega wykonanie następujących zadań dotyczących: <ol style="list-style-type: none"> 1. Możliwości przewrócenia się na bok w pozycji leżącej. 2. Przejścia z pozycji leżącej do siedzącej na boku łóżka. 3. Utrzymania równowagi w pozycji siedzącej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	4. Przejścia z pozycji siedzącej do stojącej. 5. Możliwości poruszania się. 6. Funkcjonalności kończyny górnej. 7. Ruchu ręką. 8. Zaawansowanych ruchów ręką.
ang. Klein-Bell Activities of Daily Living Scale [293], [295]	Skala służąca ocenie możliwości wykonywania przez pacjenta czynności dnia codziennego. Może ona być stosowana u pacjentów z lub bez upośledzenia. Skala ta odnosi się do 170 pytań podzielonych na 6 obszarów dotyczących: możliwości samodzielnego ubierania się, mobilności, możliwości kąpieli i dbania o higienę, samodzielnego załatwiania funkcji fizjologicznych, spożywania posiłków oraz wykonania telefonu alarmowego. Każde pytanie oceniane jest w skali 0-1, gdzie 0 oznacza niezdolny a wartość 1 zdolny do wykonania czynności.
ang. Motor Activity Log (MAL) [294]	Wywiad mający na celu ocenę funkcjonalności kończyny górnej dotkniętej niedowładem w wykonywaniu codziennych funkcji. Pacjenci proszeni są o odpowiedź na szereg pytań dotyczących stopnia wykorzystania ich bardziej porażonej kończyny (skala AS) oraz jakości ich ruchu (skala HW) podczas działań funkcjonalnych. Na każde pytanie podaje się odpowiedź w skali od 0 do 5 (co 0.5).
ang. Functional Motor Assessment Scale (FMAS) [307]	Skala służąca ocenie funkcjonalności motorycznej pacjenta. Skala zbudowana jest z 8 części ocenianych według skali 0-6 punktów. Ocenie podlega funkcjonalność motoryczna opierająca się na szeregu testów sprawnościowych dotyczących możliwości: leżenia na wznak i na boku, przejścia z pozycji leżącej do siedzącej na łóżku, trzymania równowagi w pozycji siedzącej, przejścia z pozycji siedzącej do stojącej, poruszania się, funkcjonalności kończyny górnej, funkcjonalności dłoni oraz w zakresie zaawansowanych funkcji dłoni.
ang. Barthel Index – Wskaźnik Barthel'a [286], [316], [319]	Skala powszechnie stosowana do oceny podstawowych czynności życia codziennego. Skala składa się z 10 pytań dotyczących: spożywania posiłków, przemieszczania się, utrzymywania higieny osobistej, korzystania z toalety, mycia- kąpieli całego ciała, poruszania się, ubieranie/rozbieganie się, kontrolowanie zwieracza pęcherza moczowego. Wynik końcowy tego testu wyrażony jest w skali od 0-100 punktów, gdzie 100 świadczy o pełnym stanie zdrowia. Szczegółowy opis skali wraz z punktacją przedstawiony w referencji [286].
ang. Modified Rankin Scale (MRS) [299]	Skala służąca ocenie stopnia niepełnosprawności pacjentów po udarze lub innych neurologicznych przyczynach niepełnosprawności, w czynnościach życia codziennego. Zmodyfikowana skala Rankina obejmuje zakres od 0 do 6, gdzie wartość 6 oznacza zgon: 0 – Brak symptomów. 1 – Brak znacznej niepełnosprawności (pacjent nie wymaga opieki, jest w stanie wykonać wszystkie typowe dla siebie czynności). 2 – Nieznaczna niepełnosprawność (pacjent nie jest w stanie wykonać wszystkich normalnych dla siebie czynności, jednak potrafi zająć się sobą sam) 3 – Umiarkowana niepełnosprawność (pacjent wymaga opieki jednak jest w stanie poruszać się samodzielnie). 4 – Umiarkowanie ciężka niepełnosprawność (pacjenta nie jest w stanie poruszać się samodzielnie oraz nie jest w stanie doglądać własnego ciała bez pomocy innych). 5 – Bardzo ciężka niepełnosprawność (pacjent wymaga stałej opieki pielęgniarskiej). 6 – Zgon.
ang. Wolf Motor Function Test (WMFT) - Czynnościowy test motoryczny Wolfa [313]	Czynnościowy test motoryczny Wolfa zbudowany jest z 15 elementów. Pierwsze 6 dotyczy ruchomości segmentowej stawów natomiast punkty 7-15 dotyczą integralnej funkcjonalności. Szczegółowy opis skali znajduje się w referencji [313].
ang. Frenchay Arm Test (FAT) – Skala umożliwiająca ocenę funkcji kończyny górnej [296], [297]	Skala służąca ocenie sprawności funkcjonalnej kończyny górnej. Skala składa się z 5 części, każda część punktowana jest w zakresie 0-1. Test ten pozwala ocenić proste czynności i zdolności manipulacyjne jak: otwarcie słoika, uczesanie się, chwytanie przedmiotów o różnej wielkości.
ang. Medical Research Council (MRC) - Skala funkcji mięśni według Światowej Federacji Towarzystw Chirurgii Ręki [291]	Skala stosowana w ocenie funkcjonowania układu mięśniowego. Skala składa się z 5 punktów: 0 punktów – brak skurczu mięśnia. 1 punkt – drgnięcie lub ślad ruchu. 2 punkty – czynny ruch przy wyeliminowaniu działania grawitacji. 3 punkty – czynny ruch przeciwko sile grawitacji. 4 punkty – czynny ruch przeciwko sile grawitacji i oporowi. 5 punktów – prawidłowa siła mięśni.
ang. Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36/ MOS-36¹) - Krótki 36-punktowy przegląd zdrowia [289], [290], [318]	Skala mierząca ogólny stan zdrowia składa się z 3 części na 8 poziomach (36 pytań). 1. Stan funkcjonalny: - Czynność fizyczna. - Czynność społeczna. - Ograniczenia związane z zaburzeniami zdrowia fizycznego. - Ograniczenia związane z zaburzeniami zdrowia emocjonalnego. 2. Samopoczucie: - Zdrowie psychiczne. - Energia i zmęczenie. - Ból. 3. Ogólna ocena stanu zdrowia: - Ogólne postrzeganie zdrowia.

