



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego**

Xeomin (toksyna botulinowa typu A)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu
z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-13/2014

Data ukończenia: 12 czerwca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merz Pharmaceuticals GmbH

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKL – analiza kliniczna wnioskodawcy
ARAT (ang. *Action Research Arm Test*) – skala oceniająca funkcjonalność zadaniową
AROM (ang. *Active Range of Motion*) – narzędzie do oceny zakresu ruchów aktywnych
ASH (ang. *Ashworth Scale*) – Skala Ashworth’a
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BI (ang. *Barthel Index*) – indeks/wskaźnik Barthel’a
BIA (ang. *Budget Impact Analysis*) – analiza wpływu na budżet
BSC (ang. *Best Supportive Care*) – najlepsze leczenie podtrzymujące
BTX-A – toksyna botulinowa typu A
CBS (ang. *Carer Burden Scale*) – narzędzie oceny obciążenia opiekunów
CGI (ang. *Clinical Global Impression*) – skala ogólnego wrażenia klinicznego
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI (ang. *Confidence Interval*) – przedział ufności
DAS (ang. *Disability Assessment Scale*) – skala służąca do oceny funkcjonalnej niepełnosprawności kończyny górnej u pacjentów po udarze
EAN - (ang. *European Article Number*) – Europejski Kod Towarowy
EMA (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków
EMG – elektromiografia
FDA (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja Żywności i Leków
Fugl-Meyer (ang. *Fugl-Meyer Scale*) - skala Pomiaru Wydolności Fizycznej po Udarze Mózgu Fugl-Meyer
GUS – Główny Urząd Statystyczny
HR (ang. *Hazard Ratio*) – hazard względny
HTA (ang. *Health Technology Assessment*) – ocena technologii medycznych
ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
KK – Konsultant Krajowy
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW – Konsultant Wojewódzki
LD50 (ang. *Median Lethal Dose*) - średnia dawka śmiertelna
MAL (ang. *Motor Activity Log*) – narzędzie do oceny jakości poruszania się
MAS (ang. *Modified Ashworth Scale*) – Zmodyfikowana Skala Ashworth’a
MD (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MRC (ang. *Medical Research Council Scale*) – skala MRC
MZ – Ministerstwo Zdrowia
n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N – liczebność grupy
NDT (ang. *NeuroDevelopmental Treatment*) - metoda neurorozwojowa
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - oczekiwana liczba osób, u których zastosowanie ocenianej interwencji zamiast komparatora spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym horyzoncie czasowym
NNT (ang. *Number Needed to Treat*) – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
p – współczynnik istotności statystycznej
PDS (ang. *Patient Disability Scale*) – skala oceny niepełnosprawności pacjenta
Peto OR (ang. *Peto Odds Ratio*) – iloraz szans obliczany metoda Peto
PLC – placebo
PNF (ang. *Proprioceptive Neuromuscular Facilitation*) – torowanie nerwowo-mięśniowe
PROM (ang. *Passive Range of Motion*) – narzędzie do oceny zakresu ruchów pasywnych
RB (ang. *Relative Benefit*) – korzyść względna
RCT (ang. *Randomized Controlled Trial*) – randomizowane badanie kliniczne
REPAS (ang. *Resistance to Passive Movement Scale*) – skala oceny oporu na ruch bierny
RK – Rada Konsultacyjna
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP - Rada Przejrzystości

RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS (ang. *Risk-Sharing Scheme*) – instrument dzielenia ryzyka

SD (ang. *Standard Deviation*) – odchylenie standardowe

SIS (ang. *Stroke Impact Scale*) – narzędzie oceny jakości życia

SMD (ang. *Standardized Mean Difference*) - standaryzowana średnia różnic

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VAS (ang. *Visual Analog Scale*) – skala oceny bólu

WMD (ang. *Weighted Mean Difference*) – średnia ważona różnic

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	23
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	32
3.2. Przeglądy systematyczne	33
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	34
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	34
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	35
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	45
3.3.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
3.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	57
4. Ocena analizy ekonomicznej	59
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	59
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	60
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	65
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	65
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	65
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	68
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	69
5. Ocena analizy wpływu na budżet	69
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	72

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	72
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	77
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	77
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	77
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	80
9.1. Rekomendacje kliniczne	80
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	82
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	84
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	85
11. Opinie ekspertów.....	86
12. Kluczowe informacje i wnioski	90
13. Źródła.....	101
14. Załączniki	105

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-15149-317/BRB/14
(15.04.2014 r.)

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Xeomin (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej do białek kompleksujących, fiolka, kod EAN: 5909990643950

Wnioskowane wskazanie:

program lekowy „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)”

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100,
D-60318 Frankfurt/Main
Niemcy

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100,
D-60318 Frankfurt/Main
Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Allergan – Botox, Vistabel,
2. Ipsen Limited – Dysport, Azzalure,
3. Merz Pharmaceuticals GmbH – Bocouture

Źródło:

<http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (dostęp: 14.05.2014 r.)

http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf (dostęp: 14.05.2014 r.)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Botox – Allergan,
2. Dysport – Ipsen Limited

Źródło:

<http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (dostęp: 14.05.2014 r.)

http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf (dostęp: 14.05.2014 r.)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 kwietnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-15149-317/BRB/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej do białek kompleksujących, fiołka, kod EAN: 5909990643950 w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69)”.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych, Analiza kliniczna, Centrum HTA, Kraków, listopad-grudzień 2013,
- [REDAKTOWANE] Zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych, Analiza problemu decyzyjnego, Centrum HTA, Kraków, listopad-grudzień 2013,
- [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; IncobotulinumtoxinA) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w warunkach polskich, Analiza ekonomiczna, Centrum HTA, Kraków, grudzień 2013,
- [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; IncobotulinumtoxinA) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA, Kraków, grudzień 2013,
- [REDAKTOWANE] Stosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; IncobotulinumtoxinA) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w warunkach polskich, Analiza racjonalizacyjna, Centrum HTA, Kraków, grudzień 2013.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano MZ pismem z dnia 16 maja 2014 r., znak: AOTM-OT-4351-13(10)/KC/2014. Pismem z dnia 16 maja 2014 r., znak MZ-PLR-460-16233-4/MS/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie dnia 2 czerwca 2014 r. do Agencji wpłynęło pismo z dnia 30 maja 2014 r., znak: MZ-PLR-460-14713-21/MS/14, przekazujące uzupełnienia do przedłożonych analiz.

Wnioskodawca nie uzupełnił następującej niezgodności:

- ❖ Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia wymogu zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku z uwagi na fakt, iż definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana (**§ 4. ust. 2 pkt 1 rozporządzenia**). Autorzy analizy wnioskodawcy definiują populację docelową następująco: „populację pacjentów (...) stanowią dorośli chorzy z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści”. Z kolei w uzgodnionej wersji proponowanego programu lekowego, w kryteriach kwalifikacji nie zawarto ograniczenia do pacjentów z *objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści*.

Analogicznie do analizy klinicznej, charakterystyka populacji docelowej wskazana w analizie ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet również nie jest zgodna z populacją wskazaną w uzgodnionym projekcie programu lekowego, a co za tym idzie przedstawione oszacowania nie odnoszą się do populacji wnioskowanej (oszacowania zostały przedstawione dla charakterystyki populacji docelowej węższej niż populacja, w której wnioskowana technologia ma być refundowana). W związku z powyższym, niespełniony jest wymóg przedstawienia oszacowań zarówno analizy ekonomicznej jak i analizy wpływu na budżet dla populacji zgodnej z populacją wskazaną w projekcie programu lekowego (**§ 5 ust. 2 -4, 6, 9, a także § 6 ust. 1 rozporządzenia**).

W uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, że „zakres proponowanego programu lekowego został zaktualizowany. Wnioskodawca dodał objawy zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści do kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego osiągając pełną zgodność z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Xeomin”.

Wskazanie produktu leczniczego Xeomin, zgodne z ChPL brzmi następująco: „XEOMIN jest stosowany do (...) poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych” [Źródło: ChPL Xeomin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: kwiecień 2013 r.).



2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia (toksyna botulinowa typu A) była już wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej		
Stanowisko RP Nr 185/2013 z dnia 9 września 2013 r. Rekomendacja Prezesa Nr 119/2013 z dnia 9 września 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej” jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań i warunków realizacji do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę wielospecjalistycznej opieki i rehabilitacji, doświadczenia klinicznego, finansowanie toksyny botulinowej ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach programu lekowego. Tożsame stanowisko przedstawiła również Rada Konsultacyjna w dniu 30.03.2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, jako świadczenia gwarantowanego, które będzie realizowane w warunkach lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej, fizjoterapii ambulatoryjnej, rehabilitacji ogólnoustrojowej prowadzonej w warunkach ośrodka lub oddziału dziennego, rehabilitacji ogólnoustrojowej prowadzonej w warunkach stacjonarnych, rehabilitacji neurologicznej. <u>Uzasadnienie</u> Finansowanie toksyny botulinowej ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach programu lekowego z zapewnieniem wymaganych odpowiednich warunków realizacji wnioskowanego świadczenia, w tym doświadczonej klinicznie wielospecjalistycznej opieki oraz rehabilitacji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Wniosek o objęcie refundacją leku Botox (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)		
Stanowisko RP Nr 132/2014 z dnia 12 maja 2014 r. Rekomendacja Prezesa Nr 118/2014 z dnia 12 maja 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, fiołka z proszkiem, kod EAN 5909990674817 we wskazaniu: program lekowy „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Botox, toxinum botulinicum typum A ad iniectionem, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, fio ka z proszkiem, EAN 5909990674817; we wskazaniu leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69) w ramach programu lekowego. <u>Uzasadnienie:</u>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>Program powinien być realizowany pod kontrolą specjalisty rehabilitacji medycznej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Toksyna botulinowa typu A zmniejsza napięcie mięśniowe oraz poprawia czynną i bierną ruchomość kończyny górnej u pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu. Posiada udowodnioną skuteczność terapeutyczną. U prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów, poprawia funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania.</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, fiolka z proszkiem, kod EAN 5909990674817 we wskazaniu: program lekowy „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)”, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Toksyna botulinowa typu A posiada udowodnioną skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania.</p> <p>Międzynarodowe wytyczne kliniczne obejmujące wnioskowane wskazanie dopuszczają toksynę botulinową, jako opcję terapeutyczną, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej, u których poprawia ona funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania poprzez zmniejszenie napięcia mięśniowego i poprawę czynnej i biernej ruchomości kończyny górnej.</p> <p>W ocenie Prezesa proponowany instrument dzielenia ryzyka jest akceptowalny.</p> <p>Program powinien być realizowany pod kontrolą specjalisty rehabilitacji medycznej.</p>
Wniosek o objęcie refundacją leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)		
<p>Stanowisko RP Nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Nr 118/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Dysport ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A, w ramach programu lekowego, który powinien być uzupełniony o: - warunki realizacji świadczenia tj. kwalifikacje personelu, miejsce realizacji, niezbędne wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, - dodanie w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu obowiązku posiadania przez pacjenta zaświadczenia o dostępie do rehabilitacji w czasie nie dłuższym niż 3 tygodnie od podania leku.</p> <p>Rada Przejrzystości proponuje włączenie leku Dysport do istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Wnioskodawca zaproponował akceptowalny instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dane kliniczne wskazują, że Dysport posiada udowodnioną skuteczność terapeutyczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego mierzonego skalą MAS/ASH. Poprawia funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania - skala PDS oraz ARAT, komunikację i codzienne czynności - skala SIS. Ma udowodnioną znamienne statystycznie poprawę w zakresie odczuwania bólu ogólnego ramienia/ręki mierzonego 10 punktową skalą werbalną oraz bólu ramienia/ręki w trakcie wykonywania ruchu mierzonego skalą VAS oraz poprawę w zakresie ruchu aktywnego w palcach oraz wzrostu ruchu biernego w nadgarstku po 4 tyg.</p> <p>W każdym rozważanym scenariuszu terapia z zastosowaniem preparatu Dysport jest tańsza niż terapia z zastosowaniem komparatora. Leczenie toksyną botulinową typu A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dysport, toxinum botulinicum typum A ad iniectionem, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, 500 j.m., EAN 5909990729227 w ramach programu lekowego - leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-63; I-61; I-69).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dane kliniczne wskazują, że Dysport posiada udowodnioną skuteczność kliniczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego mierzonego skalą MAS/ASH. Poprawia funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania - skala PDS oraz ARAT, komunikację i wykonywanie codziennych czynności - skala SIS. Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują, że stosowanie Dysportu powoduje znamienne statystycznie poprawę w zakresie odczuwania bólu ogólnego ramienia/ręki mierzonego 10 punktową skalą werbalną oraz bólu ramienia/ręki w trakcie wykonywania ruchu mierzonego skalą VAS oraz poprawę w zakresie ruchu aktywnego w palcach oraz wzrostu ruchu biernego w nadgarstku po 4 tyg.</p> <p>W każdym rozważanym scenariuszu terapia z zastosowaniem preparatu Dysport jest tańsza niż terapia z zastosowaniem komparatora. Leczenie toksyną botulinową typu A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do opinii Rady odnośnie kształtu programu lekowego, który należy uzupełnić o: Rekomendacja nr 118/2013 Prezesa AOTM z dnia 9 września 2013 r.</p> <p>- warunki realizacji świadczenia tj. kwalifikacje personelu, miejsce realizacji, niezbędne wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, - dodanie w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu obowiązku posiadania przez pacjenta zaświadczenia o dostępie do rehabilitacji w czasie nie dłuższym niż 3 tygodnie od podania leku.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Toksyna botulinowa typu A (Botox, Dysport) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu		
Stanowisko RK Nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox, Dysport) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Toksyna botulinowa typu A zmniejsza napięcie mięśniowe oraz poprawia czynną i bierną ruchomość kończyny górnej u pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu. Ponadto, terapia taka, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów, poprawia użyteczność kończyny, co bezpośrednio wpływa na stopień sprawności chorego. Ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę kompleksowego podejścia do rehabilitacji oraz wysoki koszt leków, finansowanie toksyny botulinowej typu A ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.	nd

2.4. Problem zdrowotny

Definicja stanu klinicznego

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

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

Źródło: Schinwelski 2010, Sławek 2004

Epidemiologia

Współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą: 177,3/100 000 (mężczyźni) i 125/100 000 (kobiety). Umieralność w wyniku udaru mózgu w naszym kraju wynoszą: 106,4/100 000 (mężczyźni) i 78,7/100 000 (kobiety). Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób powyżej 65 roku życia wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn. W Polsce standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar wynosi 111/100 tys. osób. Średni wiek zachorowania wynosi ok. 70 lat.

Źródło: Hryniewiecki 2009, Członkowska 2013

Oszacowanie populacji przygotowane przez ekspertów klinicznych, których poproszono o opinię w toku prac nad przygotowaniem Analizy weryfikacyjnej Agencji, zabrano w tabeli poniżej.

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Tabela 3. Oszacowanie populacji na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Wskazanie	Ekspert	Liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba / odsetek osób, u których produkt leczniczy Xeomin byłby stosowany po objęciu refundacją
ICD-10: I61 (krwotok śródczaszkowy)	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książpolska-Orłowska KK w dziedzinie rehabilitacji medycznej	„Ok. 15-20%, czyli 90 000-120 000 przy żyjących 600 000 osobach po udarze mózgu”	„Ok. 15-20%, czyli 9 000-12 000 z liczby 60 000 udarów mózgu”	„Ok. 40%, czyli 1800-2400 z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności”
	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii	„Brak danych”	„Ok. 12 000”	„ok. 2,5 % - 300”
	Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński, prof. nadzw. KK w dziedzinie fizjoterapii	„Każdego roku przybywa ok. 70.00 nowych pacjentów po udarze. Wydaje się, że ok. 10% z nich może mieć zastosowaną botulinę w postępowaniu usprawniającym.” Komentarz AOTM: ok. 7.000 pacjentów, <u>dane łącznie dla wszystkich wskazań</u>)		
	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kwolek KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej dla woj. podkarpackiego	-	„Ok. 10 tys. nowych zachorowań”	„Ok. 5% pacjentów”
	Dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski, prof. nadzw. KW w dziedzinie neurologii dla woj. lubuskiego	„W sumie chorobowość na udar wszystkich typów nie została wg mojej wiedzy precyzyjnie oszacowana, na podstawie literatury można szacować chorobowość na udar rządu 700/100 000 czyli w Polsce wynosi [...] około od 260 000-270 000. Natomiast według danych GUS w 2004 r. w Polsce żyło ponad 422 tys. osób po udarze mózgu, z czego 78% uznano za niepełnosprawne. Zawał to około 80-85% wszystkich udarów. Według NFZ liczba ta oscyluje około 350 000 osób. Z tego udar niedokrwienny 80-85%, krwotoczny 10%, krwotok podpajęczynówkowy - 5%.”	„Wg NFZ patrz: Załącznik nr 12 do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011) oraz innych źródeł zapadalność taka wynosi około 177/100 000 dla mężczyzn i 125/100 000 dla kobiet, choć ostatnie szacunki podają, że liczby te mogą być o 15% wyższe. Z tego udar niedokrwienny 80-85%, krwotoczny 10%, krwotok podpajęczynówkowy - 5%.”	„Okolo 3-5% chorych w pierwszym roku programu, w skali Polski szacunkowo - szacunek własny! - około 6000 - 9 000 chorych.”
	Dr hab. n. med. Piotr Majcher KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej	„Ok. 15-20%, czyli 90 000-120 000 przy żyjących 600 000 osobach po udarze mózgu”	„Ok. 15-20%, czyli 9 000-12 000 z liczby 60 000 udarów mózgu „	„Ok. 40%, czyli 1800-2400 z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności”
ICD-10: I63 (zawał mózgu)	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książpolska-Orłowska KK w dziedzinie rehabilitacji medycznej	„Ok. 80-85%, czyli 480 000-510 000 przy żyjących 600 000 osobach po udarze mózgu”	„Ok. 80-85%, czyli 48 000-51 000 z liczby 60 000 udarów mózgu”	„Ok. 40%, czyli 9 600-10 200 z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności”
	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii	Brak danych	„Ok. 48 000”	„Ok. 2 % - 960”
	Dr hab. n. med. Zbigniew	„Każdego roku przybywa ok. 70.00 nowych pacjentów po udarze. Wydaje się, że ok. 10% z nich może mieć zastosowaną botulinę w		

„Leczenie spastyczności kończyn górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Wskazanie	Ekspert	Liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba / odsetek osób, u których produkt leczniczy Xeomin byłby stosowany po objęciu refundacją
	Śliwiński, prof. nadzw. KK w dziedzinie fizjoterapii	postępowaniu usprawniającym.” Komentarz AOTM: ok. 7.000 pacjentów, <u>dane łącznie dla wszystkich wskazań</u>)		
	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kwolek KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej dla woj. podkarpackiego	-	„Ok. 60 tys. nowych zachorowań”	„Ok. 5% pacjentów”
	Dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski, prof. nadzw. KW w dziedzinie neurologii dla woj. lubuskiego	„W sumie chorobowość na udar wszystkich typów nie została wg mojej wiedzy precyzyjnie oszacowana, na podstawie literatury można szacować chorobowość na udar rządu 550-700/100 000 czyli w Polsce wynosi [...] około od 250 000 do 180 000 chorych, natomiast wg danych GUS Według danych GUS w 2004 r. w Polsce żyło ponad 422 tys. osób po udarze mózgu, z czego 78% uznano za niepełnosprawne.” „Zawał to około 80-85% wszystkich udarów.”	„Wg NFZ patrz: Załącznik nr 12 do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011) oraz innych źródeł zapadalność taka wynosi około 177/100 000 dla mężczyzn i 125/100 000 dla kobiet, choć ostatnie szacunki podają , że liczby te mogą być o 15% wyższe.”	„Około 3-5% chorych w pierwszym roku programu, w skali Polski szacunków - szacunek własny! - około 6000 - 9 000 chorych.”
	Dr hab. n. med. Piotr Majcher KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej	„Ok. 80-85%, czyli 480 000-510 000 przy żyjących 600 000 osobach po udarze mózgu”	„Ok. 80-85%, czyli 48 000-51 000 z liczby 60 000 udarów mózgu”	„Ok. 40%, czyli 9 600-10 200 z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności”
ICD-10: I69 (następstwa chorób naczyniowych mózgu)	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książczowska-Orłowska KK w dziedzinie rehabilitacji medycznej	Brak danych	Brak danych	Brak danych
	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii	Brak danych	Brak danych	Brak danych
	Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński, prof. nadzw. KK w dziedzinie fizjoterapii	„Każdego roku przybywa ok. 70.00 nowych pacjentów po udarze. Wydaje się, że ok. 10% z nich może mieć zastosowaną botulinę w postępowaniu usprawniającym.” Komentarz AOTM: ok. 7.000 pacjentów, <u>dane łącznie dla wszystkich wskazań</u>)		
	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kwolek KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej dla woj. podkarpackiego	-	-	-
	Dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski, prof. nadzw. KW w dziedzinie neurologii dla woj. lubuskiego	„W sumie chorobowość na udar wszystkich typów nie została wg mojej wiedzy precyzyjnie oszacowana, na podstawie literatury można szacować chorobowość na udar rządu 550-700/100 000 czyli w Polsce wynosi a by około od 250 000 do 180 000 chorych, natomiast wg danych GUS w 2004 r. w Polsce żyło ponad 422 tys.	„Wg NFZ patrz: Załącznik nr 12 do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011) oraz innych źródeł zapadalność taka wynosi około 177/100 000 dla	„Około 3-5% chorych w pierwszym roku programu, w skali Polski szacunkowo - szacunek własny! - około 6000 - 9 000 chorych.”

„Leczenie spastyczności kończyn górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Wskazanie	Ekspert	Liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba / odsetek osób, u których produkt leczniczy Xeomin byłby stosowany po objęciu refundacją
		osób po udarze mózgu, z czego 78% uznano za niepełnosprawne. „Zawał to około 80-85% wszystkich udarów.”	mężczyzn i 125/100 000 dla kobiet, choć ostatnie szacunki podają, że liczby te mogą być o 15% wyższe”	
	Dr hab. n. med. Piotr Majcher KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Wszystkie wskazania (ICD-10: I61; I63; I69)	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książopolska-Orłowska KK w dziedzinie rehabilitacji medycznej	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań: 570 000 – 630 000 przy żyjących 600 000 osobach po udarze mózgu	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań: 57 000 – 63 000	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań 11 400-12 600 z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności
	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii	Brak danych	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań: 60 000	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań: 1260
	Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński, prof. nadzw. KK w dziedzinie fizjoterapii	„ok. 70.00 nowych pacjentów po udarze. Wydaje się, że ok. 10% z nich może mieć zastosowaną botulinę w postępowaniu usprawniającym” (Komentarz AOTM: 7 000)		
	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kwolek KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej dla woj. podkarpackiego	Brak danych	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań: 70 000	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań: 800
	Dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski, prof. nadzw. KW w dziedzinie neurologii dla woj. lubuskiego	Komentarz AOTM: W zależności od źródła szacunki wahają się od 260 000 do 422 000	Komentarz AOTM: zapadalność dla wszystkich wskazań osobno: wynosi około 177/100 000 dla mężczyzn i 125/100 000 dla kobiet	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań: 6 000-9 000
	Dr hab. n. med. Piotr Majcher KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań: 570 000 – 630 000 przy żyjących 600 000 osobach po udarze mózgu	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań: 57 000 – 63 000	Komentarz AOTM: Oszacowanie łącznej liczby osób dla wszystkich wskazań 11 400-12 600 z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności

Legenda: KK (Konsultant Krajowy), KW (Konsultant Wojewódzki)

Źródło: korespondencja z ekspertami

Etiologia

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

Źródło: Łuczak-Piechowiak 2008

Patofizjologia

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

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

Źródło: Kmiec 2003

Mechanizmy powstawania spastyczności

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

Obraz kliniczny

Charakterystyczne ułożenie w obrębie porażonej spastycznie kończyny górnej:

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

Rozpoznanie

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

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

Zmodyfikowana Skala Ashworth

0 - brak podwyższonego napięcia,

1 - nieznacznie zwiększone napięcie mięśniowe wyczuwalne w trakcie poruszania kończyną w zgięciu albo wyproście,

1+ - nieznaczny wzrost napięcia mięśniowego objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie ruchu w stawie,

2 - zwiększone napięcie mięśniowe, ale ruch w kończynie odbywa się łatwo,

3 - znacznie zwiększone napięcie mięśniowe, ruch bierny ograniczony,

4 - kończyna sztywno ustawiona w zgięciu albo wyproście.

Źródło: Bohannon 1987

Spastyczność kończyn górnych:

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

Leczenie

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

1. Kinezyterapia (ćwiczenia wykorzystujące elementy ćwiczeń i pozycji stretchingu, ale do granicy bólu – nadmierne rozciąganie mięśni spastycznych może dać efekt odwrotny do oczekiwanego; należy pamiętać, że spastyczność to patologiczna reakcja skurczu na rozciąganie. W przypadkach dobrze reagujących na powolne rozciąganie stosujemy wyciągi redresyjne (ale bez wchodzenia w granice bólu).

2. Fizykoterapia,

- elektrostymulacja mięśni antagonistycznych (osłabionych)
- elektrostymulacja układu nerwowo-mięśniowego (NMES),
- przeszkońska stymulacja elektryczna nerwów (TENS),
- elektrostymulacja funkcjonalna (FES),
- elektrostymulacja metodą Hufschmidta i jej modyfikacje,
- prądy Träbera.

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

Źródło: Zwolińska 2003

3. Farmakoterapia:

- leki doustne:

- baklofen - nadal szeroko stosowany środek przeciwspastyczny. Strukturalny analog GABA, łączący się z receptorem GABA-B. Znanych jest kilka badań klinicznych, które ewidentnie wykazują korzystne działanie baklofenu w spastyczności pierwotnie mózgowej, ale bez jasnej etiologii w spastyczności pierwotnie rdzeniowej. Niestety efektywność często ograniczona jest sennością, znużeniem, niedowładami mięśni, rzadziej ataksją, bólami głowy, drżeniami mięśniowymi, rzadko, ale mogą też wystąpić napady padaczkowe, halucynacje i psychoza;
- diazepam - pierwszy przeciwspastyczny lek stosowany z dobrym efektem, ale ograniczenie wynika z działań niepożądanych. Niestety w dawkach przeciwspastycznych daje często znużenie i senność, toteż podanie w godzinach wieczornych może mieć korzystne działanie, oczywiście w krótkotrwałym leczeniu;
- tizanidyna - lek łatwo dostępny w sklepach Wielkiej Brytanii. Nie do końca znany jest jego mechanizm działania, ale wiadomo, iż jest ośrodkowym agonistą receptora alfa-2 adrenergicznego i efekt działania wynika z wiązania się z receptorem imidazolowym. Przeprowadzono wiele badań klinicznych na setkach pacjentów z zastosowaniem tizanidyny w leczeniu spastyczności. Jednak działania niepożądane w znacznym stopniu ograniczają jej zastosowanie, należy tu wymienić

senność, łatwą męczliwość, suchość w ustach, zawroty głowy, hipotonię ortostatyczną, osłabienie siły mięśniowej. Tu podobnie, jak przy stosowaniu dantrolenu, należy kontrolować parametry wydolności wątroby;

- dantrolen - inny mechanizm działania niż baklofen. Działa obwodowo i prawdopodobnie hamuje napływ jonów wapniowych z retikulum endoplazmatycznego dając rozkojarzenie przewodzenia pobudzenie/skurcz. Ten właśnie efekt wykorzystuje się w leczeniu spastyczności, ale efektywność zbliżona jest tu do leczenia baklofenem. U 0,5% osób stosowanie dantrolenu może wywołać zaburzenia funkcji wątroby wraz z zapaleniem wątroby. W związku z tym u wszystkich osób leczonych dantrolenem należy wykonywać okresowe badania kontrolne enzymów wątrobowych. Należy pamiętać, że maksymalna dawka to do 400 mg na dobę, przy czym wiele osób dobrze odpowiada na mniejsze dawki leku.

Źródło: Barnes 2005

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

Źródło: Sławek 2004

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

Źródło: Barnes 2005

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

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Xeomin (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej do białek kompleksujących, fiolka, kod EAN: 5909990643950
Substancja czynna	Neurotoksyna botulinowa typu A
Droga podania	Domięśniowa
Mechanizm działania	Neurotoksyna botulinowa typu A blokuje przewodzenie cholinergiczne w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego przez hamowanie uwalniania acetylocholinozakończeń nerwowych. Zakończenia nerwowe płytek nerwowo-mięśniowych przestają reagować na bodźce nerwowe, co powoduje brak wydzielania neuroprzekaźnika (odnerwienie chemiczne). Przywrócenie przewodzenia bodźców następuje poprzez tworzenie nowych zakończeń nerwowych i płytek ruchowych. Mechanizm działania neurotoksyny botulinowej typu A na cholinergiczne zakończenia nerwowe można

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

	<p>opisać jako proces składający się z czterech kolejnych etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiązanie: łańcuch ciężki neurotoksyny botulinowej typu A wiąże się w sposób wybiórczy i z wysokim powinowactwem z receptorami występującymi tylko na zakończeniach cholinergicznym, • internalizacja: skurcz błony komórkowej zakończenia nerwowego i wchłonięcie toksyny do zakończenia nerwowego (endocytoza), • translokacja: koniec aminowy łańcucha ciężkiego neurotoksyny tworzy por w błonie pęcherzyka, wiązanie dwusiarczkowe ulega rozczepieniu i łańcuch lekki neurotoksyny przechodzi przez por do cytozolu, • działanie: po uwolnieniu, lekki łańcuch z wysoką swoistością, rozszczepia docelowe białko (SNAP-25), które odgrywa kluczową rolę w uwalnianiu acetylocholino. <p>Pełna odbudowa płytki nerwowo-mięśniowej/przewodzenia bodźców następuje zwykle w ciągu 3-4 miesięcy po wstrzyknięciu na skutek rozrostu zakończeń nerwowych i ponownego połączenia z płytką ruchową.</p>
--	---

Źródło: dokumenty refundacyjne, ChPL Xeomin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: kwiecień 2013)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Brak szczegółowych danych																																																											
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26.03.2008 r.																																																											
Wnioskowane wskazanie	Wskazanie określone we wniosku refundacyjnym - spastyczność kończyny górnej; Nazwa uzgodnionego programu lekowego, przekazanego do oceny Agencji – „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”.																																																											
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Dokładna dawkę i liczbę miejsc wstrzyknięcia należy dostosować do danego pacjenta w oparciu o wielkość, liczbę i lokalizację chorobowo zmienionych mięśni, nasilenia spastyczności i obecności miejscowego osłabienia mięśni. W przypadku leczenia wieloma dawkami produktu, dawkę należy dostosować do potrzeb danego pacjenta.</p> <p>Zalecany zakres dawek na mięsień przedstawiono w tabeli poniżej:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Postać kliniczna <i>Mięsień</i></th> <th style="text-align: center;">Jednostki (zakres)</th> <th style="text-align: center;">Liczba miejsc wstrzyknięcia na mięsień</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zgięty nadgarstek</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka</i></td> <td style="text-align: center;">25-100</td> <td style="text-align: center;">1-2</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka</i></td> <td style="text-align: center;">25-100</td> <td style="text-align: center;">1-2</td> </tr> <tr> <td>Zaciśnięta pięść</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz powierzchniowy palców</i></td> <td style="text-align: center;">40-100</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz głęboki palców</i></td> <td style="text-align: center;">40-100</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td>Zgięty łokieć</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień ramiennie-promieniowy</i></td> <td style="text-align: center;">25-100</td> <td style="text-align: center;">1-3</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień dwugłowy</i></td> <td style="text-align: center;">75-200</td> <td style="text-align: center;">1-4</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień ramienny</i></td> <td style="text-align: center;">25-100</td> <td style="text-align: center;">1-2</td> </tr> <tr> <td>Nawrócone przedramię</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień nawrotny czworoboczny</i></td> <td style="text-align: center;">10-50</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień nawrotny obły</i></td> <td style="text-align: center;">25-75</td> <td style="text-align: center;">1-2</td> </tr> <tr> <td>Kciuk w dłoni</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz długi kciuka</i></td> <td style="text-align: center;">10-50</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień przywodziciel kciuka</i></td> <td style="text-align: center;">5-30</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień zginacz krótki kciuka</i></td> <td style="text-align: center;">5-30</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td><i>Mięsień przeciwstawiacz kciuka</i></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Całkowita dawka w czasie jednej sesji leczenia wynosi maksymalnie 400 jednostek. Nie należy wstrzykiwać kolejnej dawki w odstępach krótszych niż 12 tygodni.</p>			Postać kliniczna <i>Mięsień</i>	Jednostki (zakres)	Liczba miejsc wstrzyknięcia na mięsień	Zgięty nadgarstek			<i>Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka</i>	25-100	1-2	<i>Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka</i>	25-100	1-2	Zaciśnięta pięść			<i>Mięsień zginacz powierzchniowy palców</i>	40-100	2	<i>Mięsień zginacz głęboki palców</i>	40-100	2	Zgięty łokieć			<i>Mięsień ramiennie-promieniowy</i>	25-100	1-3	<i>Mięsień dwugłowy</i>	75-200	1-4	<i>Mięsień ramienny</i>	25-100	1-2	Nawrócone przedramię			<i>Mięsień nawrotny czworoboczny</i>	10-50	1	<i>Mięsień nawrotny obły</i>	25-75	1-2	Kciuk w dłoni			<i>Mięsień zginacz długi kciuka</i>	10-50	1	<i>Mięsień przywodziciel kciuka</i>	5-30	1	<i>Mięsień zginacz krótki kciuka</i>	5-30	1	<i>Mięsień przeciwstawiacz kciuka</i>		
Postać kliniczna <i>Mięsień</i>	Jednostki (zakres)	Liczba miejsc wstrzyknięcia na mięsień																																																										
Zgięty nadgarstek																																																												
<i>Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka</i>	25-100	1-2																																																										
<i>Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka</i>	25-100	1-2																																																										
Zaciśnięta pięść																																																												
<i>Mięsień zginacz powierzchniowy palców</i>	40-100	2																																																										
<i>Mięsień zginacz głęboki palców</i>	40-100	2																																																										
Zgięty łokieć																																																												
<i>Mięsień ramiennie-promieniowy</i>	25-100	1-3																																																										
<i>Mięsień dwugłowy</i>	75-200	1-4																																																										
<i>Mięsień ramienny</i>	25-100	1-2																																																										
Nawrócone przedramię																																																												
<i>Mięsień nawrotny czworoboczny</i>	10-50	1																																																										
<i>Mięsień nawrotny obły</i>	25-75	1-2																																																										
Kciuk w dłoni																																																												
<i>Mięsień zginacz długi kciuka</i>	10-50	1																																																										
<i>Mięsień przywodziciel kciuka</i>	5-30	1																																																										
<i>Mięsień zginacz krótki kciuka</i>	5-30	1																																																										
<i>Mięsień przeciwstawiacz kciuka</i>																																																												
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<ul style="list-style-type: none"> • objawowe leczenie kurczu powiek, • leczenie dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi) • poudarowa spastyczność kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści 																																																											
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną – neurotoksynę botulinową typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. albuminę ludzką, sacharozę), • uogólnione zaburzenia czynności mięśniowej (np. <i>myasthenia gravis</i>, zespół Lamberta-Eatona), • obecność stanu zapalnego w miejscu planowanego wstrzyknięcia 																																																											
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE																																																											

Źródło: wniosek refundacyjny, ChPL Xeomin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: kwiecień 2013)

Komentarz analityków AOTM: Wskazanie wnioskowane dla produktu leczniczego Xeomin jest odmienne od wskazania zarejestrowanego. W uzgodnionej wersji proponowanego programu lekowego, w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)” nie zawarto ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

[redacted]	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Źródło: dokumenty dołączone do zlecenia MZ

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

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

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku wyszukiwania wytycznych postępowania w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej włączono do niniejszego opracowania 9 rekomendacji klinicznych opracowanych przez *Heart & Stroke Foundation* (Kanada, 2013 rok), *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE (Wielka Brytania, 2012 rok), *Royal College of Physicians* (Wielka Brytania, 2012 rok), Grupę Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (Polska, 2012 rok), *Department of Veterans Affairs*, *Department of Defense*, *American Heart Association / American Stroke Association* (USA, 2010 rok), *National Stroke Foundation* (Australia, 2010 rok), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SIGN (Szkocja, 2010 rok), *Stroke Foundation of New Zealand* (Nowa Zelandia, 2010 rok) oraz *European Stroke Organization* (Europa, 2009 rok). Najważniejsze informacje odnoszące się do przedmiotowego wskazania zebrano poniżej (patrz Tabela 8).

We wszystkich przytoczonych rekomendacjach dopuszcza się możliwość włączenia do terapii toksyny botulinowej w przypadku bólu towarzyszącego spastyczności, dokuczliwych objawów, utrudnionej higieny, zaburzeń funkcjonowania lub obniżonej zdolności do uczestnictwa w rehabilitacji.

Inne wyszczególnione opcje terapeutyczne stanowią: rehabilitacja (również w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym toksyną botulinową typu A), leki przeciwspastyczne podawane doustnie (tizanidyna, baklofen) lub dokanałowo (baklofen) oraz stymulacja elektryczna. Ze względu na sedację będącą działaniem niepożądanym benzodiazepin, nie zaleca się ich stosowania. Równocześnie nie rekomenduje się rutynowego stosowania splintów (stabilizatorów). W przypadku pacjentów, którzy nie mogą być leczeni metodami niechirurgicznymi zaleca się rozważenie zabiegów neurochirurgicznych.

Zgodnie z opiniami ankietowanych ekspertów klinicznych (patrz Tabela 9), technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach stanowią:

- fizjoterapia i rehabilitacja; terapia ułożeniowa, wybrane formy kinezyterapii, masaż leczniczy, tonoliza, krioterapia lokalna parami azotu, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia, opieka pielęgniarska, terapia zajęciowa,
- leki doustne: diazepam, tizanidyna, baklofen, tolperison, dantrolen, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, diazepam, tetrazepam,
- leki podawane miejscowo: toksyna botulinowa, fenol i alkohol (ryzyko martwicy mięśni i bólu z dysestezjami),
- leki podawane dokanałowo: baklofen,
- leczenie chirurgiczne: tendotomia (przecięcie ścięgna mięśnia), rizotomia (przecięcie korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego), drezotomia (mikrochirurgiczne przecięcie korzeni grzbietowych w strefie wejścia do rdzenia);
- elektrostymulacja neurochirurgiczna na poziomie rdzenia kręgowego, mózdzku i mózgu).

Technologie alternatywne wskazane przez ankietowanych ekspertów klinicznych są tożsame z technologiami opisanymi w wyżej cytowanych rekomendacjach klinicznych.

Jako technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce może zostać zastąpiona przez Xeomin we wnioskowanych wskazaniach prof. Ryglewicz wskazała podawany doustnie baklofen i tizanidynę. Inni eksperci byli zdania, że toksyna botulinowa typu A (Xeomin) jest uzupełnieniem dotychczasowych terapii (głównie rehabilitacji) i najprawdopodobniej nie zastąpi całkowicie lub częściowo żadnej technologii medycznej.

Zgodnie z aktualną praktyką rehabilitacja stanowi podstawę leczenia spastyczności poudarowej i jest dostępna dla pacjentów w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu rehabilitacji leczniczej (warunki zawierania i realizacji umów określone Zarządzeniem nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.)

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (data dostępu: 08.05.2014 r.), finansowany w ocenianym wskazaniu jest produkt leczniczy Dysport – toksyna botulinowa typu A (patrz Tabela 10).

Dodatkowo zgodnie z Zarządzeniem Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. i katalogiem zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie, wskazana przez ankietowanych ekspertów klinicznych pompa baklofenowa jest finansowana w ramach wskazania: leczenie spastyczności odpornej na leczenie farmakologiczne z zastosowaniem pompy baklofenowej.

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	Heart & Stroke Foundation Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care – Stroke rehabilitation 2013 rok	<p>Zalecenia – spastyczność po udarze mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> Spastyczności i przykurcze można leczyć lub im zapobiegać poprzez włączenie do terapii antyspastycznych wzorców pozycjonowania, ćwiczeń w zakresie możliwego ruchu i/lub rozciągania. Poziom rekomendacji: C³ Rutynowe stosowanie splintów nie jest zalecane Poziom rekomendacji: A/B³ W celu zwiększenia zakresu ruchów oraz uśmierzenia bólu umożliwia się zastosowanie chemodenerwacji z zastosowaniem toksyny botulinowej u pacjentów ze spastycznością ogniskową z/lub dokuczliwymi objawami Poziom rekomendacji: wczesny C/A³ <p>Komentarz AOTM: nie wymieniono nazw handlowych, jednakże przytoczone dowody (badania kliniczne) dotyczą preparatów Botox i Dysport</p> <ul style="list-style-type: none"> Leki doustne mogą być przepisane w celu leczenia spastyczności, która nie pozostaje bez negatywnego wpływu na sprawność pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> ✓ tizanidyna może być stosowana w leczeniu uogólnionej spastyczności, wpływającej na sprawność pacjenta Poziom rekomendacji: C/B³ ✓ baklofen może być stosowany alternatywnie jako tańsza opcja terapeutyczna, ale nie został przebadany w populacji, której dotyczy rekomendacja Poziom rekomendacji: C/C³ ✓ należy unikać leczenia benzodiazepinami ze względu na sedację (działanie niepożądane), która może wywierać negatywny wpływ na proces dochodzenia do zdrowia Poziom rekomendacji: C/C³ Zdiagnozowana spastyczność nie powinna być powodem ograniczenia treningu siłowego ręki Poziom rekomendacji: C/C³
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence 2013 rok	<p>Zalecenia – długoterminowa rehabilitacja po udarze mózgu</p> <p>Leczenie bólu ramienia, który może być związany ze spastycznością:</p> <ul style="list-style-type: none"> pozycjonowanie wspomaganie kończyny górnej (pasy nośne i ortezy) taśmy na ramieniu (ang. <i>strapping</i>) ćwiczenia w zakresie ruchu ultradźwięki doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne elektryczne pobudzania skurczów mięśni elektrostymulacja przeciwbólowa TENS chirurgia dostawowe podawanie sterydów wstrzyknięcia domięśniowe toksyny botulinowej (komentarz AOTM: nie podano nazwy handlowej).
	Royal College of Physicians 2012 rok	<p>Zalecenia – opieka nad pacjentem po udarze ze spastycznością:</p> <ul style="list-style-type: none"> Każdy pacjent z osłabieniem motorycznym powinien być poddany ocenie na obecność spastyczności jako przyczyny bólu, czynnika ograniczającego aktywność lub możliwość opieki nad sobą i czynnika ryzyka rozwoju przykurczów. Dla wszystkich opcji terapeutycznych należy ustalić specyficzny cel i monitorować je za pomocą odpowiednich mierników (np. skali Ashwortha, skali oceny zakresu ruchów czy nasilenia bólu). Dla każdego pacjenta, u którego spastyczność jest problemem, powinna być ona monitorowana i należy wdrożyć proste procedury redukujące spastyczność (np. pozycjonowanie, aktywne poruszanie kończyną, monitorowanie zakresu ruchów dla określenia stopnia pogorszenia funkcji kończyny, pasywne ruchy kończyną i

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>kontrolę bólu).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze stałą lub narastającą spastycznością miejscową obejmująca jeden lub dwa stawy, u których określono cele terapii powinni mieć podawaną domięśniowo toksynę botulinową (komentarz AOTM: nie podano nazwy handlowej). Powinno mieć to miejsce w zespole multidyscyplinarnym w połączeniu z rehabilitacją i fizykalną terapią podtrzymującą (splinty, gips) przez następne 2-12 tygodni. • U pacjentów z uogólnioną spastycznością po początkowym leczeniu, powinno podawać się leki antyspastyczne (chyba, że są przeciwwskazane). Jako pierwsze zaleca się baklofen i tizanidynę. Inne leki i terapie skojarzone powinny być prowadzone wyłącznie przez personel doświadczony w ich stosowaniu. • Baklofen podawany dokanałowo, fenol podawany donerwowo i inne rzadko stosowane procedury powinny być wykorzystywane tylko przez multidyscyplinarny personel lub w badaniach klinicznych.
Polska	<p>Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</p> <p>2012 rok</p>	<p>Zalecenia – leczenie spastyczności po udarze mózgu W farmakologicznym leczeniu spastyczności stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • baklofen – w dawkach podzielonych (3–5 razy dziennie) do 150 mg w warunkach szpitalnych, do 100 mg w warunkach ambulatoryjnych, • tizanidynę – dawka od 2 mg 3 razy dziennie do 24 mg/dobę; tizanidynę powinni zażywać przede wszystkim pacjenci w okresie przewlekłym. <p>W leczeniu niektórych form spastyczności i przykurczy mięśniowych można także stosować toksynę botulinową w połączeniu z rehabilitacją i ewentualnie zaopatrzeniem ortopedycznym. Toksyna botulinowa umożliwia selektywne wyłączenie nadaktywnych mięśni, bez wpływu na mięśnie sąsiednie. W Polsce toksyna botulinowa typu A została zarejestrowana w leczeniu spastyczności kończyny górnej u osób po udarze mózgu. Najnowsze badania wskazują, że toksyna botulinowa stosowana jako dodatek do programu ćwiczeń u osób po udarze ze spastycznością kończyny górnej może ułatwiać pielęgnację i zmniejszać nasilenie bólu, nie przynosi jednak, jak się wydaje, znamiennych efektów w zakresie czynnej funkcji i nie jest w tym wskazaniu efektywna kosztowo.</p> <p>Toksyna botulinowa powinna być dostępna do leczenia spastyczności ogniskowej kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból. W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu. Do tej pory nie ma wystarczających dowodów pozwalających na jednoznaczne sformułowanie rekomendacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u osób po udarze. Toksyna botulinowa nie jest zarejestrowana w tym wskazaniu. Nie zawsze jednak spastyczność jest zjawiskiem niekorzystnym i wymaga leczenia – np. spastyczność w prostownikach stawu kolanowego umożliwia pacjentom z niedowładem połowicznym uzyskanie pozycji stojącej.</p> <p>Komentarz AOTM: nie podano nazwy handlowej toksyny botulinowej.</p>
USA	<p>Department of Veterans Affairs (VA) Department of Defense (DoD) American Heart Association/ American Stroke Association</p> <p>2010 rok</p>	<p>Zalecenia – spastyczność po udarze mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ W leczeniu spastyczności po udarze mózgu zaleca się hamowanie spastyczności poprzez zastosowanie pozycji przeciwspastycznych, ćwiczeń koncentrujących się na zakresie ruchu pacjentów, ćwiczeń ruchowych, rozciągania i splinty. Przykurcze mogą wymagać leczenia poprzez splinty, usztywnienia gipsowe lub korekcję chirurgiczną. Poziom rekomendacji: C¹ ✓ Zaleca się rozważenie wprowadzenia do terapii leków doustnych, takich jak tizanidyna i baklofen p.o., zwłaszcza jeśli spastyczności towarzyszy ból, trudności z utrzymaniem właściwej higieny skóry lub obniżony poziom funkcjonowania. Tizanidynę należy stosować zwłaszcza w przypadku pacjentów leczonych przewlekle. Poziom rekomendacji: B1 ✓ Zaleca się unikanie leczenia diazepamem i innymi benzodiazepinami w okresie dochodzenia do zdrowia po przebytych udarze mózgu. Leki te mogą zakłócać funkcje mózgowe związane z odzyskaniem sprawności po udarze mózgu, mogą powodować sedację, która będzie stać w przeszkodzie z możliwościami indywidualnych pacjentów do skutecznej rehabilitacji. Poziom rekomendacji: D1 ✓ W przypadku pacjentów, u których stwierdza się spastyczność, której towarzyszy ból, zaburzenie funkcjonowania, obniżona zdolność do uczestnictwa w rehabilitacji lub trudności z utrzymaniem właściwej higieny skóry, zaleca się rozważenie wprowadzenia do leczenia toksyny botulinowej w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem doustnym. Poziom rekomendacji: B1 ✓ Należy rozważyć leczenie z zastosowaniem dordzeniowego podania baklofenu w przypadku pacjentów po udarze z przewlekłą spastycznością kończyn dolnych, którzy nie mogą być efektywnie leczeni preparatami doustnymi lub toksyną botulinową. Poziom rekomendacji: B1

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>✓ Zaleca się rozważenie przeprowadzenia zabiegów neurochirurgicznych takich jak selektywna rhizotomia korzeni grzbietowych lub m krochirurgiczne przecięcie korzeni grzbietowych w strefie wejścia do rdzenia odpowiadającego za spastyczność. Zalecenie dotyczy przypadków, które nie mogą być leczone metodami niechirurgicznymi. Poziom rekomendacji: I1</p> <p>Komentarz AOTM: nie podano nazwy handlowej toksyny botulinowej.</p>
Australia	National Stroke Foundation 2010 rok	<p>Zalecenia – spastyczność po udarze mózgu</p> <p>✓ Interwencje prowadzące do zmniejszenia spastyczności inne niż wczesna kompleksowa terapia nie powinny być rutynowo stosowane u pacjentów, którzy mają łagodny do umiarkowanego stopień spastyczności (np. spastyczność nie wpływa na aktywność lub higienę osobistą pacjentów). Poziom rekomendacji: GPP2</p> <p>✓ U pacjentów po udarze mózgu, u których stwierdza się przewlekłą spastyczność w stopniu umiarkowanym lub ciężkim (np. spastyczność wywiera wpływ na aktywność i higienę osobistą pacjentów): ✓ należy spróbować zastosować toksynę botulinową typu A w połączeniu z rehabilitacją ukierunkowaną na osiągnięcie jasnych celów Poziom rekomendacji: B2 ✓ zaleca się zastosowanie stymulacji elektrycznej i/lub metody EMG biofeedback Poziom rekomendacji: C2</p> <p>Komentarz AOTM: nie podano nazwy handlowej toksyny botulinowej.</p>
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010 rok	<p>Zalecenia – leczenie pacjentów po udarze mózgu</p> <p>✓ w celu redukcji poudarowej spastyczności zginacza nadgarstka i palców nie rekomenduje się rutynowego stosowania splintów kończyny górnej Poziom rekomendacji: A⁴</p> <p>✓ w przypadku, gdy spastyczność poudarowa jest przyczyną bólu, wpływa negatywnie na funkcjonowanie pacjenta oraz utrudnia higienę ręki dopuszcza się zastosowanie toksyny botulinowej typu A (Botox) w celu redukcji spastyczności Poziom rekomendacji: A⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • może zaistnieć potrzeba powtarzania zastrzyków co 3-4 miesiące, zaleca się przerwanie leczenia, gdy obserwuje się brak efektywności (na podstawie praktyki klinicznej autorów rekomendacji) • toksyna botulinowa powinna być podawana przez osoby, które odbyły odpowiednie szkolenie (na podstawie praktyki klinicznej autorów rekomendacji) • w rekomendacji wymieniono technologie medyczne, co do których dowody naukowe są niewystarczające do sformułowania jednoznacznych wytycznych • rutynowa funkcjonalna stymulacja elektryczna (FES) • pasywna terapia ruchowa z wykorzystaniem robota • doustne leki przeciwspastyczne • dokanałowe leki przeciwspastyczne • neuroлиза alkoholowa • neurotomia nerwu piszczelowego
Nowa Zelandia	Stroke Foundation of New Zealand 2010 rok	<p>Zalecenia – leczenie powikłań po udarze mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu redukcji spastyczności w przypadku pacjentów z udarem mózgu, u których obserwuje się łagodną lub umiarkowaną spastyczność (m.in. nie wpływa na aktywność lub higienę osobistą) w celu redukcji spastyczności nie zaleca się rutynowego wdrażania terapii uzupełniających postępowanie standardowe Poziom rekomendacji: GPP⁵ • W przypadku pacjentów, u których obserwuje się spastyczność od umiarkowanej do ciężkiej (m.in. ograniczenia sprawności, utrudniona higiena osobista) zalecane jest włączenie do terapii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ toksyny botulinowej typu A, która została przebadana w skojarzeniu z rehabilitacją Poziom rekomendacji: B⁵ ✓ stymulacja elektryczna w połączeniu z metodą EMG biofeedback Poziom rekomendacji: C⁵ <p>Komentarz AOTM: nie podano nazwy handlowej toksyny botulinowej.</p>

„Leczenie spastyczności kończyn górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	European Stroke Organization 2009 rok	Zalecenia- udar niedokrwienny mózgu i przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu; ból i spastyczność Spastyczność w okresie przewlekłym choroby może negatywnie wpływać na wykonywanie codziennych czynności i na jakość życia. Terapia postawy i ruchu, terapia rozluźniająca, splinty i inne pomoce ortopedyczne są wykorzystywane często, ale nie opiera się to na mocnych danych. Udowodniono wpływ leczenia farmakologicznego toksyną botulinową na napięcie mięśni kończyn górnych i dolnych, ale czynnościowe korzyści płynące z takiego leczenia są mniej zbadane. Stosowanie leków doustnych jest ograniczone ze względu na ich działania niepożądane. Komentarz AOTM: nie podano nazwy handlowej toksyny botulinowej.