¹ Zgodnie z informacją zawartą na stronie http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.html skróty SF-36 i MOS-36 odnoszą się do tej samej skali (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey).

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	Łącznie liczba punktów może wahać się między 0 a 100 punktów.
Skale oceniające nasilenie bólu	
ang. <i>Visual Analogue Scale (VAS)</i> - Wizualna skala analogowa [314]	Skala pozwalająca na ocenę bólu. Jest to graficzna skala, na której chory ocenia natężenie bólu w przedziale od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 ból najsilniejszy. Wyższy wynik oznacza silniejszy ból. Skala ta umożliwia precyzyjną ocenę stopnia nasilenia dolegliwości bólowych.
ang. <i>McGill Pain Questionnaire Short Form - Kwestionariusz bólowy McGilla wersja skrócona</i> [298]	Skala służąca do oceny bólu. Zbudowana jest z 3 części, które dotyczą oceny bólu w zakresie: odczuwanego bólu podczas ostatniego tygodnia oraz nasilenia obecnie odczuwanego bólu. Część I składa się z 15 pytań oceniających ból podczas ostatniego tygodnia według skali: brak, łagodny, umiarkowany, silny. Część II ocenia ból podczas ostatniego tygodnia w skali od 0-10 punktów natomiast część III ocenia obecne nasilenie bólu w zakresie: brak, łagodny, umiarkowany, silny, bardzo silny oraz nie do wytrzymania. Szczegółowa skala znajduje się w referencji [298].
Skale oceniające jakość życia	
ang. <i>EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D)</i> - Kwestionariusz EuroQol, narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia [296], [304]	Kwestionariusz EuroQol, narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia. Czas wykonania niniejszego kwestionariusza zajmuje około 3-5 minut. Kwestionariusz składa się z 5 pytań dotyczących poruszania się, samoobsługi czynności dnia codziennego, bólu, depresji. Ponadto kwestionariusz ten zawiera numeryczną skalę do oceny subiektywnego poczucia zdrowia i choroby pacjenta w zakresie od 0 do 100 punktów. Wartości wyższe oznaczają lepsze poczucie zdrowia.
ang. <i>Assessment of Quality of Life (AQoL)</i> [303]	Klasyfikacja pozwalająca dokonać oceny jakości życia pacjentów. Kwestionariusz AQoL obejmuje pomiar pięciu wymiarów dotyczących: choroby, niezależności życiowej, relacji społecznych, fizycznych, psychicznych (samopoczucia). Cały kwestionariusz oparty jest na 15 zamkniętych pytaniach. Odpowiednio część dotycząca choroby obejmuje 3 pytania, część związana z niezależnością życiową 3 pytania, część dotycząca relacji społecznych 3 pytania, zdrowie fizyczne – 3 pytania oraz ostaną część dotycząca samopoczucia psychicznego 3 pytania. Szczegółowy opis kwestionariusza znajduje się w referencji [303].
ang. <i>Rand 36-Item Health Survey 1.0 - Skala oceny jakości życia</i> [289], [290]	Skala pozwalająca dokonać oceny jakości życia w zakresie: - funkcjonalności fizycznej, - odczuwanego bólu - ograniczeń związanych z pełnionymi rolami (dotyczących zdrowia fizycznego) - ograniczeń związanych z pełnionymi rolami (dotyczących zdrowia psychicznego i emocjonalnego) - samopoczucia - funkcjonowania społecznego - siły/energii/zmęczenia - ogólnego postrzegania zdrowia Szczegółowa skala wraz z kwestionariuszem znajduje się w referencji [289].
ang. <i>Beck Depression Inventory - Skala depresji Becka</i> [292]	Skala oceny depresji składa się z 21 punktów ocenianych według intensywności występującego zjawiska w skali od 0 do 3. Interpretacja skali: 0-11 punktów – brak depresji. 12-26 punktów – łagodna postać depresji. 27-49 punktów – umiarkowanie ciężka postać depresji. 50-63 – bardzo ciężka postać depresji.
ang. <i>National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</i> - Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia [306]	Skala pozwalająca na ilościową oraz systematyczną ocenę nasilenia deficytu neurologicznego w oparciu o badanie składające się z 15 elementów. Pozwala ona na porównanie zamian stanu pacjenta w czasie. Skala ta pozwala na ocenę: stanu przytomności (ocena ilościowa, odpowiedź na pytania, wykonywanie poleceń), zaburzeń skojarzonego spojrzenia, pola widzenia, niedowładu nerwu twarzonego, siły mięśniowej kończyn, obecności ataksji, zaburzeń czucia, występowania afazji, dyzartrii i reakcji na bodźce zewnętrzne. Szczegółowy opis skali znajduje się w referencji [306].
ang. <i>Stroke Impact Scale (SIS) - Ocena jakości życia po udarze</i> [283], [284]	Skala składa się z 59 pytań uszeregowanych w 8 grup. Każda grupa pytań oceniana jest osobno, skala punktów waha się między 0-100. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Ocena jakości życia po udarze obejmuje ocenę w zakresie: siły, funkcjonalności ręki, zdolności przemieszczania się, samodzielności w czynnościach życia codziennego, stanu emocjonalnego, pamięci, zdolności porozumiewania się i uczestnictwa w życiu społecznym.
Skala oceny efektów terapii	
ang. <i>Clinical Global Impression (CGI)</i> – Skala oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie [308]	Skala składa się z 3 głównych części: I. Nasilenie choroby (skala oceniania od 0 do 7 punktów): 0 – Nie oceniano. 1 – Normalne, wcale nie chory. 2 – Granica choroby. 3 – Raczej chory. 4 – Umiarkowanie chory. 5 – Wyraźnie chory. 6 – Ciężko chory. 7 – Bardzo poważnie chory. II. Ogólna poprawa (skala oceniania od 0 do 7 punktów): 0 – Nie oceniano. 1 – Bardzo duża poprawa. 2 – Duża poprawa. 3 – Minimalna poprawa.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis				
	4 – Bez zmian. 5 – Minimalne pogorszenie. 6 – Duże pogorszenie. 7 – Bardzo duże pogorszenie. III. Wskaźnik skuteczności (ocena efektu terapeutycznego i działań niepożądanych, w zakresie 0-16 punktów wg wzoru):				
	Efekt/działanie niepożądane	Brak	Nieznacząco zakłócające efekt terapeutyczny	Znacząco zakłócające efekt terapeutyczny	Przewyższają efekt terapeutyczny
	Wyraźny	1	2	3	4
	Umiarkowany	5	6	7	8
	Minimalny	9	10	11	12
	Bez zmian, pogorszenie	13	14	15	16
	Skala zbudowana jest w oparciu o ocenę w zakresie od 1-7 punktów, gdzie wynik 7-punktowy odpowiada najcięższej ocenie choroby.				
ang. <i>Goal Attainment Scaling (GAS)</i> - Skala do oceny realizacji celów terapii [309], [310]	Skala GAS służy ocenie realizacji celów zastosowanej terapii. Skala składa się z 5 punktów: -2 – Wynik znacznie niższy niż oczekiwany. -1 – Wynik minimalnie mniejszy niż oczekiwany. 0 – Wynik oczekiwany. +1 – Wynik minimalnie większy niż oczekiwany. +2 – Wynik znacznie większy niż oczekiwany. Dokładny sposób obliczania wyniku końcowego jest przedstawiony w referencji [310].				
ang. <i>Global Assessment of Treatment Response (GATR)</i> [317]	Skala służąca całościowej ocenie odpowiedzi na leczenie. -4 – Bardzo wyraźne pogorszenie. -3 – Wyraźne pogorszenie. -2 – Umiarkowane pogorszenie. -1 – Łagodne pogorszenie. 0 – Brak zmian. +1 – Łagodna poprawa. +2 – Umiarkowana poprawa. +3 – Wyraźna poprawa. +4 – Bardzo wyraźna poprawa.				
ang. <i>Global Assessment of Benefit (GAB)</i>	Nie zidentyfikowano.				
ang. <i>Global Assessment of Spasticity Scale (GASS)</i>	Nie zidentyfikowano.				
Inne					
ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) - Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych</i> [311]	Słownik terminów medycznych, stosowany w celu klasyfikacji informacji dotyczących działań niepożądanych. Pozwala na odpowiednie kodowanie działań niepożądanych i przypisanie ich do odpowiedniej kategorii. Słownik MedDRA jest międzynarodowym standardowym słownikiem terminów stosowanych podczas zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa w czasie rejestracji leków.				