¹ System klasyfikacji dowodów: **A** (silna rekomendacja za wprowadzeniem terapii u pacjentów kwalifikujących się do leczenia, interwencja znacząco poprawia wyniki zdrowotne, wnioskuje się, że korzyści znacznie przewyższają ryzyko), **B** (rekomendacja za wprowadzeniem terapii u pacjentów kwalifikujących się do leczenia, przynajmniej rzetelne dowody na to, że interwencja poprawia wyniki zdrowotne, a korzyści przewyższają ryzyko), **C** (brak rekomendacji za lub przeciw rutynowemu stosowaniu interwencji, przynajmniej rzetelne dowody na to, że interwencja może poprawiać wyniki zdrowotne, jednak balans między korzyściami a ryzykiem jest zbyt bliski by możliwe było sformułowanie powszechnej rekomendacji), **D** (rekomendacja przeciwko rutynowemu stosowaniu interwencji u pacjentów bezobjawowych, znaleziono co najmniej rzetelne dowody na to, że interwencja jest nieskuteczna lub dowody świadczące o przewadze szkód na korzyściami wynikającymi z jej stosowania), **I** (dowody są niewystarczające, by możliwe było sformułowanie rekomendacji za lub przeciw rutynowemu stosowaniu interwencji, dowody dotyczące skuteczności są niepełne, niskiej jakości lub sprzeczne, nie można określić stosunku korzyści do ryzyka).

³ System klasyfikacji dowodów: **A** (silnie rekomendacje, dowody z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych lub metaanaliz randomizowanych kontrolowanych badań. Korzyści wyraźnie przewyższają działania niepożądane lub vice versa), **B** (jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne lub dobrze zaprojektowane badanie obserwacyjne z silnymi dowodami, ewentualnie dobrze zaprojektowane badanie kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie przypadków lub krytyczne wyniki z badań niekontrolowanych. Spodziewane efekty zbalansowane z działaniami niepożądanymi), **C** (co najmniej jedno dobrze zaprojektowane badanie opisowe (np. badanie porównawcze, badanie korelacji, opisy przypadków, opinie ekspertów, konsensus grupy ekspertów).

² System klasyfikacji dowodów: **A** (wiarygodny materiał dowodowy przemawiający za rekomendowaniem praktyki), **B** (wiarygodny materiał dowodowy przemawiający za rekomendowaniem praktyki w większości sytuacji), **C** (materiał dowodowy stanowi pomoc w formułowaniu rekomendacji dotyczących danej technologii, które powinny być stosowane z rozwagą), **D** (materiał dowodowy jest słabej jakości i rekomendacje powinny być wykorzystywane z rozwagą), **GPP** (najlepsza praktyka rekomendowana w oparciu o doświadczenie kliniczne i opinie ekspertów).

⁴ System klasyfikacji dowodów: **A** - przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub kontrolowane badanie randomizowane ocenione jako 1++ (wysokiej jakości meta-analiza systematycznych przeglądów kontrolowanych badań randomizowanych lub kontrolowane badanie randomizowane z bardzo małym ryzykiem błędu) lub zbiór dowodów zawierających głównie badania oceniane jako 1+ (dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub kontrolowane badanie randomizowane z małym ryzykiem błędu) mających bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej, wykazujących ogólną zgodność wyników.

⁵ System klasyfikacji dowodów: **GPP** (rekomendacja oparta na konsensusie), **B** (dowody są wystarczające do sformułowania rekomendacji dla większości przypadków); **C** (dowody stanowią pewne wsparcie rekomendacji, jednak terapia powinna być prowadzona z rozwagą).

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książkowska-Orłowska</p> <p>KK w dziedzinie rehabilitacji medycznej</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„1.Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa. 2.Leczenie farmakologiczne spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu. Podawane są leki następujące: - doustne: baclofen, tolperyzon, dantrolen, tizanidyna, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, diazepam, tetrazepam. - do kanału kręgowego przez pompę: baclofen - miejscowo w okolicę połączeń nerwowo-mięśniowych: a alkohol etylowy, fenol. 3.Leczenie chirurgiczne: tendotomia (przecięcie ścięgna mięśnia), rizotomia (przecięcie korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego), drezotomia (m krochirurgiczne przecięcie korzeni grzbietowych w strefie wejścia do rdzenia). 4.Elektrostymulacja neurochirurgiczna na poziomie rdzenia kręgowego, mózdzku i mózgu)”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„Produkt leczniczy Xeomin (toksyna botulinowa typu A) nie zastąpi całkowicie lub częściowo innej technologii medycznej stosowanej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu. Jest uzupełnieniem w dotychczas stosowanych technologiach medycznych. Ma ułatwić poprawę funkcji spastycznej kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu przez co znacznie wpłynie na poprawę ich jakości życia. Dotychczasowe stosowane technologie medyczne nie zawsze bez uzupełnienia we wnioskowaną technologię medyczną dawały pozytywne rezultaty”</p>	<p>„Najtańszą technologią stosowaną w Polsce u osób ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu jest farmakologiczne leczenie. Jest ono jednak obciążone działaniami ubocznymi i nie przynosi zawsze oczekiwanego rezultatu”</p>	<p>„Najskuteczniejszą technologią medyczną u osób ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu jest rehabilitacja medyczna stosowana systematycznie przez 4-5 godzin dziennie pod nadzorem lekarza specjalisty rehabilitacji medycznej z udziałem wyszkolonego fizjoterapeuty i terapeuty zajęciowego”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz</p> <p>KK w dziedzinie neurologii</p>	<p>Krwotok śródczaszkowy (ICD-10: I 61):</p> <p>„Leki doustne – obecnie pozostały jedynie diazepam (ryzyko uzależnienia, pogorszenie funkcji poznawczych i chodu), tizanidyna (słaba skuteczność),</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„U wybranych chorych [...] leki doustne baklofen, tizanidyna”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„Baklofen”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„Nie ma skuteczniejszej terapii”</p>	<p>Jak w punkcie „Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu”</p>

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>baklofen (działania niepożądane [w] większych dawkach”</p> <p>Zawał mózgu (ICD-10: I63): „Leki podawane miejscowo – toksyna botulinowa, fenol i a kohol (niestosowane w Polsce, ryzyko martwicy mięśni i bólu z dysestezjami)”</p> <p>Następstwa chorób naczyniowych mózgu (ICD-10: I69): „Leki w pompie: baklofen (wysoka cena, inne wskazanie: ciężka uogólniona spastyczność)”</p>				
<p>Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński, prof. nadzw.</p> <p>KK w dziedzinie fizjoterapii</p>	<p>„Fizjoterapia i rehabilitacja – 100% przypadków.”</p>	<p>„Botulina nie zastępuje fizjoterapii, może a nie musi być stosowana łącznie.”</p>	<p>„Wieloprofilowa fizjoterapia i rehabilitacja.”</p>	<p>„Metody neurofizjologiczne PNF, NDT, Vojta, tonoliza, krioterapia”</p> <p>Komentarz AOTM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PNF (ang. <i>Prorioceptive Neuromuscular Facilitation</i> – torowanie nerwowo-mięśniowe), • NDT (ang. <i>NeuroDevelopmental Treatment</i>, metoda neurorozwojowa) 	<p>„Metody neurofizjologiczne PNF, NDT, Vojta, tonoliza, krioterapia, logopeda, psycholog.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kwolek</p> <p>KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej dla woj. podkarpackiego</p>	<p>Następstwa chorób naczyniowych mózgu (ICD-10: I69): „Terapia ułożeniowa, wybrane formy kinezyterapii, masaż leczniczy, tonoliza, krioterapia lokalna parami azotu”</p> <p>Zawał mózgu (ICD-10: I63): j.w.</p> <p>Krwotok śródczaszkowy (ICD-10: I 61):</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny każdego pacjenta po udarze mózgu wymienione metody powinny być nadal dobierane indywidualnie dla każdego. U niektórych pacjentów, u których spastyczność nie poddaje się leczeniu wymienionymi [w kolumnie „technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce (...)]” metodami i lekami,</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Kinezyterapia”</p>	<p>Następstwa chorób naczyniowych mózgu (ICD-10: I69): „Nie można podać najskuteczniejszej technologii. Podstawę stanowi terapia ułożeniowa i dobrane metody kinezyterapii. Moje doświadczenia wskazują na wielką przydatność krioterapii lokalnej parami azotu”</p> <p>Zawał mózgu (ICD-10: I63):</p>	<p>-</p>

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Wybrane formy kinezyterapii, masaż leczniczy, tonoliza, krioterapia lokalna parami azotu”	wykorzystanie nowej technologii (iniekcje toksyny botulinowej) są niezbędne”		j.w. Krwotok śródczaszkowy (ICD-10: I 61): „Nieliczne własne doświadczenia wskazują na wie ka przydatność stosowania toksyny botulinowej u osób z nasiloną spastycznością w późnym okresie po udarze mózgu”	
<p>Dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski, prof. nadzw.</p> <p>KW w dziedzinie neurologii dla woj. lubuskiego</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„1. Leczenie farmakologiczne: baklofen, tizanidyna (udar rdzenia), tolperison 2. Fizjoterapię 3. Opiekę pielęgniarstwa 4. Terapię zajęciową 5. Podawanie baklofenu do kanału w pompie infuzyjnej”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„Leczenie farmakologiczne – lekami doustnymi”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„Leczenie farmakologiczne – lekami doustnymi”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„Ostrzykiwanie toksyną botulinową z następową rehabilitacją ruchową (fizjoterapią) prowadzoną przez odpowiednio przeszkolony zespół interdyscyplinarny (Lekarz rehabilitacji ruchowej, mgr/lic. fizjoterapii, lekarz neurolog, internista, pielęgniarka, psycholog kliniczny, neurologopeda)”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„Leczenie toksyną botulinową typu A”</p>
<p>Dr hab. n. med. Piotr Majcher</p> <p>KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań:</p> <p>„1.Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa. 2.Leczenie farmakologiczne spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu. Podawane są leki następujące: - doustne: baclofen, tolperyzon, dantrolen, tizanidyna, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, diazepam, tetrazepam. - do kanału kręgowego przez pompę: baclofen - miejscowo w okolicę połączeń nerwowo-mięśniowych: a kohl</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań</p> <p>„Wnioskowana technologia nie zastąpi całkowicie lub częściowo innej technologii medycznej stosowanej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu. Jest uzupełnieniem w dotychczas stosowanych technologiach medycznych. Ma ułatwić poprawę funkcji spastycznej kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu. Wpłynie to również na poprawę ich jakości życia. Dotychczasowe stosowane technologie medyczne nie zawsze bez uzupełnienia we wnioskowaną</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań</p> <p>„Najtańszą technologią stosowaną w Polsce w podanym wskazaniu jest farmakologiczne leczenie, ale jest ono obciążone działaniami ubocznymi i nie przynosi zawsze oczekiwanego rezultatu.”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań</p> <p>„Najskuteczniejszą technologią medyczną jest rehabilitacja medyczna stosowana systematycznie przez 4-5 godzin dziennie pod nadzorem lekarza specjalisty rehabilitacji medycznej i wyszkolonego fizjoterapeuty (Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006, [Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269]).”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań</p> <p>„Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa. (Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006, [Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269]).”</p>

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	etylowy, fenol. 3.Leczenie chirurgiczne: tendotomia (przecięcie ścięgna mięśnia), rizotomia (przecięcie korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego), drezotomia (m krochirurgiczne przecięcie korzeni grzbietowych w strefie wejścia do rdzenia). 4.Elektrostymulacja neurochirurgiczna na poziomie rdzenia kręgowego, mózdzku i mózgu”	technologie medyczną dawały pozytywne rezultaty.”			

Legenda: KK: Konsultant Krajowy; KW: Konsultant Wojewódzki

Źródło: korespondencja z ekspertami

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69) na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (data dostępu: 08.05.2014 r.)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu*	Cena detaliczna*	Limit finansowania*	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy*
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego										
toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań	Dysport	1 fiolka a 500 j.	5909990729227	1055.3 toksyny botulinowe - 3	1 127,52	1 183,90	1 183,90	Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69) – zał, B57.	bezpłatnie	0

* podano w PLN

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (data dostępu: 08.05.2014 r.)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy



Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

I	II	III
-	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-



3.2. Przeglądy systematyczne

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, odnaleziono 7 badań wtórnych - przeglądów systematycznych z metaanalizą (w tym jeden opisany na podstawie dostępnego abstraktu), 1 metaanalizę bez przeglądu systematycznego, 16 przeglądów systematycznych oraz 4 raporty HTA. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie pełnotekstowe badania wtórne w podtypie badania IA wg wytycznych AOTM tj. meta-analizę na podstawie wyników przeglądu systematycznego, z wykluczeniem badań wtórnych, w których nie oceniano wnioskowanej technologii – produktu leczniczego Xeomin, ale inne preparaty toksyny botulinowej.

Ostatecznie w niniejszym opracowaniu opisano najbardziej aktualny przegląd systematyczny z metaanalizą, obejmujący badania dla produktu leczniczego Xeomin tj. *Foley 2013*.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w języku polskim lub angielskim (uwzględniono bazy: Medline, Embase, Cochrane Library). Nie stwierdzono różnic względem wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, w którym nie pominięto aktualnych przeglądów, które powinny zostać przedstawione w analizie klinicznej.

Przegląd **Foley 2013** obejmował populację dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej poudarową spastycznością kończyny górnej leczonych za pomocą toksyny botulinowej typu A (Dysport, Botox, Xeomin). W ramach tego przeglądu dokonano jakościowej i ilościowej syntezy wyników. W opracowaniu analizy weryfikacyjnej Agencji, w celu przedstawienia wyników dla poszczególnych badań, uwzględniono 1 randomizowane badanie kliniczne, w których populację stanowili pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej poudarową spastycznością kończyny górnej, która była leczona za pomocą preparatu Xeomin, a wyniki z tego badania wykorzystano w meta-analizie. Należy podkreślić, że wyniki metaanalizy odnoszą się do 10 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej i poddanych terapii różnymi preparatami toksyny botulinowej typu A, dlatego nie mogą stanowić bezpośredniego dowodu efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Nie podano informacji o źródle finansowania.

Opis badania *Foley 2013* wraz z wyszczególnieniem najważniejszych wyników oraz wniosków autorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Opublikowany przegląd systematyczny, oceniający efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A (Botox lub Xeomin i Dysport) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Foley 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Cel: ocena poprawy funkcjonalności kończyny górnej ze spastycznością poudarową w wyniku zastosowania BTX-A Synteza wyników: jakościowa i ilościowa	Populacja: dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej poudarową spastycznością kończyny górnej, z których przynajmniej 60% przeżyło udar mózgu (pierwszy lub kolejny) Komparatory: placebo lub leczenie niefarmakologiczne	Włączone badania: do przeglądu włączono 16 randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (synteza ilościowa dla wyników z 10 badań RCT, 1000 pacjentów – bez podziału względem preparatu toksyny botulinowej typu A) Kluczowe wyniki: przeprowadzona meta-analiza wyników 10 z 16 zidentyfikowanych badań (oceniających Dysport, Botox i Xeomin) wykazała istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcjonalności kończyny górnej w wyniku zastosowania 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. Należy zauważyć, że wyniki dotyczące wiekości uzyskanego efektu zdrowotnego we włączonych badaniach mierzono przy pomocy różnych skali. Wyniki uwzględniające poszczególne skale wykorzystane w badaniach wykazały, iż zastosowanie toksyny botulinowej typu A względem

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, Scopus i ISI Web of Science.</p> <p>Przeszukiwane objęło lata: od 1985 do 2011 (listopad)</p>	<p>Punkty końcowe: ocena wg DAS, DS, BI, MAL, ARAT, MAS</p> <p>Metodyka: randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną</p> <p>Dodatkowe kryteria: badania w języku angielskim</p>	<p>placebo/terapii niefarmakologicznej 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.</p> <p>Skuteczność preparatu Xeomin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kanovsky 2009, ocena wg DAS w 2 tyg., WMD=0,496 (95% CI: 0,169; 0,823 p<0,05) <p>Wnioski autorów przeglądu**:</p> <p>W oparciu o wyniki 10 badań RCT oceniających efektywność toksyny botulinowej typu A w leczeniu poudarowej spasty czności kończyny górnej odnaleziono dowody na umiarkowany efekt terapeutyczny.</p> <p>Autorzy opracowania postulują, iż terapia poudarowej spasty czności kończyny górnej toksyną botulinową typu A może w większym stopniu przyczyniać się do poprawy w zakresie biernej niż aktywnej funkcjonalności, ze względu na zdefiniowane w niektórych RCT sposoby pomiaru punktów końcowych (ocena głównie funkcji biernych kończyny).</p>

*Wskaźnik Barthel'a: skala do oceny podstawowych czynności życia codziennego. Składa się z 10 pytań. Wynik końcowy wyrażony w skali 0-100 punktów (100 punktów świadczy o pełnym stanie zdrowia).

** Wnioski autorów stanowią podsumowanie całości przeglądu, w związku z czym nie zawsze mogą stanowić bezpośrednie odniesienie do skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu poudarowej spasty czności kończyny górnej (zgodnie z ograniczeniami wyszczególnionymi nad tabelą, oraz opisem metodyki przeglądu zamieszczonym w tabeli powyżej)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania przeglądów systematycznych dotyczących leczenia spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu zidentyfikowano i włączono do analizy 1 opracowanie – przegląd systematyczny z metaanalizą *Foley 2013*, w którym nie podano informacji o źródle finansowania.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, 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: *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* (nie podano wykorzystanego interfejsu), *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*.

W celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano następujące bazy danych: *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* (nie podano wykorzystanego interfejsu), *Cochrane Library* oraz medyczne serwisy internetowe (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych). Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych, a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych.

W analizie wnioskodawcy, data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 22.10.2013 r. W ramach przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego (08.05.2014 r.) nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji, które należałoby włączyć do przeglądu wnioskodawcy. Wyszukiwanie przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych. Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści 	<p><u>Populacja jest niezgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku.</u></p> <p>Przekazany do oceny Agencji uzgodniony projekt programu lekowego nie zawiera ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści, natomiast zakłada włączenie pacjentów „z poudarową spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej”. Mając na uwadze powyższe można stwierdzić, że <u>wnioskowany program lekowy obejmuje szerszą populację niż włączona do analizy klinicznej.</u></p> <p>W uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, że „zakres proponowanego programu lekowego został zaktualizowany. Wnioskodawca dodał objawy zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści do kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego osiągając pełną zgodność z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Xeomin”.</p> <p>Należy przy tym zauważyć, że populacja wskazana w kryteriach włączenia do AKL jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu leczniczego Xeomin.</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> podanie produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) 	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> inne preparaty zawierające toksynę botulinową typu A – produkty lecznicze Botox i Dysport, alkohol etylowy, fenol, najlepsze leczenie wspomagające - BSC (ang. <i>Best Supportive Care</i>), placebo 	Zgodnie z oceną wyboru komparatorów opisaną w niniejszym raporcie w rozdziale 3.1.2 <i>Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy</i>
Punkty końcowe	<p>Efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Resistance to Passive Movement Scale</i>); ocena funkcji kończyny górnej w skali Fugl-Meyer; zmiana względem wartości początkowej w zakresie ruchu aktywnego (ang. <i>Active Range of Motion</i>; AROM) oraz pasywnego (ang. <i>Passive Range of Motion</i>; PROM); odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS (ang. <i>Disability Assessment Scale</i>); 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. <i>Carer Burden Scale</i>; CBS); całkowita ocena efektów terapii (raportowana przez pacjentów, badaczy i opiekunów); ocena czynności życia codziennego mierzona wskaźnikiem Barthel'a; ocena napięcia bólu; 	Nie pomięto punktów końcowych istotnych klinicznie, wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów, np. celom określonym w wytycznych praktyki klinicznej.

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; czas do zanknięcia odpowiedzi na leczenie; czas po jakim konieczne było wznowienie leczenia <p>Profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne czy opisy przypadków) 	Kryteria selekcji nie wykluczają badań o najwyższej jakości oraz badań obejmujących ocenę skuteczności zarówno klinicznej, jak i praktycznej.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> 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 z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści, 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 <i>Jadad</i>. 	Brak uwag

*w analizie wnioskodawcy nie wskazano kryteriów wykluczenia.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Xeomin, przedstawionej przez wnioskodawcę włączono:

- 1 RCT: *Kanovsky 2009* (9 publikacji oraz dodatkowo 3 publikacje dotyczące fazy otwartej tego badania) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu **Xeomin vs placebo** w populacji dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści,
- 1 RCT: *Hesse 2012* (2 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu **Xeomin vs brak interwencji (BSC)** w populacji dorosłych chorych po udarze z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców,
- 1 RCT: *Barnes 2010* (4 publikacje i 1 badanie nieopublikowane) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo **różnych rozcieńczeń preparatu Xeomin** w populacji chorych ze spastycznością kończyny górnej (w 88% poudarową),
- 9 RCT: *Simpson 1996, Brashear 2002, Childers 2004, Jahangir 2007, Boer 2008, Meythaler 2009, Kaji 2010, Marciniak 2012 i Wolf 2012* (12 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu **Botox vs placebo** w populacji dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej,
- 10 RCT: *Bakheit 2000, Bakheit 2001, Bhakta 2000, Hesse 1998, Kong 2007, Marco 2007, McCrory 2009, Seputtitada 2005, Yelnik 2007 i Rosales 2012* (15 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu **Dysport vs placebo** w populacji osób dorosłych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane badania bez grupy kontrolnej, opisy serii przypadków lub pojedynczych przypadków) – publikacje *Dressler 2009, Santamato 2013, Kanovsky 2010, Santamato 2010 i 2012*.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną, a jedynie przedstawiono wyniki przedłużonej otwartej fazy badania *Kanovsky 2009* – publikacja *Kanovsky 2011*.