14.12. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 77. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], dotyczącego zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.

Badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]		
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją		
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI]
Skuteczność kliniczna		
Redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali	Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie nadgarstka (zginacze nadgarstka)	RB=1,85 [1,32; 2,60]; p < 0,05

	Grupa mięśni odpowiadająca za zaciśnięcie pięści (zginacze palców)	RB=1,90 [1,35; 2,67]; p<0,05
	Grupa mięśni odpowiadająca za zagięcie kciuka (zginacze kciuka)	RB=2,25 [1,21; 4,18]; p<0,05
	Grupa mięśni odpowiadająca za zgięcie łokcia (zginacze łokcia)	RB=1,65 [1,11; 2,44]; p<0,05
	Grupa mięśni odpowiadająca za pronację przedramienia (nawracacze przedramienia)	RB=1,72 [0,98; 3,00]; p>0,05
Redukcja stopnia niesprawności pacjentów o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali DAS w założonym celu terapeutycznym (tydzień 4)		RB=2,12 [1,28; 3,50]; p<0,05
Zmniejszenie stopnia obciążenia opiekunów względem wartości początkowej, oceniane w skali CBS (tydzień 4)	Mycie dłoni spastycznej kończyny górnej	RB=2,05 [1,01; 4,24]; p<0,05
	Obcinanie paznokci spastycznej kończyny górnej	RB=1,46 [0,76; 2,81]; p>0,05
	Mycie dołu pachowego spastycznej kończyny górnej	RB=1,80 [0,82; 3,97]; p>0,05
	Wkładanie spastycznej kończyny górnej do rękawa	RB=1,71 [0,92; 3,24]; p>0,05
	Nakładanie szyny na spastyczną kończynę górną	RB=3,08 [0,74; 13,09]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem) [1]		RR=1,08 [0,64; 1,82]; p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem) [5]		RR=0,68 [0,12; 3,98]; p>0,05
Poważne działania niepożądane (ogółem) [2]		RR=4,11 [0,47; 35,90]; p>0,05

Tabela 78. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania pośredniego zastosowania produktu leczniczego Xeomin® vs Botox®, dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej: badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Kaji i wsp. 2010 [29] oraz Wolf i wsp. 2012 [31].

Badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]		
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją		
Badanie Simpson i wsp. 1996 [20]-[21]		
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: nie podano metody randomizacji, brak podania szczegółowych informacji dotyczących maskowania, niska liczebność populacji		
Badanie Brashear i wsp. 2002 [22]-[23]		
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: nie podano metody randomizacji		
Badanie Childers i wsp. 2004 [24]-[25]		
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: brak		
Badanie Kaji i wsp. 2010 [29]		
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową		
Badanie Wolf i wsp. 2012 [31]		
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: nie podano metody randomizacji, niska liczebność populacji		
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI]
Skuteczność kliniczna (Xeomin® vs Botox®)		
Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Simpson i wsp. 1996 [20]-[21], Brashear i wsp. 2002 [22]-[23]		
Ocena wiarygodności przeprowadzonego porównania - średnia		
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha – zginacze	2 tygodnie	RB=1,02 [0,48; 2,15]; p>0,05

	4 tygodnie	RB=0,53 [0,23; 1,21]; p>0,05
	6-8 tygodni	RB=0,98 [0,60; 1,61]; p>0,05
	10-12 tygodni	RB=0,69 [0,37; 1,28]; p>0,05
	16-20 tygodni	RB=3,29 [1,08; 10,02]; p<0,05
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha – zginacze palców	6-8 tygodni	RB=0,55 [0,31; 0,99]; p<0,05
	12 tygodni	RB=0,30 [0,12; 0,74]; p<0,05
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha – zginacze kciuka	6-8 tygodni	RB=0,41 [0,20; 0,83]; p<0,05
	12 tygodni	RB=0,37 [0,12; 1,09]; p>0,05
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha – zginacze łokcia	2 tygodnie	RB=0,59 [0,24; 1,44]; p>0,05
	4 tygodnie	RB=0,64 [0,31; 1,29]; p>0,05
	6-8 tygodni	RB=0,96 [0,52; 1,76]; p>0,05
	10-12 tygodni	RB=0,73 [0,32; 1,64]; p>0,05
	16-20 tygodni	RB=2,16 [0,92; 5,07]; p>0,05
Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności (poprawą) względem wartości początkowej, ocenianą w skali DAS w założonym celu terapeutycznym	6-8 tygodni	RB=0,93 [0,47; 1,82]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa (Xeomin® vs Botox®) Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Brashear i wsp. 2002 [22]-[23], Childers i wsp. 2004 [24]-[25], Kaji i wsp. 2010 [29] oraz Wolf i wsp. 2012 [31]		
Ocena wiarygodności przeprowadzonego porównania - średnia		
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem)		RR=1,00 [0,57; 1,77]; p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)		RR=0,57 [0,07; 4,81]; p>0,05
Poważne działania niepożądane (ogółem)		RR=2,16 [0,20; 23,34]; p>0,05

Tabela 79. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania pośredniego zastosowania produktu leczniczego Xeomin® vs Dysport®, dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w porównaniu do placebo w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej: badania Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36]; Kong i wsp. 2007 [38]; McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45] oraz Rosales i wsp. 2012 [46].

Badanie Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją	
Bakheit i wsp. 2000 [32]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: nie podano metody randomizacji	
Bakheit i wsp. 2001 [33]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową	
Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: nie podano metody randomizacji	
Kong i wsp. 2007 [38]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową, niska liczebność populacji	
McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A

Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u
przegląd systematyczny badań

Ograniczenia metodyki: brak	
Suputtitada i wsp. 2005 [44]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: nie podano metody maskowania	
Yelnik i wsp. 2007 [45]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: niska liczebność populacji, nie podano metody maskowania	
Rosales i wsp. 2012 [46]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloosrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI]
Profil bezpieczeństwa (Xeomin® vs Dysport®)	
Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9] vs Bakheit i wsp. 2000 [32]; Bakheit i wsp. 2001 [33]; Bhakta i wsp. 2000 [34]-[35], 2008 [36]; Kong i wsp. 2007 [38]; McCrory i wsp. 2009 [40]-[43]; Suputtitada i wsp. 2005 [44]; Yelnik i wsp. 2007 [45] oraz Rosales i wsp. 2012 [46]	
Ocena wiarygodności przeprowadzonego porównania - średnia	
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem)	RR=0,95 [0,55; 1,64]; p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)	RR=0,68 [0,09; 5,42]; p>0,05
Poważne działania niepożądane (ogółem)	RR=2,86 [0,30; 27,45]; p>0,05

Tabela 80. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Hesse i wsp. 2012 [13]-[14], dotyczącego zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w porównaniu do braku interwencji w leczeniu pacjentów po udarze, z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców.