Komentarz AOTM:

1. W analizie wnioskodawcy wykazano brak możliwości wykonania porównania pośredniego poprzez wspólną referencję (placebo) wyników skuteczności dotyczących produktów leczniczych Dysport i Xeomin nie wykonano porównania pośredniego produktów leczniczych Dysport i Xeomin (powody przedstawione przez wnioskodawcę wyszczególniono w rozdziale 3.3.1.5. *Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy* niniejszego raportu, w ocenie AOTM są one zgodne ze stanem faktycznym). Wnioskodawca przedstawił porównanie profilu bezpieczeństwa stosowania ww. produktów leczniczych poprzez placebo, do którego włączono wszystkie ww. odnalezione badania, oprócz badań *Hesse 1998* i *Marco 2007*, ze względu na brak przedstawienia „wyników liczbowych określających częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych raportowanych osobno dla grupy badanej i osobno dla kontrolnej”.

Mając na uwadze powyższe, do niniejszego raportu, nie włączono badań *Hesse 1998* i *Marco 2007* (obydwa badania dotyczą porównania Dysport vs placebo).

2. W analizie wnioskodawcy wykazano brak możliwości wykonania porównania pośredniego poprzez wspólną referencję (placebo) wyników skuteczności dotyczących produktów leczniczych Botox i Xeomin dla badań innych niż *Kanovsky 2009*, *Brashear 2002* i *Simpson 1996* (powody przedstawione przez wnioskodawcę wyszczególniono w rozdziale 3.3.1.5. *Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy* niniejszego raportu, w ocenie AOTM są one zgodne ze stanem faktycznym). Wnioskodawca nie przedstawił porównania profilu bezpieczeństwa stosowania ww. produktów leczniczych poprzez wspólną referencję placebo, dla badań *Jahangir 2007*, *Boer 2008*, *Meythaler 2009* i *Marciniak 2012*, ze względu na brak przedstawienia „wyników liczbowych określających częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych raportowanych osobno dla grupy badanej i osobno dla kontrolnej”.

Mając na uwadze powyższe, do niniejszej analizy weryfikacyjnej nie włączono badań *Jahangir 2007*, *Boer 2008*, *Meythaler 2009* i *Marciniak 2012* (wymienione badania dotyczą porównania Botox vs placebo).

3. Do niniejszej analizy nie włączono również badania *Barnes 2010*, ponieważ dotyczyło ono oceny efektywności klinicznej stosowania różnych rozcieńczeń BTX-A (Xeomin) u pacjentów ze spastyczną kończyną górną o różnej etiologii, ze względu na to, iż nie stanowi to przedmiotu wniosku.

4. Do niniejszego raportu, nie włączono także badań o niższej wiarygodności (nierandomizowanych badań bez grupy kontrolnej, opisów serii przypadków lub pojedynczych przypadków) – publikacje *Dressler 2009*, *Santamato 2013*, *Kanovsky 2010*, *Santamato 2010* i *2012*.

Ze względu na obszerność danych, w tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań dotyczących ocenianej technologii. Charakterystyka pozostałych badań dostępna jest w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - Xeomin

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Hesse 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Verein zur Förderung der Hirnforschung und Rehabilitation e.V.	jednoosrodkowe randomizowane pojedynczo zaślepione równoległe okres obserwacji: 6 miesięcy hipoteza: <i>superiority</i> – Xeomin lepszy od placebo	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.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek poniżej 80 lat, udar nadnamiotowy występujący po raz pierwszy w historii choroby, okres czasu od 4 do 6 tygodni od udaru, pacjenci uczestniczący w kompleksowym programie rehabilitacyjnym, z pewnym stopniem samodzielności (poruszanie się co najmniej na wózku inwalidzkim oraz częściowa niezależność w wykonywaniu codziennych czynności definiowana jako wynik wskaźnika Barthel powyżej 25), niefunkcjonalna kończyna górna definiowana jako wynik oceny motoryczności w skali Fugl-Meyer poniżej 20, 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, brak poważnego zespołu nieuwagi stronnej, pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> nie podano. <u>Liczebność grup:</u> Xeomin N=9 Brak interwencji N=9	<u>Skuteczność kliniczna:</u> <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 <u>Profil bezpieczeństwa:</u>
Kanovsky 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Merz Pharmaceuticals GmbH	wielooosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo równoległe okres obserwacji: 12-20 tygodni hipoteza: <i>superiority</i> – Xeomin lepszy od placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów z poprawą o min. 1 punkt wg AS	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.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci, po przebyłym udarze 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 przez 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 wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> inna przyczyna spastyczności niż udar, obustronny niedowład kończyny górnej, 	<u>Skuteczność kliniczna:</u> <ul style="list-style-type: none"> 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. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> działania niepożądane ogółem, biegunka, wymioty, kontuzje, hipercholesterolemia, hiperglikemia, napady

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> leczenie toksyną botulinową typu A w przebiegu 4 miesięcy poprzedzających badanie, poprzednie lub planowane leczenie iniekcjami fenolem lub a kohołem, zabieg chirurgiczny kończyny górnej poddanej terapii, skurcz zginaczy, inna hipertonia mięśniowa, schorzenia neuromięśniowe takie jak zespół 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><u>Liczebność grup:</u> Xeomin N=73 Placebo N=75</p>	padaczkowe, ból głowy.

Tabela 15. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i AWA

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Skale oceniające napięcie mięśniowe	
Skala Ashwortha (ASH) ang. <i>Ashworth Scale</i>	<p>Skala Ashwortha to skala numeryczna służąca do oceny spastyczności (skala oceny napięcia mięśniowego). Napięcie mięśniowe oceniane jest w 5-stopniowej skali gdzie:</p> <p>0 - Bez zwiększonego napięcia mięśniowego.</p> <p>1 - Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia lub wyprostu.</p> <p>2 - Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością.</p> <p>3 - Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania.</p> <p>4 - Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście.</p> <p>Wartość 0 oznacza, że podczas biernego ruchu nie wyczuwa się zwiększonego napięcia mięśniowego, natomiast wartość 4, oznacza, że kończyna jest ustawiona w zgięciu lub wyproście, a spastyczność osiąga wartość maksymalną.</p>
Zmodyfikowana Skala Ashwortha (MAS) ang. <i>Modified Ashworth Scale</i>	<p>Zmodyfikowana skala Ashwortha to skala numeryczna służąca do oceny spastyczności (skala oceny napięcia mięśniowego). Napięcie mięśniowe oceniane jest w 6-stopniowej skali gdzie:</p> <p>0 - Napięcie prawidłowe lub obniżone.</p> <p>1 - Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania.</p> <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>

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
	4 - Dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście.
Skala REPAS ang. <i>Resistance to Passive Movement Scale</i>	Skala do oceny spastyczności, poprzez ocenę stopnia oporności na ruch pasywny. Ocenia 13 pasywnych ruchów kończyny górnej i 13 ruchów pasywnych kończyny dolnej po obu stronach ciała. Ocena każdego ruchu odbywa się w skali 5-stopniowej (0-4). Skala od 0 do 104 punktów. Im wyższa wartość uzyskanego wyniku, tym większe nasilenie spastyczności.
Skale oceniające ogólne funkcjonowanie pacjentów/niesprawność pacjentów	
Skala obciążenia opiekuna (CBS) ang. <i>Caregiver Burden Scale</i>	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.
Skala oceny stopnia niepełnosprawności (DAS) ang. <i>Disability Assessment Scale</i>	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: 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).
Skala Pomiaru Wydolności Fizycznej po Udarze Mózgu Fugl-Meyer (FMS) ang. <i>Fugl-Meyer Scale</i>	Test FMS służy do pomiaru wydolności fizycznej po przebytym udarze mózgu. Skala ta ocenia elementy takie jak: - 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.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad, zaś w ocenie siły dowodów klinicznych zastosowano skalę GRADE. Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej 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 *compliance*).

Poniżej przedstawiono ocenę wnioskodawcy włączonych do przeglądu badań zgodnie ze skalą Jadad.

Ocena w skali Jadad badań włączonych do przeglądu (Botox) oraz do AWA:

Brashear 2002 – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak opisu randomizacji),

Childers 2004 – 5/5,

Kaji 2010 – 4/5 (punkt odjęty ze względu na niewłaściwy sposób randomizacji – zastosowano randomizację blokową),

Simpson 1996 – 3/5 (2 punkty odjęte ze względu na brak opisu randomizacji i maskowania),

Wolf 2012 – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak opisu randomizacji)

Ocena w skali Jadad badań włączonych do przeglądu (Dysport) oraz do AWA:

Bakheit 2000 – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak opisu randomizacji),

Bakheit 2001 – 3/5 (2 punkty odjęte ze względu na brak informacji o utracie pacjentów z badania i niewłaściwy sposób randomizacji – zastosowano randomizację blokową),

Bhakta 2000 – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak opisu metody randomizacji),

Kong 2007 – 4/5 (punkt odjęty ze względu na niewłaściwy sposób randomizacji – zastosowano randomizację blokową),

McCrary 2009 – 5/5,

Rosales 2012 – 4/5 (punkt odjęty ze względu na niewłaściwy sposób randomizacji – zastosowano randomizację blokową),

Suputtitada 2005 – 3/5 (2 punkty odjęte ze względu na brak informacji o utracie pacjentów z badania i brak opisu zaślepienia),

Yelnik 2007 – 3/5 (2 punkty odjęte ze względu na brak informacji o utracie pacjentów z badania i brak opisu zaślepienia)

Ocena w skali Jadad badań włączonych do przeglądu (Xeomin) oraz do AWA:

Kanovsky 2009 – 4/5 (1 punkt odjęty za zastosowanie niewłaściwej metody randomizacji tj. randomizacji ze stratyfikacją, „co mogło zakłócać losowość przydziału do grupy badanej oraz kontrolnej i przez to wpływać na wynik badania”),

Hesse 2012 – 3/5 (2 punkty odjęte za brak podwójnego zaślepienia i jego opisu)

Wiarygodność wewnętrzna wg oceny AOTM:

- alokacja pacjentów do grup we wszystkich badaniach polegała na randomizacji (w 1 przypadku była to randomizacja komputerowa ze stratyfikacją, w 4 przypadkach – randomizacja przy użyciu komputera: komputerowa lub komputerowo generowany kod/lista, w 4 przypadkach – randomizacja blokowa, w 1 - randomizacja za pomocą tablicy numerów). Dla 5 badań nie podano opisu metody randomizacji,
- wszystkie badania zostały podwójnie zaślepienie, z wyjątkiem badania *Hesse 2012*,
- we wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority*,
- badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Wydaje się, że wybór tego schematu był odpowiedni do badanego problemu,
- w 9 badaniach zastosowano analizę *intention-to-treat* tj. analizę najbardziej wiarygodną dla hipotezy typu *superiority*, w przypadku 3 badań – brak danych na temat zastosowanej metody analitycznej, w przypadku 1 badania zastosowano analizę FAS (*ful set analysis*), w przypadku 2 badań wyniki analizy skuteczności liczono dla wszystkich pacjentów,
- opisano liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy, z wyjątkiem badania *Simpson 1996*, gdzie liczbę pacjentów wykluczonych podano zbiorczo oraz z

wyjątkiem badań *Sepputtitada 2005*, *Yelnik 2007* i *Bakheit 2001*, gdzie nie podano liczby lub odsetka osób wykluczonych,

- stopień „utrąty” pacjentów z badania był podobny w porównywanych grupach,
- w badaniach dotyczących Xeominu liczebności prób nie były uzasadniane, pacjenci byli randomizowani do grup w proporcji ok. 50:50,
- grupy porównywane w poszczególnych badaniach były porównywalne klinicznie i demograficznie.

Wiarygodność zewnętrzna wg oceny AOTM:

- wśród badań włączonych do przeglądu i AWA było badanie przeprowadzone w polskiej populacji – *Kanovsky 2009*. Nie podano jednak odrębnych wyników dla tej subpopulacji;
- dawkowanie produktu leczniczego Xeomin było zgodne z zaleceniami w ChPL (tj. dawka maksymalna Xeominu nie przekraczała 400 jednostek), jednakże dawkowanie innych toksyn botulinowych typu A odbiegało od zaleceń w odnośnych ChPL np. :

– dawkowanie dla produktu leczniczego Dysport (wg ChPL: maksymalna podawana dawka nie może przekraczać 1000 jednostek) - w badaniu *Bakheit 2000* podawano Dysport w dawkach 500,1000, 1500 jednostek);

Źródło: ChPL Dysport (dostępne na: http://www.urpl.gov.pl/system/drogu/dki/charakterystyka/2013-06-03_dysport_300_u_chpl.pdf data dostępu: 20.05.2014 r.)

– dawkowanie dla produktu leczniczego Botox (wg ChPL: dawka 200-240 jedn. dzielone pomiędzy wybrane mięśnie i podawane podczas jednego zabiegu) – w badaniu *Childers 2004* podawano Botox w dawce 90, 180 lub 360 jednostek, w badaniu *Wolf 2012* podawano Botox w dawce 300 jedn.,

Źródło: ChPL Botox (data zatwierdzenia lub częściowej modyfikacji tekstu: 08.07.2013 r.)

- postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniach nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej. Dodatkowo w większości badań pacjenci mogli w tym samym czasie otrzymywać terapię lekami antyspastycznymi, co stwarza wątpliwości interpretacyjne w ocenie skuteczności toksyny botulinowej typu A.

Ograniczenia badań klinicznych według wnioskodawcy

Ograniczenia badania RCT – *Kanovsky 2009*

- „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”,
- „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 2012*

- „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* została oceniana jako niska”,
- „niewielka liczebność próby (N=18), jednak należy podkreślić, że próba kliniczna miała charakter badania pilotażowego,”

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

- „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 dotyczącego długoterminowej oceny efektywności klinicznej BTX-A – Kanovsky 2011

- „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 według AOTM:

- Skala Ashwortha ASH jest skalą subiektywną, niedokładnie oddaje stan przykurczów małych mięśni, gdyż oceniany jest ruch całej kończyny, ponadto słabo odnosi się do punktów końcowych związanych z funkcjonalnością;
- Subiektywnie oceniane punkty końcowe w skali CBS zmniejszają wiarygodność jej wyników.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, była ona czytelna, przejrzysta i kompletna. Przeprowadzono także ilościową syntezę wyników (meta-analizę). 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*.

W analizie wnioskodawcy przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu. Badania pod względem klinicznym były zróżnicowane m.in. pod kątem: liczebności osób w nich uczestniczących, średniego czasu od wystąpienia udaru, skalą w jakiej było mierzone początkowe napięcie mięśniowe (skala ASH lub MAS), stopniem zaślepienia, liczbą ośrodków w których przeprowadzane było badanie i średnim wiekiem pacjentów. Badania pod względem metodologicznym różniły się m.in.: dawkowaniem, ilością iniekcji, stosowanymi terapiami dodatkowymi oraz ocenianymi punktami końcowymi.

Nie stwierdzono błędów w obliczeniach, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

Należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie danych pozyskanych z rejestrów badań klinicznych i raportów z badań klinicznych wiąże się z niepewnością, a wyniki skuteczności w nich podane mogą odbiegać od wyników zamieszczonych w publikacjach pełnotekstowych (np. dane dotyczące całkowitej oceny efektów terapii Xeomin vs placebo wg opiekunów różnią się w zależności od źródła pozyskania danych).

Ograniczenia analizy klinicznej według AOTM

Wnioskowane wskazanie wg zapisów uzgodnionego programu lekowego obejmuje populację szerszą niż populacja uwzględniona w analizie klinicznej wnioskodawcy (kryteria włączenia do AKL są zgodne z ChPL Xeomin). Projekt programu lekowego nie ogranicza populacji do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści. W uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca argumentuje, że „zakres proponowanego programu lekowego został zaktualizowany. Wnioskodawca dodał objawy zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści do kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego osiągając pełną zgodność z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Xeomin”

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

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/okresu 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”,
- „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”.

Porównanie pośrednie Xeomin vs Dysport

Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy skuteczności dla porównania pośredniego produktu leczniczego Xeomin i Dysport poprzez wspólną referencję – placebo argumentując to następująco:

- „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*, w którym wyniki raportowano jako medianę oraz zakres ćwiartkowy, uniemożliwiając ich porównanie z wynikami raportowanymi w badaniu *Kanovsky i wsp. 2009* 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”,
- „W pozostałych odnalezionych badaniach oceniających efektywność produktu leczniczego Dysport tj. badaniach: *Bakheit i wsp. 2000*; *Bakheit i wsp. 2001*; *Bhakta i wsp. 2000, 2008*; *Hesse i wsp. 1998*; *Kong i wsp. 2007*; *Marco i wsp. 2007*; *McCrary i wsp. 2009*; *Suputtitada i wsp. 2005*; *Yelnik i wsp. 2007* oraz *Rosales i wsp. 2012* 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”,

- „Ze względu na fakt, iż w badaniu *Kanovsky i wsp. 2009* 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* wyniki przedstawiono jako odsetek pacjentów raportujących poprawę względem wartości początkowej” niemożliwe okazało się wykonanie porównania pośredniego na podstawie tych badań”,
- „W zakresie pozostałych ocenianych w badaniu *Kanovsky i wsp. 2009* 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 *Kanovsky i wsp. 2009* 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 odszukano więcej zbieżnych punktów końcowych, które mogłyby być wykorzystane w ramach porównania pośredniego skuteczności klinicznej obydwu analizowanych leków”.

Porównanie pośrednie Xeomin vs Dysport

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego produktu leczniczego Xeomin i Botox poprzez wspólną referencję – placebo wyłącznie na podstawie badań *Kanovsky 2009*, *Brashear 2002* i *Simpson 1996*, ponieważ przedstawiały one:

- „Analizę takich samych punktów końcowych (ocena napięcia mięśniowego w niezmodyfikowanej skali Ashwortha), w takich samych grupach mięśni (nadgarstek, palec, 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 \geq 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*, do 16 tygodni w badaniu *Simpson i wsp. 1996* oraz do 20 tygodni w badaniu *Kanovsky i wsp. 2009*”.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

XEOMIN vs PLACEBO – analiza wyników badania bezpośredniego

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**. Wyniki nieujęte w poniższej tabeli omówiono pod tabelą.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – dane dla zmiennych dyskretnych– badanie *Kanovsky 2009*

Punkt końcowy	Okres obserwacji od iniekcji	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)	
		Xeomin	Placebo			
I rządowy punkt końcowy						
Odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o \geq 1 pkt (skala ASH) względem wartości początkowej dla zginaczy nadgarstka)	4 tygodnie	50/73 (68,5%)	27/73 (37,3%)	RB = 1,85 [1,32; 2,60]	4 [3; 7]	
II rządowe punkty końcowe						
Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o \geq 1 punkt względem wartości początkowej, mierzona w skali Ashwortha	Zginacze nadgarstka	2 tygodnie	45/73 (61,6%)	22/73 (30,1%)	RB = 2,05 [1,38; 3,03]	4 [3; 7]
		4 tygodnie	50/73 (68,5%)	27/73 (37,3%)	RB = 1,85 [1,32; 2,60]	4 [3; 7]
		8 tygodni	49/73 (67,1%)	22/73 (30,1%)	RB = 2,23 [1,52; 3,27]	3 [2; 5]
		12 tygodni	31/73 (42,5%)	18/73 (24,7%)	RB = 1,72 [1,06; 2,79]	6 [4; 41]

Punkt końcowy		Okres obserwacji od iniekcji	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			Xeomin	Placebo		
	Zginacze palców	do 20 tygodnia	29/73 (39,7%)	14/73 (19,2%)	RB = 2,07 [1,20; 3,59]	5 [3; 18]
		2 tygodnie	50/73 (68,5%)	22/75 (29,3%)	RB = 2,33 [1,59; 3,43]	3 [2; 5]
		4 tygodnie	50/73 (68,5%)	27/75 (36,0%)	RB = 1,90 [1,35; 2,67]	4 [3; 7]
		8 tygodni	44/73 (60,3%)	27/75 (36,0%)	RB = 1,67 [1,17; 2,39]	5 [3; 13]
		12 tygodni	35/73 (47,9%)	23/75 (30,7%)	RB = 1,56 [1,03; 2,37]	6 [4; 67]
		do 20 tygodnia	28/73 (38,4%)	17/75 (22,7%)	RB = 1,69 [1,02; 2,82]	7 [4; 122]
	Zginacze kciuka	2 tygodnie	16/26 (61,5%)	6/31 (25,8%)	RB = 3,18 [1,46; 6,94]	3 [2; 11]
		4 tygodnie	17/26 (65,4%)	9/31 (35,5%)	RB = 2,25 [1,21; 4,18]	4 [2; 23]
		8 tygodni	14/26 (53,8%)	12/31 (45,2%)	RB = 1,39 [0,79; 2,46]	-
		12 tygodni	14/26 (53,8%)	8/31 (32,3%)	RB = 2,09 [1,04; 4,18]	4 [2; 41]
		do 20 tygodnia	11/26 (42,3%)	8/31 (32,3%)	RB = 1,64 [0,78; 3,46]	-
	Zginacze łokcia	2 tygodnie	32/54 (59,3%)	15/55 (27,3%)	RB = 2,17 [1,34; 3,53]	4 [3; 8]
		4 tygodnie	34/54 (63,0%)	21/55 (38,2%)	RB = 1,65 [1,11; 2,44]	5 [3; 17]
		8 tygodni	27/54 (50,0%)	22/55 (40,0%)	RB = 1,25 [0,82; 1,90]	-
		12 tygodni	23/54 (42,6%)	16/55 (29,1%)	RB = 1,46 [0,87; 2,45]	-
		do 20 tygodnia	21/54 (38,9%)	14/55 (25,5%)	RB = 1,53 [0,87; 2,68]	-
	Nawracacze przedramienia	2 tygodnie	16/35 (45,7%)	10/38 (26,3%)	RB = 1,74 [0,91; 3,30]	-
		4 tygodnie	19/35 (54,3%)	12/38 (31,6%)	RB = 1,72 [0,98; 3,00]	-
		8 tygodni	18/35 (51,4%)	11/38 (28,9%)	RB = 1,78 [0,98; 3,22]	-
		12 tygodni	12/35 (34,3%)	11/38 (28,9%)	RB = 1,18 [0,60; 2,33]	-
do 20 tygodnia		10/35 (28,6%)	10/38 (26,3%)	RB = 1,09 [0,51; 2,29]	-	
Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzoną w skali DAS w założonym celu terapeutycznym***	2 tygodnie	29/73 (39,8%)	9/75 (12,0%)	RB = 3,31 [1,69; 6,50]; p<0,05	4 [3; 8]	
	4 tygodnie	33/73 (45,2%)	16/75 (21,3%)	RB = 2,12 [1,28; 3,50]; p<0,05	5 [3; 12]	
	8 tygodni	33/73 (45,2%)	16/75 (21,3%)	RB = 2,12 [1,28; 3,50]; p<0,05	5 [3; 12]	
	12 tygodni	28/73 (38,4%)	12/75 (16,0%)	RB = 2,40 [1,32; 4,34]; p<0,05	5 [3; 13]	
	Wizyta końcowa	22/73 (30,1%)	15/75 (20,0%)	RB = 1,51 [0,85; 2,67]; p>0,05	-	
Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali CBS w ocenie spastycznej kończyny górnej **	Mycie dłoni	4 tygodnie	18*/73 (24,6%)	9*/75 (12,0%)	RB = 2,05 [1,01; 4,24]	8 [4; 569]
		12 tygodni	14*/73 (19,1%)	5*/75 (6,6%)	RB = 2,88 [1,14; 7,39]	8 [5; 56]
		do 20 tygodnia	10*/73 (13,7%)	4*/75 (5,3%)	RB = 2,57 [0,90; 7,49]	-
	Obcinanie paznokci	4 tygodnie	17*/73 (23,3%)	12*/75 (16,0%)	RB = 1,46 [0,76; 2,81]	-
		12 tygodni	13*/73 (17,8%)	15*/75 (20,0%)	RB = 0,89 [0,46; 1,72]	-
		do 20 tygodnia	13*/73 (17,8%)	13*/75 (17,3%)	RB = 1,03 [0,52; 2,04]	-
	Mycie dołu pachowego	4 tygodnie	14*/73 (19,2%)	8*/75 (10,7%)	RB = 1,80 [0,82; 3,97]	-
		12 tygodni	13*/73 (17,8%)	9*/75 (12,0%)	RB = 1,48 [0,69; 3,21]	-
		do 20 tygodnia	13*/73 (17,8%)	8*/75 (10,7%)	RB = 1,67 [0,76; 3,73]	-