Badanie Hesse i wsp. 2012 [13]-[14]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, pojedynczo zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: średnia reprezentatywność włączonej, niska liczebność populacji	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI]
Skuteczność kliniczna	
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni palców (4 tydzień)	MD=-1,50 [-2,06; -0,94]; p <0,05
Ocena spastyczności dokonywana przez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny przeprowadzana w skali REPAS (4 tydzień)	MD=-7,40 [-10,90; -3,90]; p<0,05
Ocena funkcji kończyny górnej przeprowadzana w skali Fugl-Meyer (4 tydzień)	MD=0,10 [-3,78; 3,98]; p>0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzana w skali DAS (4 tydzień)	MD=-3,40 [-6,01; -0,79]; p<0,05

Tabela 81. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego Barnes i wsp. 2010 [15]-[19], dotyczącego zastosowania toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Xeomin®) w różnych rozcieńczeniach w leczeniu pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii.

Barnes i wsp. 2010 [15]-[19]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloosrodkowe, pojedynczo zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI]
Skuteczność kliniczna	

Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w założonym celu terapeutycznym (populacja FAS, 4 tydzień)		RB=1,22 [0,95; 1,57]; p>0,05
Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali Ashwortha (populacja FAS, 4 tydzień)	Zginacze nadgarstka	RR=1,10 [0,93; 1,32]; p>0,05
	Zginacze palców	RR=1,23 [0,99; 1,56]; p>0,05
	Zginacze kciuka	RR=1,40 [1,03; 2,01]; p<0,05
	Zginacze łokcia	RR=1,02 [0,79; 1,30]; p>0,05
	Nawracacze przedramienia	RR=1,17 [0,89; 1,56]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Działania niepożądane mające związek z zastosowanym leczeniem (ogółem)		RR=0,80 [0,34; 1,89]; p>0,05
Poważne działania niepożądane (ogółem)		RR=1,00 [0,35; 2,85]; p>0,05
Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem)		RR=0,88 [0,47; 1,65]; p>0,05

14.13. TABELLE POMOCNICZE

W tabeli poniżej przedstawiono niepublikowane dane, pochodzące z próby klinicznej Karnovsky i wsp. 2009 [1]-[9], udostępnione przez Zamawiającego opracowanie [6] oraz przedstawione na stronie rejestru badań klinicznych [2], dotyczące oceny siły mięśniowej w skali Ashwortha, w poszczególnych grupach leczonych mięśni przed rozpoczęciem badania (tydzień 0) wraz ze zmianą oceny siły mięśniowej w skali Ashwortha, w poszczególnych grupach leczonych mięśni w 2, 4, 8, 12 i 20 tygodniu od iniekcji. Poniższe wyniki zostały wykorzystane w części ekonomicznej niniejszego opracowania.

Tabela 82. Początkowa ocena siły mięśniowej w skali Ashwortha, pacjentów uczestniczących w badaniu dotyczącym porównania produktu leczniczego toksyny botulinowej typu A (Xeomin®) względem placebo, w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej [2], [6].