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Punkt końcowy		Okres obserwacji od iniekcji	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			Xeomin	Placebo		
	Wkładanie do rękawa	4 tygodnie	20*/73 (27,4%)	12*/75 (16,0%)	RB = 1,71 [0,92; 3,24]	-
		12 tygodni	19*/73 (26,0%)	16*/75 (21,3%)	RB = 1,22 [0,69; 2,17]	-
		do 20 tygodnia	19*/73 (26,0%)	14*/75 (18,6%)	RB = 1,39 [0,77; 2,56]	-
	Nakładanie szyny	4 tygodnie	6/73 (8,2%)	2*/75 (2,6%)	RB = 3,08 [0,74; 13,09]	-
		12 tygodni	4*/73 (5,5%)	3*/75 (4,0%)	RB = 1,37 [0,35; 5,33]	-
		do 20 tygodnia	4*/73 (5,5%)	3*/75 (4,0%)	RB = 1,37 [0,35; 5,33]	-
Punkt końcowy	Ocena	n/N (%)		RB/RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
		Xeomin	Placebo			
Całkowita ocena efektów zastosowanej terapii w 4-stopniowej skali**	wg badaczy	Bardzo dobra	11/73 (15,1%)	2/75 (2,7%)	RB = 5,65 [1,47; 22,28]	NNT=9 [5; 28]
		Dobra	32/73 (43,8%)	24/75 (32,0%)	RB = 1,37 [0,91; 2,09]	-
		Umiarkowana	14/73 (19,2%)	12/75 (16,0%)	RB = 1,20 [0,60; 2,39]	-
		Słaba	15/73 (20,5%)	35/75 (46,7%)	RR = 0,44 [0,26; 0,72]	NNH=4 [3; 10]
	wg pacjentów	Bardzo dobra	7/73 (9,6%*)	2/75 (2,7%*)	RB = 3,60 [0,88; 14,93]	-
		Dobra	41/73 (56,2%*)	21/75 (28,0%*)	RB = 2,01 [1,34; 3,07]	NNT=4 [3; 9]
		Umiarkowana	9/73 (12,3%*)	17/75 (22,7%*)	RB = 0,54 [0,26; 1,11]	-
		Słaba	15/73 (20,5%*)	33/75 (44,0%*)	RR = 0,47 [0,28; 0,77]	NNH=5 [3; 12]
	wg opiekunów	Bardzo dobra	8/73 (11,0%*)	2/75 (2,7%*)	RB = 4,11 [1,03; 16,77]	NNT=13 [6; 483]
		Dobra	21/73 (28,8%*)	17/75 (22,7%*)	RB = 1,27 [0,74; 2,20]	-
		Umiarkowana	9/73 (12,3%*)	10/75 (13,3%*)	RB = 0,92 [0,41; 2,09]	-
		Słaba	8/73 (11,0%*)	24/75 (32,0%*)	RR = 0,34 [0,17; 0,69]	NNH=5 [3; 13]

*Obliczenia wykonawcy AKL; **Dane z rejestru badań klinicznych i raportów z badania dostarczonych wykonawcy analiz przez wnioskodawcę; *** Dane z rejestru badań klinicznych

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla punktów końcowych typu *time-to-event* – badanie Kanovsky 2009

Punkty końcowe*	Xeomin N=73 mediana [95% CI]	Placebo N=75 mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (czas jaki upłynął od iniekcji BTX-A do wystąpienia efektu terapeutycznego – w ocenie pacjentów)	4,0 [3,0; 7,0]	20,0 [10,0; nie oszacowano]	Bd.	<0,001
Czas do zaniknięcia odpowiedzi na leczenie (czas jaki upłynął od iniekcji BTX-A do zaniku efektu terapeutycznego – w ocenie pacjentów)	10,0 [9,0; 11,0]	10,0 [10,0; 11,0]	Bd.	0,733
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)	87 [86,0; 94,0]	84 [0,0; 84,0]	Bd.	0,004

*Dane z rejestru badań klinicznych

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla punktów końcowych dla zmiennych ciągłych – badanie Kanovsky 2009

Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej oceniana w skali Ashwortha*					
Grupa mięśni	Okres obserwacji od iniekcji	Grupa badana Xeomin Średnia ±SD [95% CI], N	Grupa kontrolna placebo Średnia ±SD [95% CI], N	MD [95% CI]	Wartość p
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
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
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
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]; N=54	-0,36±0,64 [-0,53; -0,20]; N=55	-0,36 [-0,61; -0,11]	<0,05
	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
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

* Dane z rejestru badań klinicznych i raportów z badania dostarczonych wykonawcy analiz przez wnioskodawcę

I rzędowy punkt końcowy dla porównania terapii Xeominem i terapii placebo:

- W grupie pacjentów przyjmujących Xeomin wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha względem wartości początkowej dla zginaczy nadgarstka w 4 tygodniu od iniekcji, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

II rzędowych punktów końcowych dla porównania terapii Xeominem i terapii placebo:

Według analizy skuteczności wnioskodawcy, podanie produktu leczniczego Xeomin w porównaniu do placebo prowadzi do uzyskania:

- ♦ wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w skali Ashwortha:

- w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie;
 - w grupie mięśni zginaczy palców w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie;
 - w grupie mięśni zginaczy kciuka w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie dla okresu obserwacji 2, 4 i 12 tygodni;
 - w grupie mięśni zginaczy łokcia w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie dla okresu obserwacji 2 i 4 tygodnie;
 - w obrębie mięśni nawracaczy przedramienia w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki nieistotne statystycznie.
- ♦ redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej w skali Ashwortha :
- w grupie mięśni zginaczy nadgarstka w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie;
 - w grupie mięśni zginaczy palców w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie dla okresu obserwacji: 2, 4, 8 i 12 tygodni;
 - w grupie mięśni zginaczy kciuka w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie dla okresu obserwacji: 2 i 4 tygodnie;
 - w grupie mięśni zginaczy łokcia w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie dla okresu obserwacji: 2, 4 i 12 tygodni;
 - w obrębie mięśni nawracaczy przedramienia w okresie od iniekcji: 2, 4, 8 i 12 tygodni oraz podczas wizyty końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) – wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie dla okresu obserwacji: 4 i 8 tygodni.
- ♦ wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano redukcją 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 (wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie), a także podczas wizyty końcowej tj. do 20 tygodnia od podania leku (wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie).
- ♦ wyższego odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w poszczególnych celach terapeutycznych ocenianych w skali DAS (dane nie zostały przedstawione w tabeli), takich jak:
- radzenie sobie z higieną: w 2, 4 i 8 tygodniu od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie, a także w 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) - wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie,
 - radzenie sobie z ubieraniem się: w 2 tygodniu obserwacji - wg obliczeń wnioskodawcy wynik istotny statystycznie, a także w 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) - wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie),
 - możliwość zmiany pozycji kończyny: w 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie, a także podczas końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) - wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie,
 - zmniejszenie odczuwania bólu: w 2, 4 i 8 tygodniu od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie, a także w 12 tygodniu oraz podczas końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) - wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie,
- ♦ wyższego odsetka pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali CBS w ocenie spastycznej kończyny górnej (z wyjątkiem zakresu: obcinania paznokci spastycznej kończyny górnej w 12 tygodniu od iniekcji, gdzie zanotowano przewagę placebo nad BTX-A – wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie).
- w zakresie mycia dłoni w 4 i 12 tygodniu od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie, a także do 20 tygodnia od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie.
 - w zakresie obcinania paznokci w 4 i do 20 tygodnia od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki nieistotne statystycznie.
 - w zakresie mycia dołu pachowego w 4, 12, a także do 20 tygodnia od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki nieistotne statystycznie.

- w zakresie wkładania spastycznej kończyny do rękawa w 4, 12, a także do 20 tygodnia od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki nieistotne statystycznie.
 - w zakresie nakładania szyny na spastyczną kończynę górną w 4, 12, a także do 20 tygodnia od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki nieistotne statystycznie.
- ♦ wyższego odsetka badaczy i opiekunów, którzy ocenili terapię BTX-A, jako bardzo dobrą (wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie) oraz wyższego odsetka pacjentów, którzy ocenili efekty terapii BTX-A jako dobre (wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił w AKL wyniki dotyczące:

- Czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (rozumianego jako czasu od iniekcji BTX-A do wystąpienia efektu terapeutycznego), którego mediana w ocenie pacjentów wyniosła w grupie BTX-A 4 dni [95% CI: 3,0; 7,0], zaś w grupie PLC wyniosła 20 dni [95% CI: 10,0; nie oszacowano]. W odniesieniu do tego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie ($p < 0,001$) przewagę produktu leczniczego Xeomin względem placebo.
- Czasu do zaniku odpowiedzi na leczenie (rozumianego jako czasu od iniekcji BTX-A do zaniku efektu terapeutycznego), którego mediana w ocenie pacjentów wyniosła 10 dni zarówno w grupie BTX-A [95% CI: 9,0; 11,0], jak i w grupie PLC [95% CI: 10,0; 11,0].
- Długość trwania odpowiedzi (rozumianego jako czasu od iniekcji BTX-A do konieczności ponownego jej podania), którego mediana w grupie BTX-A wyniosła 87 dni [95% CI: 86,0; 94,0], zaś w grupie placebo wyniosła 84 dni [95% CI: 0; 84,0]. W odniesieniu do tego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie ($p = 0,004$) przewagę produktu leczniczego Xeomin względem placebo.

XEOMIN vs BOTOX – analiza wyników porównania pośredniego

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę dla pośredniego porównania produktu leczniczego Xeomin i Botox przez wspólny komparator – placebo, na podstawie wyników badań *Kanovsky 2009* (Xeomin vs placebo) oraz *Brashear 2002* i *Simpson 1996* (Botox vs placebo).

Ze względu na obszerność danych, nie przedstawiano w niniejszym raporcie wyników porównań bezpośrednich: Xeomin vs placebo oraz Botox vs placebo.

Wyniki istotne statystycznie dla porównania pośredniego Botoxu i Xeominu wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie Xeomin vs placebo vs Botox

Grupa mięśni	Okres obserwacji	Xeomin WMD [95% CI]; p	Botox WMD [95% CI]	Xeomin vs Botox WMD [95% CI]
Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzona w skali ASH				
zginacze nadgarstka	2 tygodnie	-0,45 [-0,68; -0,22]; $p < 0,05$	-0,42 [-0,72; -0,12]; $p < 0,05$	-0,03 [-0,41; 0,35]; $p > 0,05$
	4 tygodnie	-0,49 [-0,74; -0,24]; $p < 0,05$	-0,59 [-0,91; -0,27]; $p < 0,05$	0,10 [-0,30; 0,51]; $p > 0,05$
	6 tygodni (Botox) – 8 tygodni (Xeomin)	-0,54 [-0,80; -0,28]; $p < 0,05$	-0,99 [-1,20; -0,78]; $p < 0,05$	0,39 [-0,03; 0,80]; $p > 0,05$
	10-12 tygodni (Botox) – 12 tygodni (Xeomin)	-0,36 [-0,62; -0,10]; $p < 0,05$	-0,34 [-0,80; 0,12]; $p > 0,05$	0,15 [-0,19; 0,50]; $p > 0,05$
	16 tyg. (Botox) – do 20 tyg. (Xeomin)	-0,28 [-0,49; -0,07]; $p < 0,05$	0,22 [-0,23; 0,68]; $p > 0,05$	-0,50 [-1,00; 0,00]; $p > 0,05$
zginacze palców	6 tygodni (Botox) – 8 tygodni (Xeomin)	-0,55 [-0,83; -0,27]; $p < 0,05$	-1,02 [-1,35; -0,69]; $p < 0,05$	0,47 [0,04; 0,90]; $p < 0,05$
	12 tygodni	-0,36 [-0,63; -0,09]; $p < 0,05$	-0,66 [-0,96; -0,36]; $p < 0,05$	0,30 [-0,10; 0,70]; $p > 0,05$
zginacze kciuka	12 tygodni	-0,48 [-0,97; 0,01]; $p > 0,05$	-0,61 [-1,08; -0,14]; $p < 0,05$	0,13 [-0,55; 0,81]; $p > 0,05$
zginacze łokcia	2 tygodnie	-0,43 [-0,66; -0,20]; $p < 0,05$	-0,50 [-0,83; -0,17]; $p < 0,05$	0,07 [-0,33; 0,47]; $p > 0,05$
	4 tygodnie	-0,36 [-0,61; -0,11]; $p < 0,05$	-0,51 [-0,78; -0,24]; $p < 0,05$	0,15 [-0,22; 0,51]; $p > 0,05$
	6 tygodni (Botox) – 8 tygodni (Xeomin)	-0,26 [-0,54; 0,02]; $p > 0,05$	-0,19 [-0,53; 0,15]; $p > 0,05$	-0,07 [-0,52; 0,37]; $p > 0,05$
	10-12 tygodni (Botox) – 12 tygodni (Xeomin)	-0,26 [-0,50; -0,02]; $p < 0,05$	-0,28 [-0,62; 0,07]; $p > 0,05$	0,02 [-0,40; 0,44]; $p > 0,05$
	16 tygodni (Botox) – do 20 tyg. (Xeomin)	-0,21 [-0,44; 0,02]; $p > 0,05$	0,19 [-0,08; 0,45]; $p > 0,05$	-0,40 [-0,75; -0,04]; $p < 0,05$

Grupa mięśni	Okres obserwacji	Xeomin RB [95% CI]; p	Botox RB [95% CI]; p	Xeomin vs Botox RB [95% CI]; p
Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej*				
zginacze nadgarstka	2 tygodnie	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
	4 tygodnie	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
	6 tygodni (Botox) – 8 tygodni (Xeomin)	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
	10-12 tygodni (Botox) – 12 tygodni (Xeomin)	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
	16 tygodni (Botox) – do 20 tyg. (Xeomin)	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
zginacze palców	6 tygodni (Botox) – 8 tygodni (Xeomin)	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
	12 tygodni	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
zginacze kciuka	6 tygodni (Botox) – 8 tygodni (Xeomin)	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
	12 tygodni	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
zginacze łokcia	2 tygodnie	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
	4 tygodnie	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
	6 tygodni (Botox) – 8 tygodni (Xeomin)	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
	10-12 tygodni (Botox) – 12 tygodni (Xeomin)	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
	16 tygodni (Botox) – do 20 tyg. (Xeomin)	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
Okres obserwacji		Xeomin RB [95% CI]; p	Botox RB [95% CI]; p	Xeomin vs Botox RB [95% CI]; p
Odsetek pacjentów z redukcją stopnia niesprawności (poprawa) względem wartości początkowej ocenianą w skali DAS w założonym celu terapeutycznym				
6 tygodni (Botox) – 8 tygodni (Xeomin)		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

* wyniki dotyczące odsetka pacjentów z redukcją napięcia mięśniowego względem wartości początkowej ocenianą w skali ASH w przypadku badania Kanovsky 2009 pochodzą z danych niepublikowanych

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, wskazują na istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Xeomin względem produktu leczniczego Botox w odniesieniu do:

- większego stopnia redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzonej w skali ASH w grupie mięśni odpowiedzialnych za zginanie łokcia w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni od iniekcji (WMD=-0,40 [95% CI: -0,75; -0,04]);
- wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punktu w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie nadgarstka, w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni (RB=3,29 [95% CI: 1,08; 10,02]).

Według analizy wnioskodawcy, wykazano istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Botox nad produktem leczniczym Xeomin w odniesieniu do:

- większego stopnia redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzonej w skali ASH w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie palców, w okresie obserwacji 6 - 8 tygodni od iniekcji (WMD=0,47 [95% CI: 0,04; 0,90]);
- wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie palców w okresie obserwacji 6 – 8 tygodni od iniekcji (RB=0,55 [95% CI: 0,31; 0,99]) oraz 12 tygodni (RB=0,30 [95% CI: 0,12; 0,74]), a także w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie kciuka w okresie obserwacji 6 - 8 tygodni od iniekcji (RB=0,41 [95% CI: 0,20; 0,83]).

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki nieistotne statystycznie na korzyść produktu leczniczego Xeomin:

- większa średnia redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzona w skali ASH w obrębie:
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie nadgarstka w okresie od iniekcji: 2 tyg., od 10-12 tyg. (Botox) do 12 tyg. (Xeomin) oraz od 16 tyg. od iniekcji (Botox) do 20 tyg. (Xeomin);

- mięśni odpowiedzialnych za zginanie łokcia w okresie od iniekcji 6 tyg. (Botox) lub 8 tyg. (Xeomin);
- wyższy odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni:
 - zginaczy nadgarstka w okresie 2 tygodni od iniekcji;
 - zginaczy łokcia w okresie obserwacji od iniekcji 16 tygodni (Botox) lub do 20 tygodni (Xeomin).

Poniżej omówiono wyniki nieistotne statystycznie na korzyść Botoxu:

- większa średnia redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzona w skali ASH w obrębie mięśni:
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie nadgarstka w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji oraz w okresie obserwacji 6 tygodni od iniekcji (Botox) lub 8 tygodni od iniekcji (Xeomin);
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie palców w okresie obserwacji 12 tygodni od iniekcji;
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie kciuka w okresie 12 tygodni od iniekcji;
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie łokcia w okresie od iniekcji: 2 tygodni, 4 tygodni oraz 10-12 tygodni od iniekcji (Botox) lub 12 tygodni (Xeomin);
- wyższy odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni:
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie nadgarstka w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji, 6 tyg. od iniekcji (Botox) lub 8 tyg. (Xeomin), 10-12 tyg. od iniekcji (Botox) lub 12 tyg. (Xeomin);
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie kciuka w okresie od iniekcji 12 tygodni;
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie łokcia w okresie obserwacji 2 tygodni od iniekcji, 4 tyg., 6 tyg. od iniekcji (Botox) lub 8 tyg. (Xeomin) oraz 10-12 tyg. od iniekcji (Botox) lub 12 tyg. (Xeomin);
- wyższy odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję stopnia niesprawności względem wartości początkowej ocenianej w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w okresie obserwacji od iniekcji 6 tygodni (Botox) lub 8 tygodni (Xeomin).

XEOMIN vs BSC

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę dla bezpośredniego porównania produktu leczniczego Xeomin i BSC na podstawie wyników badania *Hesse 2012*. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie Xeomin vs BSC, badanie *Hesse 2012*

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Xeomin N=9 średnia \pm SD	Brak interwencji N=9 średnia \pm SD	MD [95% CI]	p
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni palców	Wartość początkowa	1,7 \pm 0,5	1,6 \pm 0,5	0,10 [-0,36; 0,56]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	0,4 \pm 0,5	1,9 \pm 0,7	-1,50 [-2,06; -0,94]	<0,05
	6 miesięcy od iniekcji	1,4 \pm 0,7	2,4 \pm 0,9	-1,00 [-1,74; -0,26]	<0,05
Ocena spastyczności dokonywana przez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny przeprowadzana w skali REPAS	Wartość początkowa	9,5 \pm 3,9	8,4 \pm 3,1	1,10 [-2,15; 4,35]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	2,9 \pm 3,2	10,3 \pm 4,3	-7,40 [-10,90; -3,90]	<0,05
	6 miesięcy od iniekcji	7,7 \pm 5,6	14,0 \pm 5,9	-6,30 [-11,61; -0,99]	<0,05
Ocena funkcji kończyny górnej przeprowadzana w skali Fugl-Meyer	Wartość początkowa	6,6 \pm 3,9	7,3 \pm 2,7	-0,70 [-3,80; 2,40]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	10,0 \pm 4,2	9,9 \pm 4,2	0,10 [-3,78; 3,98]	>0,05
	6 miesięcy od iniekcji	13,1 \pm 4,9	12,8 \pm 5,8	0,30 [-4,66; 5,26]	>0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzana w skali DAS	Wartość początkowa	9,1 \pm 3,2	9,2 \pm 2,9	-0,10 [-2,92; 2,72]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	5,6 \pm 2,4	9,0 \pm 3,2	-3,40 [-6,01; -0,79]	<0,05
	6 miesięcy od iniekcji	5,7 \pm 3,2	10,9 \pm 4,4	-5,20 [-8,75; -1,65]	<0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzana w skali DAS w zakresie mycia dłoni	Wartość początkowa	1,7 \pm 0,7	1,4 \pm 1,2	0,30 [-0,61; 1,21]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	1,3 \pm 0,7	1,4 \pm 1,0	-0,10 [-0,90; 0,70]	>0,05
	6 miesięcy od iniekcji	1,4 \pm 0,5	2,1 \pm 1,6	-0,70 [-1,80; 0,40]	>0,05
Ocena stopnia niesprawności pacjentów w skali DAS przeprowadzana w zakresie wkładania kończyny do rękawa	Wartość początkowa	1,3 \pm 1,0	1,4 \pm 1,0	-0,10 [-1,02; 0,82]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	0,8 \pm 0,7	1,1 \pm 1,2	-0,30 [-1,21; 0,61]	>0,05
	6 miesięcy od iniekcji	0,9 \pm 0,6	1,2 \pm 1,0	-0,30 [-1,06; 0,46]	>0,05

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Xeomin N=9 średnia±SD	Brak interwencji N=9 średnia±SD	MD [95% CI]	p
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]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	1,6±0,5	2,1±0,6	-0,50 [-1,01; 0,01]	>0,05
	6 miesięcy od iniekcji	1,8±0,8	2,9±1,1	-1,10 [-1,99; -0,21]	<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]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	0,8±0,7	2,0±0,7	-1,20 [-1,85; -0,55]	<0,05
	6 miesięcy od iniekcji	1,4±1,0	2,9±1,2	-1,50 [2,52; -0,48]	<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]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	0,6±0,7	1,3±0,9	-0,70 [-1,44; 0,04]	>0,05
	6 miesięcy od iniekcji	0,9±0,8	2,1±0,9	-1,20 [-1,99; -0,41]	<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]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	0,6±0,5	1,0±0,5	-0,40 [-0,86; 0,06]	>0,05
	6 miesięcy od iniekcji	0,7±0,7	1,8±0,7	-1,10 [-1,75; -0,45]	<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]	>0,05
	4 tygodnie od iniekcji	5,6±2,4	9,0±3,2	-3,40 [-6,01; -0,79]	<0,05
	6 miesięcy od iniekcji	5,7±3,2	10,9±4,0	-5,20 [-8,55; -1,85]	<0,05

Przedstawione wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę technologii lekowej Xeomin nad BSC w zakresie:

- oceny napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni palców 4 tygodnie i 6 miesięcy od iniekcji;
- oceny spastyczności dokonywanej przez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny przeprowadzanej w skali REPAS w okresie 4 tygodni i 6 miesięcy od iniekcji;
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS 4 tygodnie i 6 miesięcy od iniekcji;
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS przeprowadzana w zakresie wkładania ręki do rękawiczki w okresie 6 miesięcy od iniekcji;
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie obcinania paznokci w okresie 4 tygodni i 6 miesięcy od iniekcji;
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie odczuwania bólu podczas prostowania nadgarstka i palców 6 miesięcy od iniekcji;
- całkowitej oceny stopnia niesprawności pacjentów przeprowadzanej w skali DAS w okresie 4 tygodni i 6 miesięcy od iniekcji.

Wśród wyników nieistotnych statystycznie odnotowano przewagę technologii lekowej Xeomin nad BSC w odniesieniu do:

- oceny funkcji kończyny górnej przeprowadzanej w skali Fugl-Meyera w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji;
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w domenie mycia dłoni w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji;
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w domenie wkładania kończyny do rękawa w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji;
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w domenie wkładania ręki do rękawiczki w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji;
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w odczuwaniu bólu podczas prostowania nadgarstka w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji;
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w odczuwaniu bólu podczas prostowania palców w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji.

XEOMIN – dodatkowe dane z Kanovsky 2011

Okres obserwacji w badaniu *Kanovsky 2011* wynosił 89 tygodni, podczas którego pacjenci otrzymali do 6 iniekcji toksyny botulinowej w średniej skumulowanej dawce 1197,0±450,8 jednostek w czasie tych 6

podają (brak grupy kontrolnej). Ocena skuteczności miała miejsce w 4 tygodniu po każdej iniekcji toksyny botulinowej typu A. Nie przedstawiono wyników po 6 podaniu BTX-A, ze względu na zbyt małą liczebność populacji. Zanotowano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) redukcję napięcia mięśniowego mierzonego skalą Ashwortha o ≥ 1 punkt względem wartości wyjściowej w grupie zginaczy nadgarstka, palców, łokcia i kciuka oraz nawracaczy przedramienia we wszystkich okresach obserwacji fazy otwartej. Po 4 sesji BTX-A w fazie otwartej zanotowano redukcję w grupie zginaczy nadgarstka u 66,3% względem wartości wyjściowej; w grupie zginaczy palców u 76,9%; w grupie zginaczy łokcia u 60,0%; w grupie zginaczy kciuka u 64,9% i w grupie nawracaczy przedramienia u 48,8%. Zanotowano również istotnie statystycznie większą redukcję niesprawności mierzoną skalą DAS w założonym celu terapeutycznym względem wartości wyjściowej we wszystkich okresach obserwacji fazy otwartej (po 1 podaniu BTX-A redukcja nastąpiła u 56,3%, po 2 podaniu u 43,3%; po 3 podaniu u 49,5%; po 4 podaniu u 52,9%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 99 dni (95% CI: 95,7; 108,7). Analiza profilu bezpieczeństwa dla 145 pacjentów w okresie obserwacji 89 tygodni wykazała, że 56,6% pacjentów w czasie trwania otwartej fazy badania doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Większość zdarzeń niepożądanych miała miejsce w czasie 2 pierwszych podań w fazie otwartej. Większość zdarzeń niepożądanych była lekkiego i umiarkowanego stopnia. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 7,6% pacjentów a poważne działania niepożądane u 17,2%; żadne z nich nie zostało zakwalifikowane jako bezpośrednio powiązane z podawanym leczeniem. Badacze ocenili tolerancyjność leczenia jako dobra lub bardzo dobrą dla $>95\%$ pacjentów w pierwszych 4 podaniach. Nie wykryto obecności przeciwciał neutralizujących BTX-A pod koniec okresu obserwacji.

3.3.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa, na podstawie badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w których zdefiniowane punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa umożliwiają porównanie technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Xeomin) poprzez wspólną referencję (placebo) z odpowiednimi komparatorami:

- Xeomin vs PLC: badanie: *Kanovsky 2009*,
- Xeomin vs Botox: badania: *Kanovsky 2009* oraz *Brashear 2002*, *Childers 2004*, *Kaji 2010* oraz *Wolf 2012*;
- Xeomin vs Dysport: badania: *Kanovsky 2009* oraz *Bakheit 2000*, *Bakheit 2001*, *Bhakta 2000*, *Kong 2007*, *McCroly 2009*, *Seputtitada 2005*, *Yelnik 2007* oraz *Rosales 2012*.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania Xeomin vs placebo

Dane odnośnie bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin vs placebo zostały w AKL przedstawione na podstawie publikacji *Kanovsky 2009*, a także niepublikowanych materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę i protokołu badań klinicznych. Według obliczeń wnioskodawcy, różnice pomiędzy grupami w częstości raportowania poniżej przedstawionych zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$). Należy nadmienić, że wielkość próby w badaniach klinicznych najczęściej nie jest szacowana pod kątem testowania hipotez dotyczących parametrów bezpieczeństwa, w związku z czym, „moc testów może być zbyt niska, ażeby wykazać statystyczną istotność różnic.

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa dla porównania Xeomin vs placebo

Zdarzenia niepożądane	Xeomin N=73 n (%)	Placebo N=75 n (%)	Xeomin vs PLC RR/Peto OR [95% CI]
Zdarzenia niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem			
Ogółem	20 (27,4%)***	17 (22,7%)***	RR = 1,21 [0,69; 2,12]
	21 (28,8%)*	20 (26,7%)*	RR = 1,08 [0,64; 1,82]
Układowe zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>)***	1 (1,4%)	0	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]
Biegunka */**/***	2 (2,7%)	2 (2,7%)	RR = 1,03 [0,15; 7,10]
Dysfagia***	0	1 (1,3%)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]
Wymioty*/**/***	0	2 (2,7%)	Peto OR = 0,14 [0,01; 2,21]
Ból w miejscu podania***	0	1 (1,3%)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]
Gorączka***	0	1 (1,3%)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]
Zapalenie nosogardzieli***	1 (1,4%)	0	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]
Kontuzje*/**/***	1 (1,4%)	2 (2,7%)	RR = 0,51 [0,05; 5,54]
Hipercholesterolemia*/**/***	2 (2,7%)	1 (1,3%)	RR = 2,05 [0,19; 22,17]

Zdarzenia niepożądane	Xeomin N=73 n (%)	Placebo N=75 n (%)	Xeomin vs PLC RR/Peto OR [95% CI]
Hiperglukemia*/**/***	3 (4,1%)	0	Peto OR = 7,81 [0,80; 76,27]
Zawroty głowy o charakterze nieukładowym (ang. <i>dizziness</i>)***	0	1 (1,3)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]
Napady padaczkowe */**	2 (2,7%)	0	Peto OR = 7,70 [0,48; 124,32]
Ból głowy*/**/***	2 (2,7%)	1 (1,3%)	RR = 2,05 [0,19; 22,17]
Nadciśnienie***	1 (1,4%)	1 (1,3%)	RR = 1,03 [0,07; 16,12]
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem***			
Ogółem	2 (2,7%)	3 (4,0%)	RR = 0,68 [0,12; 3,98]
Dysfagia	0	1 (1,3%)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]
Ból w miejscu podania	0	1 (1,3%)	
Ból głowy	1 (1,4%)	0	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]
Poważne zdarzenia niepożądane**			
Ogółem	4 (5,5%)	1 (1,3%)	RR = 4,11 [0,47; 35,9]
Zawroty głowy o charakterze układowym i etiologii ośrodkowej (ang. <i>vertigo</i>)	1 (1,4%)	0	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]
Zapalenie tkanki tłuszczowej	1 (1,4%)	0	
Napady padaczkowe	1 (1,4%)	0	
Krwak wewnątrzczaszkowy	0	1 (1,3%)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]
Niedowład kończyn dolnych	1 (1,4%)	0	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,87]
Stan padaczkowy	1 (1,4%)	0	
Przewlekłe zapalenie oskrzeli	1 (1,4%)	0	
Nadciśnienie	1 (1,4%)	0	

*na podstawie Kanovsky 2009; **na podstawie protokołu badań klinicznych opublikowanego na http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00432666?term=xomin+and+spasticity&rank=4§=Xqie015_01; ***na podstawie materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę

Na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować, iż nieistotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych Xeominem względem grupy pacjentów przyjmującej placebo, występowały następujące zdarzenia niepożądane: występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem (28,8% vs 26,7%), układowe zawroty głowy (1,4% vs 0%), zapalenie nosogardzieli (1,4% vs 0%), hipercholesterolemia (2,7% vs 1,3%), hiperglukemia (4,1% vs 0%), napady padaczkowe (2,7% vs 0%), ból głowy (2,7% vs 1,3%) oraz nadciśnienie (1,4% vs 1,3%), a także poważne zdarzenia niepożądane ogółem (5,5% vs 1,3%), w tym zawroty głowy o charakterze układowym i etiologii ośrodkowej, zapalenie tkanki tłuszczowej, napady padaczkowe, niedowład kończyn dolnych, stany padaczkowe, przewlekłe zapalenie oskrzeli i nadciśnienie.

Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów leczonych Xeominem względem grupy pacjentów przyjmującej placebo występowały: dysfagia, wymioty, ból w miejscu podania, gorączka, kontuzje, zawroty głowy o charakterze nieukładowym; zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (dysfagia, ból w miejscu podania) oraz poważne działania niepożądane w charakterze krwaków wewnątrzczaszkowych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego Xeomin vs Botox

Dane odnośnie bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin vs Botox zostały w AKL przedstawione na podstawie publikacji Kanovsky 2009, Brashear 2002, Childers 2004, Kaji 2010 i Wolf 2012. Według obliczeń wnioskodawcy, różnice pomiędzy grupami w częstości raportowania poniżej przedstawionych zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$). Należy nadmienić, że wielkość próby w badaniach klinicznych najczęściej nie jest szacowana pod kątem testowania hipotez dotyczących parametrów bezpieczeństwa, w związku z czym, moc testów może być zbyt niska, ażeby wykazać statystyczną istotność różnic.

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa dla porównania pośredniego Xeomin vs Botox

Punkt końcowy	Xeomin vs PLC RR/Peto OR [95% CI]	Botox vs PLC RR/Peto OR [95% CI]	Xeomin vs Botox RR/Peto OR [95% CI]
Zdarzenia niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem			
Ogółem	RR = 1,08 [0,64; 1,82]	RR = 1,08 [0,85; 1,36]	RR = 1,00 [0,57; 1,77]
Nieukładowe zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]	RR = 3,88 [0,45; 33,71]	RR = 0,09 [0,00; 4,15]
Ból głowy	RR = 2,05 [0,19; 22,17]	RR = 1,94 [0,37; 10,20]	RR = 1,06 [0,06; 19,30]
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem			
Ogółem	RR = 0,68 [0,12; 3,98]	RR = 1,19 [0,36; 3,92]	RR = 0,57 [0,07; 4,81]
Poważne zdarzenia niepożądane			
Ogółem	RR = 4,11 [0,47; 35,9]	RR = 1,90 [0,71; 5,05]	RR = 2,16 [0,20; 23,34]

Wyniki przedstawionego przez wnioskodawcę porównania pośredniego sugerują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin i w grupie pacjentów stosujących Botox nie różni się istotnie statystycznie. Ponadto wyniki porównania pośredniego sugerują, że w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin nieistotnie statystycznie częściej niż w grupie pacjentów stosujących Botox, występowały zdarzenia niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem w postaci bólów głowy oraz poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin w porównaniu do pacjentów stosujących Botox występowały: zdarzenia niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem w postaci nieukładowych zawrotów głowy oraz zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego Xeomin vs Dysport

Dane odnośnie bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeomin vs Dysport zostały w AKL przedstawione na podstawie publikacji *Kanovsky 2009, Bakheit 2000, Bakheit 2001, Bhakta 2000, Kong 2007, McCrory 2009, Seputtitada 2005, Yelnik 2007 i Rosales 2012*. Wszystkie niżej przedstawione działania niepożądane nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$).

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa dla porównania pośredniego Xeomin vs Dysport

Punkt końcowy	Xeomin vs PLC RR/Peto OR [95% CI]	Dysport vs PLC RR [95% CI]	Xeomin vs Dysport RR/Peto OR [95% CI]
Zdarzenia niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem)	RR = 1,08 [0,64; 1,82]	RR = 1,14 [0,96; 1,35]	RR = 0,95 [0,55; 1,64]
Ból w miejscu podania	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]	RR = 1,26 [0,63; 2,51]	RR = 0,27 [0,01; 7,07]
Kontuzje/przypadkowe urazy	RR = 0,51 [0,05; 5,54]	RR = 0,80 [0,20; 3,14]	RR = 0,64 [0,04; 9,96]
Napady padaczkowe	Peto OR = 7,70 [0,48; 124,32]	RR = 1,14 [0,36; 3,58]	RR = 4,50 [0,18; 113,57]
Nieukładowe zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	Peto OR = 0,14 [0,003; 7,01]	RR = 0,78 [0,18; 3,37]	RR = 0,44 [0,01; 14,65]
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)	RR = 0,68 [0,12; 3,98]	RR = 1,00 [0,34; 2,99]	RR = 0,68 [0,09; 5,42]
Poważne zdarzenia niepożądane (ogółem)	RR = 4,11 [0,47; 35,9]	RR = 1,44 [0,75; 2,74]	RR = 2,86 [0,30; 27,45]

Wyniki przedstawionego przez wnioskodawcę porównania pośredniego sugerują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin i w grupie pacjentów stosujących Dysport nie różni się istotnie statystycznie. Ponadto wyniki porównania pośredniego sugerują, że w grupie pacjentów stosujących Xeomin nieistotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej Dysportem występowały napady padaczkowe oraz poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów stosujących Xeomin niż w grupie leczonej Dysportem występowały: zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, a także układowe bóle głowy, kontuzje lub przypadkowe urazy oraz ból w miejscu podania.

3.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeomin, do najczęściej występujących ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych występujących podczas stosowania leku we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej zalicza się osłabienie mięśni, ból i krwiak w miejscu wstrzyknięcia.

Raportowano również działania niepożądane pojawiające się niezbyt często (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) – upośledzenie czucia, ból głowy, niedoczulica, krwaki, kaszel, utrudnione lub zaburzone połykanie, nudności, uczucie suchości w jamie ustnej, rumień, ból w kończynie, obrzęk stawów, ból mięśni, uczucie gorąca i obrzęk obwodowy.

Działania niepożądane raportowane po wprowadzeniu produktu leczniczego Xeomin do obrotu to objawy grypopodobne i reakcje nadwrażliwości (obrzemie, obrzęk, rumień, świąd, wysypka i duszność).

Źródło: ChPL Xeomin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: kwiecień 2013 r.)

W przedstawionej przez wnioskodawcę rozszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa preparatu Xeomin. Informacje uzyskano na drodze przeszukiwania stron internetowych URPL, EMA, FDA oraz *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*. W procesie przygotowywania analizy weryfikacyjnej Agencji przeprowadzono kontrolne przeszukiwanie.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego Agencji, zidentyfikowano ostrzeżenia/komunikaty bezpieczeństwa, które zastały pomięte w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę dotyczące:

- działań niepożądanych raportowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu (uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego); Źródło: FDA 2013, ChPL Xeomin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: kwiecień 2013 r.).
- działań niepożądanych raportowanych na stronie internetowej Health Canada i nieuwzględnionych w ChPL: przypadek obturacyjnej choroby płuc u 59-letniej kobiety, przypadek złamania kości promieniowej i rzepki oraz upadku u 65-letniej kobiety, przypadek gorączki i bólu opłucnowego u 59-letniej kobiety. Nie podano jednak, w jakich wskazaniach podawany był produkt leczniczy Xeomin u tych osób. Źródło: Health Canada 2013.

Ponadto, wnioskodawca wskazał w analizie klinicznej poniżej wymienione komunikaty dotyczące bezpieczeństwa produktu Xeomin we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej. Wyszczególnione w nich działania niepożądane są tożsame z wymienionymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL Xeomin kwiecień 2013 r.).

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) – brak doniesień;
- Europejska Agencja ds. Leków (EMA) – „doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazały różnic ani nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa preparatu Xeomin w porównaniu z innymi produktami leczniczymi zawierającymi toksynę botulinową”

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Xeomin_29/WC500008796.pdf (dostęp 28.05.2014 r.)

- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA):

- **FDA 2010**

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, zaczerwienieniem, obrzękiem, świszczącym oddechem, symptomami astmy, zawrotami głowy lub uczuciem słabości.

o **FDA 2008, 2009**

Dokument dotyczący bezpieczeństwa stosowania toksyn botulinowych (Botox, Dysport i NeuroBloc) opracowany przez producentów, w którym wskazano możliwość 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.

o **FDA 2007**

Dokument dotyczący bezpieczeństwa stosowania toksyn botulinowych (Botox, Dysport i NeuroBloc) opracowany przez producentów, w którym wskazano możliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących odległego rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej obejmujących m. in. osłabienie mięśni, dysfagię i zachłyśnięcie 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.

Ponadto wnioskodawca przedstawił dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z:

- opracowania wtórnego *Turkel 2006*, dotyczące jednak bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Botox, zatem nie przedstawiono ich w AWA;
- jeden opis przypadku wystąpienia krwaku w miejscu podania wraz ze świądem, dusznościami i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, duszności wymagały hospitalizacji. W następnych dniach pojawiły się również bóle nadbrzusza, również wymagające hospitalizacji, ustąpiły natomiast duszności;
- dane pochodzące z *Public Assessment Report*, w które sugerują, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po podaniu produktu Xeomin było podobne jak w badaniach dotyczących zastosowania produktu leczniczego Botox (odpowiednio 26,6% vs 26%). Większość raportowanych działań niepożądanych dotyczyła reakcji w miejscu podania leku. Częstość raportowania działań niepożądanych związanych z podaniem leku Xeomin wynosiła 12,4%, najczęściej w tej grupie raportowana była dysfagia, występująca głównie u pacjentów z krętcem szyi. Związana z zastosowanym leczeniem produktem leczniczym Xeomin słabość mięśni była obserwowana u 1,1% chorych. W badaniach włączonych do publikacji nie raportowano ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania analiz ekonomicznych, do analizy dołączonej do wniosku refundacyjnego włączono 12 publikacji opisujących 10 raportów i analiz ekonomicznych:

- kosztów-konsekwencji: *Radensky 2001*;
- kosztów-efektywności: *Ward 2005*;
- kosztów-żyteczności: *BOTULS (Shaw 2010, Skackley 2012), SMC 2007, SMC 2011a, BEST (NCT00549783, Borg 2011), Doan 2012,*
- minimalizacji kosztów: *Roze 2012, SMC 2013, Burbaud 2011,*

Tylko jedna publikacja (raport *Scottish Medicines Consortium, SMC 2013 r*) dotyczyła trzech toksyn botulinowych typu A: Dysportu, Botoxu i Xeominu. Postanowiono włączyć tę publikację do niniejszej AWA.

Pozostałe publikacje porównywały koszty stosowania:

- Botoxu z terapią standardową lub placebo (*BEST: NCT00549783 i Borg 2011, SMC 2011a, Doan 2012, Ward 2005, Radensky 2001*);
- Dysportu z terapią standardową lub placebo (*BOTULS: Shaw 2010, Skackley 2012 oraz SMC 2007*);
- Botoxu z Dysportem (*Roze 2012, Burbaud 2011*).

Z uwagi na fakt, iż rozpatrywany w ww. analizach ekonomicznych problem nie stanowi przedmiotu wniosku, nie włączono ich do niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez Agencję w dniu 09.06.2014 r. nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, które zostałyby bezzasadnie pominięte.

Tabela 24. Opublikowany raport HTA dotyczący BTX-A

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<i>Scottish Medicines Consortium</i> SMC 2013 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Szkocja; ocena analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego dla preparatu Dysport	<ul style="list-style-type: none"> • Dysport; • Botox; • Xeomin Uwzględniono równoważne dawkowanie leków: <ul style="list-style-type: none"> • Dysport: 1000 jedn. • Xeomin: 307 jedn., • Botox: 221 jedn. 	Analiza minimalizacji kosztów; Perspektywa płatnika publicznego; Horyzont czasowy: 1 rok (3 podania leku); Próg kosztowej efektywności: nie podano	Średnie roczne koszty terapii*: <ul style="list-style-type: none"> • Dysport: 924 £ (4 570,47 PLN); • Xeomin: 1 385 £ (6 850,75 PLN); • Botox: 1 062 £ (5 253,07 PLN). Średni koszt jednostki: <ul style="list-style-type: none"> • Dysport: 1,52 zł; • Xeomin: 6,43 zł; • Botox: 7,32 zł. Po uwzględnieniu równoważnego dawkowania wykazano, że spośród dostępnych preparatów najtańszy jest Dysport a najdroższy – Xeomin, natomiast koszt terapii maleje w następującej kolejności: Xeomin, Botox, Dysport. Zwrócono uwagę na niepewność związaną z przyjętymi dawkami. Uwaga AOTM: należy podkreślić, że wykorzystano porównania pośrednie dla Dysportu vs Botoxu oraz Dysportu vs Xeominu, co obarczone jest niepewnością wnioskowania.

*przekonwertowano do PLN z wykorzystaniem stawki: 1 GBP 4,9464 PLN, (średni kurs w październiku 2013 roku, zgodnie z informacjami przedstawionymi na portalu Narodowego Banku Polskiego, http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html; nie uwzględniono inflacji)

Należy mieć na uwadze, że powyżej zaprezentowane dane przedstawiają jedynie skrócone wyniki raportu HTA wykonanego przez *Scottish Medicines Consortium*.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A; IncobotulinumtoxinA; EAN 5909990643950) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.”

Komentarz analityków AOTM: Populacja wskazana w analizie wnioskodawcy jest niezgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. Przekazany do oceny Agencji uzgodniony projekt programu lekowego nie zawiera ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści. Mając na uwadze powyższe można stwierdzić, że wnioskowany program lekowy obejmuje szerszą populację niż uwzględniona w analizie ekonomicznej. Powyższą niezgodność opisano szczegółowo w rozdziale 2.1. *Przedmiot i historia wniosku* niniejszego opracowania.

Technika analityczna

- porównanie Xeomin vs. Botox oraz Xeomin vs. Dysport - analiza minimalizacji kosztów;
- porównanie Xeomin vs. placebo - analiza kosztów-użyteczności (analizę przeprowadzono adaptując opublikowane modele ekonomiczne).

Porównywane interwencje

- Xeomin vs. Botox oraz Xeomin vs. Dysport;
- Xeomin vs. placebo rozumiane, jako standardowa terapia – rehabilitacja niepołączona z podawaniem toksyny botulinowej.

Komentarz analityków AOTM: Produkt leczniczy Dysport jest aktualnie refundowany w ocenianym wskazaniu, w przeciwieństwie do produktu leczniczego Botox, który nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu, jednak był on przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu identycznym ze wskazaniem wnioskowanym i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTM.

Perspektywa

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych);

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, z perspektywy świadczeniobiorcy nie zidentyfikowano żadnych kategorii kosztu różniącego porównywane schematy terapeutyczne.

Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, w ramach zestawienia konsekwencji zdrowotnych, zestawienia kosztów i analizy kosztów-efektywności horyzont czasowy został ustalony na poziomie:

- 4 tygodni od podania jednej dawki leku w przypadku zestawienia konsekwencji i analizy kosztów-efektywności (taki sam horyzont dla kosztów i efektów) - długości okresu obserwacji badań klinicznych dostarczających informacji na temat skuteczności porównywanych interwencji, również proponowany program lekowy zakłada oceną skuteczności pierwszego podania po 4 tygodniach;
- do dwóch lat i przy uwzględnieniu do 6 podań toksyny botulinowej typu A w przypadku zestawienia kosztów realizacji proponowanego programu lekowego - oczekiwana długość stosowania toksyny botulinowej w ramach proponowanego programu lekowego

Dyskontowanie

Dyskontowanie kosztów na poziomie 5 % rocznie oraz wyników zdrowotnych na poziomie 3,5%.

Koszty

W ramach analizy wnioskodawcy zidentyfikowano następujące kategorie kosztu różniącego z perspektywy płatnika publicznego i dotyczące pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku:

- finansowanie produktu leczniczego Xeomin stosowanego w analizowanym wskazaniu,
- finansowanie świadczeń pobytowych i wizyt związanych z podawaniem toksyny botulinowej,
- finansowanie świadczeń diagnostycznych wśród pacjentów stosujących toksynę botulinową.

Komentarz analityków AOTM: W analizie wnioskodawcy, wskazano iż „założono brak generowania kosztu realizacji programu w grupie placebo”, a całkowity koszt stosowania komparatora „placebo” oszacowano na 0 PLN. Według zapisów § 5. ust. 2 pkt 1 lit. a rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, analiza

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

podstawowa zawiera m.in. zestawienie oszacowań kosztów porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku. Mając na uwadze powyższe, można stwierdzić, że pomimo faktu, iż pacjenci nie będą leczeni w programie, to ich leczenie będzie generowało koszty dla płatnika. Należy jednak zauważyć, że w analizie ekonomicznej skuteczność „placebo” została określona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych, zgodnie z którymi uwzględniano przeprowadzenie rehabilitacji przy braku podawania toksyny botulinowej. W analizie ekonomicznej koszty rehabilitacji uznano za kategorię kosztu nieróżniącego. Niemniej w ramach uzupełnień wnioskodawca zaprezentował oszacowania kosztu technologii opcjonalnej zdefiniowanej jako „placebo” (najlepsze lepsze leczenie wspomagające, standardowa terapia w tym, przede wszystkim rehabilitacja).

[Redacted]

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

[Redacted]

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

Model

Wykorzystany w opracowaniu wnioskodawcy model został opracowany w skrosczyce MS Excel® 2007 (model zawiera elementy stworzone w Visual Basic for Applications, VBA).

W tabeli poniżej przedstawiono parametry uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 27. Parametry modelowania uwzględnione w analizie podstawowej.

Analiza wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości. Scenariusze analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Scenariusze analizy wrażliwości.

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

		<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="4"></td> </tr> </table>																	
■		<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>																	
■		<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>																	
■		<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>																	
■		<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="4"></td> </tr> </table>																	
■		-																	
■		-																	
■		-																	
■		-																	
■		-																	
■		-																	
■		-																	
■		-																	
■		-																	

Ograniczenia według wnioskodawcy

Do podstawowych ograniczeń przedłożonej analizy, według wnioskodawcy „należy zakwalifikować brak możliwości wiarygodnego przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności, co jest związane przede wszystkim z brakiem danych umożliwiających konwersję wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności”.

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja wskazana w analizie wnioskodawcy jest niezgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. Przekazany do oceny Agencji uzgodniony projekt programu lekowego nie zawiera ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści. Mając na uwadze powyższe można stwierdzić, że wnioskowany program lekowy obejmuje szerszą populację niż uwzględniona w analizie ekonomicznej. Powyższą niezgodność opisano szczegółowo w rozdziale 2.1. <i>Przedmiot i historia wniosku</i> niniejszego opracowania.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK/?	Dla porównania Xeomin vs Dysport/Botox alternatywnym podejściem analitycznym byłoby przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	Niepewność dotycząca porównywalności efektów zdrowotnych terapii Xeomin vs Dysport oraz Botox - brak badań bezpośrednio porównujących analizowane technologie.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Maksymalny czas trwania leczenia w proponowanym programie lekowym wynosi 2 lata, w związku z czym nie przeprowadzono analizy ekonomicznej w dożywotnym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE DOTYCZY.	Brak uwag.

Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE DOTYCZY.	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak uwag.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z innymi toksynami botulinowymi typu A przedstawił analizę minimalizacji kosztów, natomiast alternatywnym podejściem analitycznym byłoby przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności. Wybór ww. techniki analitycznej (tj. analizy minimalizacji kosztów) budzi wątpliwości ze względu na fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne Xeomin vs. Dysport/Botox, a zgodnie z treścią wytycznych AOTM „analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (...) są równe”. Dowody takie nie zostały jednakże wskazane w analizach przedłożonych przez Wnioskodawcę, ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań, w których bezpośrednio porównywano by efektywność kliniczną Xeomin względem Dysport/Botox, natomiast wnioskowanie o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie przedstawionych dowodów (porównanie pośrednie z produktem Botox) jest obciążone dużą niepewnością.

Niemniej należy zauważyć, iż pozytywną rekomendacją refundacyjną w oparciu o analizę minimalizacji kosztów dla porównania Dysport vs Botox vs Xeomin wydało w 2013 r. szkockie SMC (*SMC 2013*).

Dodatkowo populacja wskazana w analizie ekonomicznej wnioskodawcy jest niezgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. Przekazany do oceny Agencji uzgodniony projekt programu lekowego nie zawiera ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści. Można stwierdzić, że wnioskowany program lekowy obejmuje szerszą populację niż uwzględniona w analizie ekonomicznej. Powyższą niezgodność opisano szczegółowo w rozdziale 2.1. *Przedmiot i historia wniosku* niniejszego opracowania.

Należy również zauważyć, iż oszacowania przedstawione dla porównania wnioskowanej technologii z innymi produktami zawierającymi toksynę botulinową typu A zostały przedstawione bez uwzględnienia ewentualnego występowania instrumentu podziału ryzyka dla technologii opcjonalnych. Powyższe może wpłynąć na zmianę wnioskowania z przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy minimalizacji kosztów.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Z uwagi na fakt, iż na dzień złożenia wniosku refundacyjnego nie istniała alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji w chwili składania wniosku nie zachodziły okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił jednak odpowiednie oszacowania. Mając na uwadze, iż aktualnie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu tj. produkt leczniczy Dysport, a także fakt iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego Xeomin nad produktem leczniczym Dysport, należy przyjąć, iż na chwilę obecną zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Poniższe oszacowania przedstawiono dla założenia finansowania ze środków publicznych produktu Xeomin w leczeniu poudarowej spasty czności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych. Należy zauważyć, że wnioskowany program lekowy obejmuje szerszą populację niż uwzględniona w analizie ekonomicznej (uzgodniony projekt programu lekowego nie zawiera ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści).

Porównanie Xeomin vs Placebo

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

Porównanie Xeomin vs inne preparaty toksyny botulinowej typu A Dysport / Botox

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Stosowne oszacowania wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy niniejszego opracowania.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w okresie 3 pierwszych lat realizacji proponowanego programu lekowego.

Komentarz analityków AOTM: Populacja wskazana w analizie wnioskodawcy jest niezgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. Przekazany do oceny Agencji uzgodniony projekt programu lekowego nie zawiera ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści. Mając na uwadze powyższe można stwierdzić, że wnioskowany program lekowy obejmuje szerszą populację niż uwzględniona w analizie wpływu na budżet. Powyższą niezgodność opisano szczegółowo w rozdziale 2.1. *Przedmiot i historia wniosku* niniejszego opracowania.

Populacja

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasu.

Kluczowe założenia

Zgodnie z opisem zamieszczonym przez wnioskodawcę: „oceny produkt jest w chwili obecnej refundowany w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, część B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Produkt leczniczego Xeomin włączony jest do grupy limitowej 1055.1 („toksyny botulinowe – 1”) i podawany bezpłatnie świadczeniobiorcy w leczeniu kręczy karku i kurczu powiek w ramach programu lekowego „Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (ICD-10 G24.3, G24.5, G24.4, G51.3, G24.8, G24.4)”. Mając powyższe na uwadze należy stwierdzić, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xeomin stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego będzie skutkowało rozszerzeniem zakresu jego wskazań objętych refundacją w ramach grupy 1055.1 („toksyny botulinowe – 1”).

W związku z faktem, iż wnioskodawca ubiega się o finansowanie produktu leczniczego Xeomin w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkt będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z terapią toksyną botulinową typu A, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją produktu leczniczego Xeomin.

Analizę scenariuszową przygotowano w oparciu o założenie liczebności leczonej populacji.

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Przeprowadzono też scenariuszową analizę wrażliwości obejmującą warianty skrajne (minimalny oraz maksymalny),

Koszty

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie:

- finansowanie produktu leczniczego Xeomin,
- finansowanie świadczeń pobytowych i wizyt związanych z podawaniem toksyny botulinowej,
- finansowanie świadczeń diagnostycznych wśród pacjentów stosujących toksynę botulinową.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)*	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] • Wie kość populacji została dookreślona do osób z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści, co stanowi zawężenie liczebności populacji w stosunku do uzgodnionego projektu programu lekowego (niezgodność opisano szczegółowo w rozdziale 2.1. <i>Przedmiot i historia wniosku</i> niniejszego opracowania). • Należy zauważyć, że na dzień złożenia wniosku żadna z toksyn botulinowych dostępnych na rynku ze wskazaniem określonym brzmieniem wnioskowanego programu lekowego nie była refundowana. Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69)”

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)*	Komentarz oceniającego
		refundowany jest produkt leczniczy Dysport. Należy zatem przypuszczać, że populacja docelowa w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji produktu Xeomin może zostać rozdzielona pomiędzy te produkty.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	<ul style="list-style-type: none"> Horyzont 3-letni. Przeprowadzono symulację wysokości nakładów z jednorocznego budżetu NFZ, co oznacza, że wielkość wydatków dla roku drugiego i trzeciego refundacji w wariancie bez RSS nie różni się.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK/?	<ul style="list-style-type: none"> Założono „realizację proponowanego programu lekowego wyłącznie przy uwzględnieniu finansowania ze środków publicznych produktu Xeomin”, co nie jest zgodne z obecnym stanem (aczkolwiek było zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku refundacyjnego). Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków (...) na dzień 1 maja 2014 roku, we wnioskowanym wskazaniu (tj. program lekowy „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”), refundowany jest produkt leczniczy Dysport. Niemniej podejście w analizie wnioskodawcy przedstawiające koszty realizacji programu przy uwzględnieniu produktu Xeomin, wydają się być uzasadnione.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet przedstawił całkowite koszty związane z refundacją Xeominu w ramach wnioskowanego programu lekowego, natomiast w analizie klinicznej oraz w ekonomicznej przedstawiono także porównania z produktem Dysport oraz Botox.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE DOTYCZY	Lek nie był refundowany wcześniej we wnioskowanym wskazaniu.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Pominięto koszty nieróżniące tj. koszty hospitalizacji ponoszone bezpośrednio po udarze i koszty rehabilitacji poudarowej, jako koszty nie mające wpływu na koszt inkrementalny. W opinii analityków AOTM podejście takie jest uzasadnione.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	Wnioskodawca złożył propozycję instrumentu podziału ryzyka.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

* „?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Dodatkowo należy zauważyć, że wielkość populacji w BIA została przez wnioskodawcę dookreślona do osób z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści, co stanowi zawężenie liczebności populacji w stosunku do uzgodnionego projektu programu lekowego (niezgodność opisano szczegółowo w rozdziale 2.1. *Przedmiot i historia wniosku* niniejszego opracowania).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu aktualnym i nowym.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: koszty inkrementalne – scenariusz istniejący i nowy (wariant podstawowy i warianty skrajne)

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

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: koszty inkrementalne

Koszt		Wariant		Wariant	
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Brak.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 39. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert	Uwagi do programu lekowego: „Leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61, I63, I69)”.
<p>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Księżopolska-Orłowska KK w dziedzinie rehabilitacji medycznej</p>	<p>Uzasadnienie wskazań do kompleksowego leczenia chorego ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu „Kompleksowe leczenie tj. <i>Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej</i>, jest świadczeniem zdrowotnym, które będąc finansowane ze środków publicznych w pełni pozwoli na osiągnięcie zamierzonych efektów leczenia. Podanie toksyny botulinowej typu A w powiązaniu z rehabilitacją medyczną, pozwoli poprawić funkcję spastycznej kończyny górnej po udarze mózgu oraz poprawić jakość życia pacjenta. Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69) nie zagwarantuje oczekiwanej efektywności leczenia z uwagi na brak sprecyzowanych wytycznych dotyczących warunków realizacji świadczenia, określenia kwalifikacji personelu realizującego świadczenia, miejsca jego realizacji oraz niezbędnego wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną, a także pełnego określenia warunków, które musi spełniać pacjent, aby być zakwalifikowanym do programu.”</p> <p>Realizacja świadczenia z perspektywy pacjenta „<i>Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej</i>, którego realizacja wymagać będzie dodatkowo zastosowania toksyny botulinowej jest znacznie skuteczniejsza z perspektywy oczekiwanych efektów. Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A nie zagwarantuje pełnego bezpieczeństwa z uwagi na formę realizacji opisanego terapeutycznego programu lekowego. Bazuje on na kontakcie z pacjentem ograniczonym do wizyty związanej z podaniem leku i wizyty kontrolnej, bez możliwości monitorowania całego procesu leczenia. Ten ograniczony kontakt ogranicza bezpieczeństwo leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu jak również ma wpływ na skuteczność terapii.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii</p>	<p>„Produkt leczniczy Xeomin powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ jest jedyną formą farmakologicznej interwencji obniżającej napięcie mięśniowe, której skuteczność została potwierdzona licznymi badaniami klinicznymi, które doprowadziły do jego rejestracji, a także w bardzo wielu krajach refundacji. Nie ma żadnych uzasadnionych merytorycznie danych, które wskazywałyby, że procedura nie powinna być finansowana.”</p>
<p>Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński, prof. nadzw. KK w dziedzinie fizjoterapii</p>	<p>„Leczenie botuliną nie zastępuje szeroko stosowanej fizjoterapii. W wielu przypadkach jest pomocna, ułatwia usprawnianie chorego. Z obserwacji własnych dotyczących leczenia spastyczności u dzieci z DPM [dziecięce porażenie mózgowie] nie mogę potwierdzić 100% skuteczności leczenia. W wielu przypadkach obserwuje się brak skuteczności leczenia.”</p>

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Ekspert	Uwagi do programu lekowego: „Leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61, I63, I69)”.
<p>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kwolek KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej dla woj. podkarpackiego</p>	<p>„Opiniowany projekt dotyczy produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A). W przyjętym przez Narodowy Fundusz Zdrowia programie uwzględniono preparat Botox, a jest jeszcze dopuszczona w Polsce toksyna botulinowa typu A Dysport. Podjęte ustalenia powinny dotyczyć tych trzech dopuszczonych w Polsce leków.” „Warunkiem niezbędnym jest zapewnienie pacjentowi po podaniu leku, w optymalnym czasie, rehabilitacji. W przeciwnym razie podanie leku mija się z celem. Uważam więc, że w pierwszej kolejności podawanie leku powinno być zarezerwowane dla lekarza specjalisty z zakresu rehabilitacji medycznej, który cały plan rehabilitacji dokładnie programuje, nadzoruje i ocenia efekty (skuteczność) tak prowadzonej terapii.”</p>
<p>Dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski, prof. nadzw. KW w dziedzinie neurologii dla woj. lubuskiego</p>	<p>„Wskazane jest aby wnioskowana metoda – leczenie toksyną botulinową spastyczności kończyny górnej (i jak wnioskuję także dolnej) u chorych po udarze mózgu była refundowana ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę dane literaturowe, poprawę komfortu życia chorych (w tym efekty przeciwbólowe, poprawę funkcjonalności kończyn) a co najbardziej istotne zwiększenia możliwości rehabilitacji – dostępność tej metody dla chorych po udarze mózgu z dużą spastycznością jest konieczna. Leczenie toksyną botulinową powinno być powiązane z możliwością leczenia fizjoterapeutycznego. Opinia taka jest zgodna z opiniami innych towarzystw naukowych np. <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012.</i>”</p>
<p>Dr hab. n. med. Piotr Majcher KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej</p>	<p>„Przedstawiony program lekowy: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69) nie zagwarantuje oczekiwanej efektywności leczenia z uwagi na brak sprecyzowanych wytycznych dotyczących warunków realizacji świadczenia, określenia kwalifikacji personelu realizującego świadczenia, miejsca jego realizacji oraz niezbędnego wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną, a także pełnego określenia warunków, które musi spełniać pacjent, aby być zakwalifikowanym do programu. Program ten bazuje on na kontakcie z pacjentem ograniczonym do wizyty związanej z podaniem leku i wizyty kontrolnej, bez możliwości monitorowania całego procesu leczenia. Wizyty u lekarza są tak zaplanowane, że lekarz może oceniać jedynie efekt samego podania leku, czyli toksyny botulinowej typu A, a pacjent nawet jeszcze nie rozpoczął programu rehabilitacji. Sam program rehabilitacji nie jest weryfikowany przez lekarza podającego lek, gdyż on o nim nic nie wie, bo nie jest podane w programie kto ustala program rehabilitacji pacjenta, kto go kontroluje i kto go modyfikuje w zależności od stanu czynnościowego pacjenta. Ten ograniczony kontakt znacząco zmniejsza bezpieczeństwo leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu. Nie wspominam już o zaprzepaszczeniu środków publicznych, gdyż jest to drugoplanowe w porównaniu ze zdrowiem i życiem pacjenta leczonego w ramach ocenianego programu. Jedynie zlokalizowanie tego programu w poradniach rehabilitacji i oddziałach dziennych rehabilitacji gwarantowałoby właściwy czas podania leku toksyny botulinowej typu A, właściwą rehabilitację pacjenta synchronizowaną z podaniem leku, właściwy dostosowany do stanu czynnościowego pacjenta program rehabilitacji, bezproblemowy, stały dostęp do lekarza specjalisty rehabilitacji w celu kwalifikacji do podania leku, kontroli jego działania, ewentualnych koniecznych modyfikacji programu rehabilitacji w związku ze zmianami czynnościowymi stanu pacjenta.”</p>

Legenda: KK: Konsultant Krajowy; KW: Konsultant Wojewódzki

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych, dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61; I63; I69). W procesie selekcji rekomendacji refundacyjnych ograniczono się do dokumentów dotyczących produktu leczniczego Xeomin. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych oraz agencji HTA. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w języku polskim, angielskim lub niemieckim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne – toksyna botulinowa typu A we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji / Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</p> <p>Niemcy</p> <p>2012 rok</p>	<p>Leczenie zespołu spastycznego /</p> <p>Przegląd systematyczny badań</p>	<p>Toksyna botulinowa typu A jest nie tylko skuteczna w leczeniu ogniskowej oraz segmentowej spastyczności kończyny górnej lecz również okazała się skuteczna w leczeniu spastyczności kończyn dolnych.</p> <p>Liczne badania kontrolowane i 2 metaanalizy wskazują na skuteczną redukcję spastyczności i poprawę mobilności stawów dzięki zastosowaniu toksyny botulinowej typu A - domięśniowe wstrzyknięcia pojedyncze i wielokrotne (Dysport, Botox, Xeomin) w kończynie górnej dotkniętej wzmożonym napięciem w przewlekłej fazie po udarze.</p> <p>U niektórych pacjentów dzięki zastosowaniu toksyny botulinowej typu A można uzyskać poprawę funkcji aktywnych. W tym celu dla lepszego efektu zaleca się aktywny trening jak również stymulację elektryczną.</p>
<p>Isle of Man Government</p> <p>Wyspa Man</p> <p>(Wielka Brytania)</p> <p>2012 rok*</p>	<p>Wskazania do zastosowania toksyny botulinowej /</p> <p>Stanowisko Departamentu ds. Zdrowia</p>	<p>Ministerstwo Zdrowia Wielkiej Brytanii uważa, że wskazanie stosowania toksyny botulinowej jako opcji leczenia dla wymienionych warunków ma niski priorytet: Uzgodniono następujące wskazania: (...) zastosowanie toksyny botulinowej w skojarzeniu z fizjoterapią w leczeniu spastyczności po udarze; (...) leczenie ogniskowej spastyczności kończyn górnych</p> <p>Zawiadomienie MHRA: w lipcu 2007 r., MHRA wydał alert bezpieczeństwa dla lekarzy w Wielkiej Brytanii o poważnych działaniach niepożądanych związanych z rozległym rozprzestrzenianiem się produktów toksyny botulinowej. Uwzględnione działania niepożądane: osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i bardzo rzadkie przypadki działań niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym. Uznano, że u pacjentów z chorobami neurologicznymi lub trudnościami w połykaniu obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia powyższych działań niepożądanych. W związku z tym powinni oni być traktowani ze szczególną uwagą.</p> <p>MHRA wydała następujące zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - produkty toksyny botulinowej powinny być podawane wyłącznie przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem - pacjenci lub opiekunowie powinni zostać poinformowani o ryzyku rozprzestrzeniania się toksyn oraz o konieczności wezwania pogotowia w przypadku pojawienia się zaburzenia mowy lub oddychania - należy przestrzegać zalecanych technik oraz wytycznych dotyczących podania - stwierdzono, że w aktualnie zatwierdzonych wskazaniach, stosunek korzyści do ryzyka jest akceptowalny. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji ze względu na rozprzestrzenianie się toksyny istotne jest, aby dawki oraz środki ostrożności były ściśle przestrzegane, jak określono w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego produktu leczniczego. <p>Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin</p>
<p>Międzynarodowa Grupa Ekspertów</p> <p>2010 rok</p>	<p>Konsensus w sprawie stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych /</p> <p>Konsensus grupy ekspertów w oparciu o dowody naukowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Decyzja na temat podjęcia leczenia powinna być oparta na indywidualnej ocenie dotyczącej przewlekłości, ciężkości oraz miejsc dotkniętych spastycznością i osłabieniem; obecność i ciężkości chorób współistniejących (przykurcze, dostępność wsparcia, cele leczenia), • toksyna botulinowa typu A jest odpowiednia dla redukcji bólu i poprawy biernego funkcjonowania u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej, przy ustaleniu indywidualnych celów leczenia i iniekcji, • największa korzyść ze stosowania toksyny botulinowej typu A odnoszą pacjenci z miejscową lub wielomiejscową spastycznością kończyny górnej, • leczenie toksyną botulinową typu A powinno być połączone z programem neurorehabilitacji, który powinien być kontynuowany po podaniu BTX-A, • podanie toksyny botulinowej typu A powinno być brane pod uwagę tylko w przypadku braku przeciwwskazań, • leczenie toksyną botulinową typu A można rozpocząć, kiedy spastyczność jest znacząca przeszkodą w terapii (rehabilitacji) lub gdy nastąpiło pogorszenie spastyczności lub jej utrzymanie,

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji / Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Europejska Grupa Ekspertów</p> <p>Europa</p> <p>2009 rok</p> <p><i>Opracowane przy współpracy z firmą Allergan</i></p>	<p>Konsensus w sprawie stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych /</p> <p>Konsensus grupy ekspertów w oparciu o dowody naukowe</p>	<p>• toksyna botulinowa typu A może w istotny sposób przyczynić się do uzupełnienia programu rehabilitacji.</p> <p>Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin</p> <p>Dowody z 20 badań RCT i 2 metaanaliz wskazują na znaczącą redukcję spastyczności i poprawienie funkcji pasywnych po terapii toksyną botulinową. Uznano, że toksyna botulinowa mogłaby przyczynić się do poprawy funkcjonowania. Brak oficjalnych badań dotyczących efektywności kosztowej toksyny botulinowej typu A. Leczenie toksyną botulinową jest częścią zintegrowanego programu, więc nie powinna być ona podawana w monoterapii. Do momentu wydania dokumentu udowodniono skuteczność w leczeniu spastyczności u dorosłych dla dwóch postaci toksyny botulinowej typu A – Botox i Dysport.</p> <p>Metaanaliza wykonana na podstawie 37 badań potwierdziła dobry profil bezpieczeństwa preparatu Botox. Wykazano różnice w profilach bezpieczeństwa różnych preparatów toksyny botulinowej typu A. Ich dawkowanie nie jest tożsame. Wykazano utrzymujące się działanie toksyny botulinowej typu A przez 52 tygodnie (podanie wielokrotne).</p> <p>Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin</p>
<p>American Academy of Neurology</p> <p>USA</p> <p>2008 rok</p>	<p>Ocena toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności (przegląd oparty na dowodach) /</p> <p>Przegląd systematyczny badań</p>	<p>Zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Neurologii toksyna botulinowa powinna być zaproponowana jako opcja terapeutyczna w celu poprawy funkcji pasywnych w pacjentów ze spastycznością (<i>poziom rekomendacji: A¹</i>) oraz powinna być brana pod uwagę jako leczenia poprawiające funkcje aktywne (<i>poziom rekomendacji: B</i>).</p> <p>Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin</p>
<p>Prescrire</p> <p>Francja</p> <p>2007 rok</p>	<p>Toksyna botulinowa typu A (Botox, Dysport), rozszerzenie wskazań</p>	<p>Toksyny botulinowe typu A zostały rozszerzone o leczenie ogniskowej spastyczności kończyn górnych i/lub dolnych u osób dorosłych, niezależnie od jej pochodzenia.</p> <p>Spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu</p> <p>Częstym błędem jest to, że farmakoterapia spastyczności kończyn odwołuje się do doustnych środków zwiotczających mięśnie, które wiążą się po części z problemami z funkcjonowaniem i bólem, a niekiedy mają poważne skutki uboczne.</p> <p>W spastyczności spowodowanej udarem mózgu, dotyczącej kończyn górnych (9 badań porównawczych) lub dolnych (4 badania porównawcze) skuteczność toksyny botulinowej typu A była niezgodna.</p> <p>Wyniki podawane przez praktyków wskazują, że działania niepożądane toksyny botulinowej typu A wydają się być umiarkowane i przemijające. Są one w głównej mierze spowodowane dyfuzją toksyny poza mięsień, do którego była wstrzykiwana.</p> <p>W praktyce iniekcje toksyny botulinowej typu A są alternatywą po niepowodzeniu leczenia doustnego w ramach opieki multidyscyplinarnej. Ilość i jakość dokumentów dostarczonych przez firmy świadczy o tym, że w momencie dokonywania wyboru dla pacjentów wcześniej nieleczonych, częściej przychyłano się do preparatu Botox.</p> <p>Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin</p>
<p>Neurotoxin Spasticity Consensus Group</p> <p>USA</p> <p>2006 rok</p> <p><i>Opracowanie przy współpracy z firmą Allergan</i></p>	<p>Konsensus w sprawie stosowania toksyny botulinowej w spastyczności u dorosłych /</p> <p>Konsensus grupy ekspertów w oparciu o dowody naukowe</p>	<p>Konsensus grupy ekspertów:</p> <p>Dowody naukowej świadczą o skuteczności i bezpieczeństwie toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu spastyczności ogniskowej u osób dorosłych. Za najodpowiedniejszych kandydatów do terapii toksyną botulinową typu A uważa się pacjentów, u których poprawa zakresu ruchów biernych umożliwiłaby poprawę sprawności i/lub ułatwiłaby opiekę. Dodatkowe wskazanie stanowi ból towarzyszący spastyczności.</p> <p>Zaleca się, aby terapia toksyną botulinową typu A była połączona z rehabilitacją.</p> <p>Większość dowodów, w oparciu o które dochodzono do konsensusu, dotyczy spastyczności poudarowej.</p> <p>Podczas leczenia toksyną botulinową typu A nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych.</p> <p>Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin</p>
<p>Stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów</p> <p>Polska</p>	<p>Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych</p>	<p>Największe korzyści z leczenia mogą odnieść chorzy ze spastycznością o charakterze ogniskowym, w jak najkrótszym okresie od pojawienia się spastyczności i początku choroby.</p> <p>Należy także wykorzystać inne dostępne metody leczenia, jak np. fizjoterapię i leki doustne. Warunkiem włączenia do leczenia powinno być również prowadzenie</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji / Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
2004 rok	– stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów / Konsensus grupy ekspertów w oparciu o dowody naukowe	aktywnej rehabilitacji. Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin

¹ Poziom rekomendacji A: opcja terapeutyczna powinna być oferowana; ² Poziom rekomendacji B: opcja terapeutyczna powinna być rozważona