Grupa mięśni	Podawana substancja	Liczebność grupy	Ocena siły mięśniowej w 5-punktowej skali Ashwortha – odsetek pacjentów						
			0	1	2	3	4		
Wartość początkowa									
Zginacze nadgarstka	Xeomin®	73	0	0	27	40	6		
	placebo	73	0	0	33	36	4		
Zginacze łokcia	Xeomin®	54	0	0	21	28	5		
	placebo	55	0	0	26	25	4		
Zginacze palców	Xeomin®	73	0	0	19	44	10		
	placebo	75	0	0	30	37	8		
Zginacze kciuka	Xeomin®	26	0	3	15	8	0		
	placebo	31	0	2	18	11	0		
Nawracacze przedramienia	Xeomin®	35	0	1	20	12	2		
	placebo	38	0	3	19	15	1		
Grupa mięśni	Podawana substancja	Liczebność grupy	Zmiana oceny siły mięśniowej w 5-punktowej skali Ashwortha – odsetek pacjentów						
			2	1	0	-1	-2	-3	-4
Tydzień 2 od iniekcji									
Zginacze nadgarstka	Xeomin®	73	0	1	27	33	11	1	0
	placebo	73	0	0	51	20	2	0	0



Zginacze łokcia	Xeomin®	54	0	0	22	27	5	0	0
	placebo	55	0	1	39	15	0	0	0
Zginacze palców	Xeomin®	73	0	2	21	38	8	4	0
	placebo	75	0	3	50	20	2	0	0
Zginacze kciuka	Xeomin®	26	0	0	10	13	3	0	0
	placebo	31	0	1	22	7	1	0	0
Nawracacze przedramienia	Xeomin®	35	0	1	18	13	3	0	0
	placebo	38	0	1	27	10	0	0	0
Tydzień 4 od iniekcji									
Zginacze nadgarstka	Xeomin®	73	0	1	22	36	13	1	0
	placebo	72	0	3	41	25	3	0	0
Zginacze łokcia	Xeomin®	54	0	0	20	29	5	0	0
	placebo	55	0	2	32	20	1	0	0
Zginacze palców	Xeomin®	73	0	1	22	30	15	5	0
	placebo	74	0	3	44	22	5	0	0
Zginacze kciuka	Xeomin®	26	0	0	9	11	6	0	0
	placebo	30	0	1	18	9	2	0	0
Nawracacze przedramienia	Xeomin®	35	0	0	16	16	2	1	0
	placebo	37	0	1	24	12	0	0	0

Tydzień 8 od iniekcji									
Zginacze nadgarstka	Xeomin®	73	0	2	21	35	13	1	0
	placebo	73	0	3	47	18	4	0	0
Zginacze łokcia	Xeomin®	54	0	0	26	20	6	1	0
	placebo	55	0	2	31	20	2	0	0
Zginacze palców	Xeomin®	73	0	1	27	24	18	2	0
	placebo	75	0	4	43	24	3	0	0
Zginacze kciuka	Xeomin®	26	0	1	11	8	6	0	0
	placebo	31	1	0	15	12	2	0	0
Nawracacze przedramienia	Xeomin®	35	0	1	16	15	2	1	0
	placebo	38	0	1	25	11	0	0	0
Tydzień 12 od iniekcji									
Zginacze nadgarstka	Xeomin®	73	0	2	38	21	9	1	0
	placebo	73	0	6	47	16	2	0	0
Zginacze łokcia	Xeomin®	54	0	0	31	18	5	0	0
	placebo	55	0	2	36	16	0	0	0
Zginacze palców	Xeomin®	73	0	3	33	24	9	2	0
	placebo	75	0	5	45	21	2	0	0
Zginacze kciuka	Xeomin®	26	0	0	11	10	4	0	0
	placebo	31	1	4	14	8	1	1	0



Nawracacze przedramienia	Xeomin®	35	0	1	21	10	2	0	0
	placebo	38	0	5	20	11	0	0	0
Do 20 tygodnia od iniekcji									
Zginacze nadgarstka	Xeomin®	73	0	4	39	27	2	0	0
	placebo	73	0	7	50	14	0	0	0
Zginacze łokcia	Xeomin®	54	0	1	32	19	2	0	0
	placebo	55	0	3	37	14	0	0	0
Zginacze palców	Xeomin®	73	0	5	39	26	2	0	0
	placebo	75	0	5	51	16	1	2	0
Zginacze kciuka	Xeomin®	26	0	1	13	9	2	0	0
	placebo	31	1	4	14	9	0	1	0
Nawracacze przedramienia	Xeomin®	35	0	2	22	9	1	0	0
	placebo	38	0	6	21	8	1	0	0

Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u
przegląd systematyczny badań

Tabela 83. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny		Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 84. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 85. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędów reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Tabela 86. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 87. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 88. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: dr n. med. Joanna Kryst, mgr Alicja Mikrut.

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.