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do produktu leczniczego Xeomin stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Dwie z nich (HAS 2011 i SMC 2011) rekomendują włączenie produktu leczniczego Xeomin do listy leków refundowanych, zaś jedna (CADTH 2009) to rekomendacja negatywna. Uzasadnienie i treść rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie/Uwagi
HAS (Haute Autorite de Santé) Francja, 2011	Finansowanie produktu leczniczego Xeomin 100 jedn. LD50, proszek do sporządzania roztworu do iniekcji w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych	<u>Zalecenia:</u> Rekomenduje się włączenie produktu leczniczego Xeomin do listy leków szpitalnych i różnych służb medycznych w dawkach i wskazaniu zgodnymi z dopuszczeniem do obrotu. <u>Uzasadnienie/Uwagi:</u> Produkt leczniczy Xeomin jest stosowany w leczeniu objawowym, w I linii farmakoterapii koniecznie w połączeniu z fizjoterapią. Jednakże dostępne dane nie są wystarczające do oceny oczekiwanego wpływu toksyny botulinowej typu A na poprawę funkcjonalności i niesprawności oraz wpływu na jakość życia pacjentów ze spastycznością nawet w krótkim okresie obserwacji. W świetle danych z badania klinicznego i z powodu braku badań porównujących Xeomin z jakimkolwiek aktywnym komparatorem, nie wydaje się, aby produkt leczniczy Xeomin miał jakikolwiek dodatkowy wpływ na wyniki leczenia w porównaniu z aktualnie dostępnymi innymi toksynami botulinowymi. Przeniesienie uzyskanych rezultatów z badań klinicznych (dop. AOTM: 2 badania dla Xeominu – <i>Kanovsky 2009</i> [Xeomin vs PLC] i <i>Barnes 2010</i> [różne rozcieńczenia Xeominu]) na praktykę kliniczną nie jest pewne: jedno badanie z ograniczoną liczbą pacjentów, różna wyjściowa charakterystyka porównywanych grup, brak danych na temat jednoczesnej fizjoterapii, ograniczony czas badań z długim okresem obserwacji itp. W świetle tych czynników i spójności z decyzjami [refundacyjnym] dla innych toksyn botulinowych, nie wydaje się, aby Xeomin dawał spodziewaną dodatkową korzyść w tym wskazaniu.
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) Kanada, 2009	Finansowanie Xeominu w poudarowej spastyczności kończyny górnej	<u>Zalecenia:</u> Nie rekomenduje się włączenia Xeominu na listę leków refundowanych w poudarowej spastyczności kończyny górnej. <u>Uzasadnienie:</u> 1. Brak badań typu <i>head-to-head</i> porównujących Xeomin z Botoxem w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, dlatego też porównanie skuteczności Xeominu i Botoxu w ww. wskazaniu obarczone jest niepewnością, 2. w jedynym RCT kontrolowanym placebo włączonym do przeglądu systematycznego dla Xeominu w poudarowej spastyczności kończyny górnej zanotowano istotną statystycznie przewagę Xeominu nad placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których zanotowano poprawę o 1 punkt w skali Ashwortha. Jednakże skala Ashwortha słabo koreluje z punktami końcowymi odnoszącymi się do funkcjonalności. Związek terapii Xeominu z funkcjonalnością pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej nie był jasny, a jakość życia nie była mierzona w ramach tego badania. Dodatkowe uwagi zawarte w rekomendacji: • Dawka na pacjenta wynosiła od 170 do 400 jednostek (średnio 306 jednostek), co skutkowało tym, że 1/3 pacjentów otrzymywała częściową terapię, jako że <u>nie</u> wszystkie mięśnie mogły zostać ostrzyknięte BTX-A;

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie/Uwagi
		<ul style="list-style-type: none"> • Zanotowano istotną statystycznie przewagę Xeominu nad placebo w skali DAS w następujących domenach: higiena, pozycja kończyny i ból, ale nie w domenie ubierania się. Większość z pacjentów (40,5%) wybrała ubieranie się, jako główny cel terapii. Odnotowano istotną statystycznie przewagę Xeominu nad placebo w docelowej domenie (45,2% vs 21,3%; p=0,002), ale nie wskazano, ile osób z tych osiągających domenę docelową było spośród 40,5% pacjentów, którzy chcieli poprawić ubieranie się. • Po 4 tygodniu obserwacji tylko w 2 z 5 domen skali CBS zanotowano istotną statystycznie przewagę Xeominu nad placebo (mycie dłoni i wkładanie ręki do szyny). Wiarygodność i walidacja skali CBS nie została zbadana, a subiektywnie oceniane punkty końcowe w tej skali zmniejszają wiarygodność wyników. • Czas trwania efektu terapii był istotnie statystycznie dłuższy w grupie osób otrzymujących Xeomin niż w grupie otrzymującej placebo (87 vs 84 dni; p=0,004), jednakże istotność kliniczna takiego wniosku jest niepewna, a interpretacja obciążona niepewnością ze względu na protokół badania, w którym określono, że nie można podać innego leczenia wcześniej niż w 84 dniu. • Błędy w kontroli próbek krwi obniżyły jakość danych dotyczących powstawania przeciwciał anti-botulinowych, zatem nie jest jasne, czy nieodnalezienie przeciwciał neutralizujących toksynę botulinową we krwi pacjentów jest wynikiem zgodnym ze stanem faktycznym.. <p>Uwagi dotyczące kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z powodu braku randomizowanych badań typu <i>head-to-head</i> porównujących Xeomin z Botoxem w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, tezę o podobnej skuteczności, bezpieczeństwie i dawkowaniu oparto na porównaniu wyników jednego randomizowanego badania kontrolowanego placebo dla Xeominu (dop. AOTM: Kanovsky 2009) i tylko jednego z wielu opublikowanych i dostępnych dla Botoxu badań – badania <i>Brashear</i> (dop AOTM: nie podano daty wydania publikacji). <p>Komentarz AOTM: Uwaga ta nie dotyczy analiz złożonych do AOTM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania wybrane dla porównania pośredniego nie były zbliżone pod względem dawkowania. Odnaleziono 2 różnice w 2 protokołach badań pod względem dawkowania (dawkowanie 400 jednostek Xeominu i 240 jednostek Botoxu) i docelowego mięśnia. Xeomin ma niższą cenę za fiołkę 100 jednostek niż Botox (330\$ vs 357\$), jednakże nie jest pewne czy niższa cena Xeominu prowadzi do oszczędności w przypadku braku ekwiwalencji dawek. Należy podkreślić, iż oba schematy dawkowania były zgodne z ChPL. <p>Inne zastrzeżenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcje terapeutyczne leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej to terapia zajęciowa i rehabilitacja, interwencje chirurgiczne i doustna farmakoterapia, jednakże duży odsetek pacjentów w badaniach nie korzystał z fizjoterapii, terapii zajęciowej i interwencji chirurgicznych; • Poudarowa spastyczność kończyny górnej jest wynikiem uszkodzenia górnego motoneuronu. Z powodu wieloprzyczynowości uszkodzeń neuronu leczenie poudarowej spastyczności kończyny górnej nie spowoduje powrotu pełnej funkcjonalności. W dodatku spastyczność spowodowana przetrwałymi przykurczami nie zareaguje na leczenie preparatem Xeomin czy Botox; • Opublikowane przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolowanych placebo dla toksyn botulinowych nie dowodzą jasno ich wpływu na punkty końcowe odnoszące się do funkcjonalności i jakości życia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej; • Błędy w kontroli próbek krwi obniżyły jakość danych dotyczących powstawania przeciwciał anti-botulinowych w randomizowanej fazie badania (dop. AOTM: Kanovsky 2009) jednakże nie stwierdzono takich błędów w otwartej fazie przedłużonej badania (dop. AOTM: Kanovsky 2011) oraz obecności przeciwciał w tej fazie. Wydaje się, że z powodu braku danych na temat powstawania przeciwciał podczas stosowania produktu Botox, nie ma wystarczających dowodów do twierdzenia, że Xeomin jest mniej immunogenny niż Botox (ponieważ nie ma białek kompleksujących).
<p>SMC (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)</p> <p>Szkocja, 2011</p>	<p>Finansowanie produktu leczniczego Xeomin 100 jedn. LD50, proszek do sporządzania roztworu do iniekcji w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Rekomenduje się włączenie produktu leczniczego Xeomin do listy leków refundowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W pacjentów, u których toksyna botulinowa typu A jest odpowiednią opcją terapii, produkt leczniczy Xeomin jest alternatywną formułą tej toksyny.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Xeominu w poudarowej spastyczności kończyny górnej - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Niemcy	DGN, 2012	+			W celu uzyskania lepszego efektu zaleca się dodatkowo aktywny trening oraz również stymulację elektryczną
	Wielka Brytania	IMG 2012	+			W skojarzeniu z fizjoterapią Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin
	Międzynarodowe	Międzynarodowa Grupa Ekspertów, 2010	+			Leczenie toksyną botulinową typu A powinno być połączone z programem neurorehabilitacji, który powinien być kontynuowany po podaniu BTX-A i brane pod uwagę tyko w przypadku braku przeciwwskazań, Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin
	Europa	Grupa Ekspertów, 2009	+			Leczenie toksyną botulinową jest częścią zintegrowanego programu, więc nie powinna być ona podawana w monoterapii Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin
	USA	AAN, 2008	+			Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin
	Francja	Prescrire, 2007	+			W praktyce iniekcje toksyny botulinowej typu A są alternatywą po niepowodzeniu leczenia doustnego w ramach opieki multidyscyplinarnej Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin
	USA	NSCG, 2006	+			W skojarzeniu z rehabilitacją Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin
	Polska	Grupa Ekspertów, 2004	+			<ul style="list-style-type: none"> Największe korzyści przy rozpoczęciu leczenia w jak najkrótszym okresie od pojawienia się spastyczności i początku choroby Należy także wykorzystać inne dostępne metody leczenia, jak np. fizjoterapię i leki doustne Prowadzenie aktywnej rehabilitacji – warunek do rozpoczęcia leczenia Uwaga AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy produktu: Xeomin
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2011	+			Wskazanie: poudarowa spastyczność kończyny górnej u dorosłych z objawami zgiętego nadgarstka i zaciśniętej pięści.
	Kanada	CADTH, 2009			-	<ul style="list-style-type: none"> Brak badań typu <i>head-to-head</i> porównujących Xeomin z Botox; Związek terapii Xeominu z funkcjonalnością pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej nie był jasny, a jakość życia nie była mierzona w ramach tego badania, ponadto wykorzystana w tym badaniu do oceny spastyczności skala Ashwortha słabo koreluje z punktami końcowymi odnoszącymi się do funkcjonalności
	Wielka Brytania / Szkocja	SMC, 2011	+			Wskazanie: poudarowa spastyczność kończyny górnej u dorosłych z objawami zgiętego nadgarstka i zaciśniętej pięści.

11. Opinie ekspertów

Tabela 45. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Xeomin w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69)”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książopolska-Orłowska KK w dziedzinie rehabilitacji medycznej</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Produkt leczniczy Xeomin (toksyna botulinowa typu A) powinien być finansowany ze środków publicznych, gdyż nie ma dotychczas technologii medycznej skuteczniejszej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów (...) [we wszystkich wnioskowanych wskazaniach]. Finansowanie tego produktu zmniejszy koszty społeczne związane ze spastycznością kończyny górnej po zawale mózgu jak również w znacznym stopniu poprawi jakość życia osób dotkniętych tą chorobą. Zastosowanie Xeominu u osób ze spastycznością kończyny górnej po zawale mózgu będzie miało korzystny wpływ nie tylko na rehabilitację medyczną, ale u wielu chorych wpłynie również na rehabilitację społeczną i zawodową. „</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Produkt leczniczy Xeomin (toksyna Botulinowa typu A) nie powinien być finansowany ze środków publicznych jako program lekowy u osób ze spastycznością kończyny górnej (...) [we wszystkich wnioskowanych wskazaniach], gdyż w tej formie nie spełnia pokładanych oczekiwań terapeutycznych. Technologia ta tylko w połączeniu z rehabilitacją medyczną obejmującą kompleksowe podejście do pacjenta, łącząc ze sobą leczenie farmakologiczne i fizjoterapię pod kontrolą lekarza prowadzącego – specjalisty z rehabilitacji medycznej, byłaby skutecznym, kompleksowym podejściem do leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej w (...) [we wszystkich wnioskowanych wskazaniach]. Skuteczność tego programu lekowego wynika ze ścisłego powiązaniu czasu podania leku, jakim jest toksyna botulinowa typu A, a następującą po tym rehabilitacją medyczną. W załączonym programie nie ma takiego ścisłego powiązania czasowego. Nie ma także określonego programu samej rehabilitacji medycznej i wskazania kto ją ma kontrolować, mówi się jedynie o wizytach u lekarza podającego kolejne dawki leku. Nie ma wskazania na lekarza koordynującego podanie samego leku i efektu prowadzonej rehabilitacji medycznej”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Produkt leczniczy Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”, z chwilą wprowadzenia jej do finansowania ze środków publicznych, u osób ze spastycznością kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym, spowoduje wydatkowanie określonych, wysokich środków publicznych, a efekty tego wydatkowania nie będą w żaden sposób kontrolowane. Powyższa technologia medyczna o uznanej skuteczności powinna być powiązana z rehabilitacją medyczną i lekarz specjalista rehabilitacji medycznej od początku jej zastosowania do efektów odległych powinien mieć nad nią kontrolę. Niezbędne jest określenie odpowiednio wykwalifikowanego personelu medycznego w placówkach medycznych, zagwarantowanie zaplecza diagnostycznego – zabiegowego oraz sprzętu medycznego niezbędnego do prowadzenia odpowiedniego programu rehabilitacji medycznej. Samo podanie produktu leczniczego Xeomin, bez kontroli prowadzonej rehabilitacji medycznej i oceny skutków jej podania, spowoduje jedynie zmarnotrawienie poniesionych kosztów.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Produkt leczniczy Xeomin powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ jest jedyną formą farmakologicznej interwencji obniżającej napięcie mięśniowe, której skuteczność została potwierdzona licznymi badaniami klinicznymi, które doprowadziły do jego rejestracji, a także w bardzo wielu krajach refundacji. Nie ma żadnych uzasadnionych merytorycznie danych, które wskazywałyby, że procedura nie powinna być finansowana.”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Nie ma żadnych uzasadnionych merytorycznie danych, które wskazywałyby, że procedura nie powinna być finansowana”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Stosowanie Xeomin-u w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu jest wartościowa metoda postępowania, dająca choremu w okresie przewlekłym po udarze mózgu liczne korzyści”</p>
<p>Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński, prof. nadzw. KK w dziedzinie fizjoterapii</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Zmniejsza spastyczność kończyny górnej, ułatwia fizjoterapię, poprawia funkcję kończyn górnych.”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Czasami występuje osłabienie siły mięśniowej, ból ramienia, i reakcja miejscowa, objawy grypopochodne, bezdech, parestezje, obrzęk, ból głowy.”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Procedura powinna być współpłacona przez pacjenta, botulina jest jedną z faz i nie zawsze skuteczną.”</p>

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kwolek KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej dla woj. podkarpackiego</p>	<p>Krwotok śródczaszkowy (ICD-10: I61) „Zapadalność na udar mózgu w Polsce jest nadal wysoka i szacuje się, że wynosi 60 do 70 tysięcy w ciągu roku. W analizie Instytutu Organizacji i Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego z 2013 roku podano, że jest to 250 na 100 tys. mieszkańców. W opinii ekspertów jest to jednak wskaźnik zawyżony. W tej grupie na udar krwotoczny zapada około 15%, pozostali pacjenci zapadają na udar niedokrwienny (zawał mózgu).”</p> <p>Zawał mózgu (ICD-10: I63) „Pacjenci w obu grupach, którzy przeżyli udar, w niewiele części nie odzyskują poprawy funkcji w kończynie górnej, głównie z powodu znacznie nasilonej spastyczności, która nie poddaje się leczeniu innymi metodami. Wykorzystanie u nich toksyny botulinowej stwarza realną szansę na zmniejszenie spastyczności i tym samym poprawę funkcji kończyny. Z tego względu wprowadzenie tej formy terapii dla wyselekcjonowanych pacjentów po udarze mózgu (krwotocznym, niedokrwiennym) jest niezbędne.”</p> <p>Następstwa chorób naczyniowych mózgu (ICD-10: I69) „Wnioskowana technologia ma zastosowanie u pacjentów w przewlekłym okresie po udarze mózgu (niezależnie od patomechanizmu).”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Warunkiem niezbędnym jest prowadzenie (zapewnienie) rehabilitacji po iniekcji leku”</p>	<p>Krwotok śródczaszkowy (ICD-10: I61) / Zawał mózgu (ICD-10: I63) „Moje doświadczenie i opinie z innych ośrodków wskazują na konieczność finansowania ze środków publicznych wskazanej technologii.”</p> <p>Następstwa chorób naczyniowych mózgu (ICD-10: I69) „Jestem za finansowaniem ze środków publicznych wskazanej technologii”</p>
<p>Dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski, prof. nadzw. KW w dziedzinie neurologii dla woj. lubuskiego</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Spastyczność poudarowa stanowi istotne powikłanie, które z jednej strony często umożliwia zachowanie funkcji podporowej kończyny dolnej – jednak nadmierna spastyczność kończy górnej i dolnej utrudnia (lub czasem wręcz uniemożliwia) prawidłową rehabilitację. Skuteczne leczenie nadmiernej spastyczności pozwala na nabycie przez chorego prawidłowych lub pożądaných wzorców ruchu kończyn, zapobiega rozwojowi trwałych przykurczów, zmianom troficznym skóry i tkanki podskórnej, zakrzepicy żyłnej i osteoporozie. Zwiększa czynną i bierną ruchomość kończyny, zmniejsza dolegliwości bólowe i ułatwia rehabilitację. U chorych w stanach bardzo ciężkich ułatwia także pielęgnację –m.in. istotnie ułatwia lub wręcz umożliwia skuteczne zabiegi higieny osobistej poprzez zmniejszenie spastyczności, zmniejsza ryzyko odleżyn i pochodnych do nich powikłań.”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Obecnie nie widzę takich argumentów – zakładając prawidłową kwalifikację chorych – patrz warunki programu. Metoda ta jest stosowana na świecie i zalecana przez międzynarodowe zespoły specjalistów.”</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Terapia jest celowa u chorych spełniających wymogi kwalifikacji – patrz dalej. Jest metodą uznaną na świecie z bogatą literaturą przedmiotu (np. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C; Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. <i>N Engl J Med.</i> 2002 ;347(6):395-400). Metoda jest uznana przez towarzystwa naukowe w tym American Academy of Neurology; patrz: Simpson DM, Gracies JM, Graham HK. I wsp. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity, report of Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> 2008; 78: 1691-1698.</p> <p>W proponowanym programie wątpliwości budzi: 1) objęcie programem tylko spastyczności kończyny górnej.</p>

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			<p>Wynika to jak się wydaje m.in. ze stanowiska Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (Neurol. Neurochir Pol. 2012; 46, 1 (supl. 1)) , gdzie stwierdzono, że nie wystarczających dowodów na efektywność terapii toksyną botulinową we wskazaniu spastyczność kończyny dolnej. Praktyka kliniczna jednak uczy, że spastyczność kończyny dolnej też (rzadziej i w mniejszej liczbie mięśni) ale może być poważnym problemem – sprzyjającym utrwalaniu nieprawidłowych wzorców ruchu podczas rehabilitacji oraz przyczyną powkłań ze strony układu kostno-stawowego – szczególnie w przypadku stopy w ustawieniu końsko-szpotawym. Ponadto, istnieją dowody naukowe popierające stanowisko o celowości zlecenia toksyną botulinową swastyki kończyny dolnej, a szczególnie stopy końsko-szpotawej.</p> <p>Patrz: Hesse S., Krajnik J., Lucke D i wsp. Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for Lower limb ex tensor spasticity In chronic hemiparetic patients. Stroke 1996; 27: 455-460.;</p> <p>Reiter F., Danni M., Lagalla G. i wsp. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. Arch Phys Med Rehabil. 1998; 79: 532-535.0.</p> <p>Sądzę, że przynajmniej w pewnym zakresie np. do 100j należałoby wprowadzić możliwość terapii w zakresie kończyny dolnej – w zależności od decyzji lekarza prowadzącego leczenie infekcjami toksyną.</p> <p>W takiej sytuacji zależnie od wyniku badania lekarz mógłby zadecydować o podziale wnioskowanych 400j toksyny pomiędzy kończynę dolną i górną np. w stosunku 100 : 300 j.</p> <p>2) Kolejną wątpliwość wiąże się z wnioskowanym czasem od wystąpienia udaru do rozpoczęcia leczenia wynoszącym minimum 3 miesiące, często jest to okres zbyt długi. U części chorych spastyczność rozwija się wcześniej, a funkcjonowanie przez 3 miesiące bez leczenia toksyną botulinową często powoduje utrwalenie już niewłaściwych nawyków i wzorcowa ruchowych. Proponuję skrócenie tego okresu do 4 tygodni, oczywiście byłoby to okres minimalny, późniejsze włączenie leczenia zależnie od wskazań medycznych byłoby także możliwe.”</p>
<p>Dr hab. n. med. Piotr Majcher KW w dziedzinie rehabilitacji medycznej</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż nie ma dotychczas technologii medycznej skutecznej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów (...) [we wszystkich wnioskowanych wskazaniach]. Finansowanie technologii użycia toksyny</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Technologia ta nie powinna być finansowana ze środków publicznych jako program lekowy, gdyż w tej formie nie spełnia pokładanych oczekiwań terapeutycznych. Technologia ta tylko w połączeniu z rehabilitacją medyczną obejmującą kompleksowe podejście do pacjenta, łącząc ze</p>	<p>Dotyczy wszystkich wskazań: „Wskazana technologia medyczna, Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”, z chwilą wprowadzenia jej do finansowania ze środków publicznych,</p>

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>botulinowej typu A spowodowałyby zmniejszenie kosztów społecznych związanych ze spastycznością kończyny górnej w następstwie chorób naczyniowych mózgu i jednocześnie wpłynęłyby na poprawę jakości życia tych pacjentów. Spowodowałyby również poprawę ich funkcjonowania społecznego i może zawodowego, co rozszerzyłoby działanie powyższej technologii medycznej nie tylko na rehabilitację medyczną, ale także na rehabilitację społeczną i zawodową dotkniętych pacjentów tym problemem.</p> <p>O skuteczności stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności kończyny górnej (...) [we wszystkich wnioskowanych wskazaniach]u świadczą publikacje:</p> <p>1. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, Schnider P, Altavista MC, Cavazza S, Deltombe T, Duarte E, Geurts AC, Gracies JM, Haboubi NH, Juan FJ, Kasch H, Kätterer C, Kirazli Y, Manganotti P, Parman Y, Paternostro-Sluga T, Petropoulou K, Prempeh R, Rousseaux M, Slawek J, Tieranta N. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009; 41: 13-25.</p> <p>2. 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”</p>	<p>sobą leczenie farmakologiczne i fizjoterapię pod kontrolą lekarza prowadzącego – specjalisty z rehabilitacji medycznej, byłaby kompleksowym podejściem do leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po zawale mózgu. Skuteczność tego programu lekowego wynika ze ścisłego powiązaniu czasu podania leku, jakim jest toksyna botulinowa typu A, a następującą po tym rehabilitacją medyczną. W załączonym programie nie ma takiego ścisłego powiązania czasowego. Nie ma także określonego programu samej rehabilitacji medycznej i wskazania kto ją ma kontrolować, mówi się jedynie o wizytach u lekarza podającego kolejne dawki leku. Nie ma wskazania na lekarza koordynującego podanie samego leku i efektu prowadzonej rehabilitacji medycznej..</p>	<p>spowoduje wydatkowanie określonych środków publicznych, a efekty tego wydatkowania nie będą w żaden sposób kontrolowane. Samo podanie wnioskowanej technologii medycznej, bez kontroli prowadzonej rehabilitacji medycznej i oceny skutków jej podania, spowoduje jedynie zmarnotrawienie poniesionych kosztów. Powyższa technologia medyczna o uznanej skuteczności powinna być powiązana z rehabilitacją medyczną i lekarz specjalista rehabilitacji medycznej od początku jej zastosowania do efektów odległych powinien mieć nad nią kontrolę. Niezbędne jest określenie odpowiednio wykwalifikowanego personelu medycznego w placówkach medycznych, zagwarantowanie zaplecza diagnostyczno – zabiegowego oraz sprzętu medycznego niezbędnego do prowadzenia odpowiedniego programu rehabilitacji medycznej.”</p>

Legenda: KK: Konsultant Krajowy; KW: Konsultant Wojewódzki

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek LD50 toksyny botulinowej typu A wolnej do białek kompleksujących, fiolka, kod EAN: 5909990643950, w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, natomiast deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie. Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, Wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka.

Komentarz AOTM: Przedłożone przez wnioskodawcę analizy dotyczą populacji dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści, co jest niegodne z zapisami uzgodnionej wersji proponowanego programu lekowego, gdzie w kryteriach kwalifikacji nie zawarto takiego ograniczenia. Należy jednak zauważyć, że populacja ujęta w analizach wnioskodawcy jest zgodna z populacją wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin.

Problem zdrowotny

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

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

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator dla preparatu Xeomin w populacji ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61; I63; I69) wskazano m.in. najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*), placebo, a także inne preparaty toksyny botulinowej A (Dysport i Botox).

Rehabilitacja stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych i opinii ekspertów ankietowanych w toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencji.

Także zgodnie z wytycznymi klinicznymi zaleca się leczenie spastyczności pourazowej poprzez miejscowe podanie toksyny botulinowej typu A. Dodatkowo technologia ta jest wskazywana przez ankietowanych ekspertów.

Mając na uwadze powyższe wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Xeomin, przedstawionej przez wnioskodawcę włączono:

- 1 RCT: *Kanovsky 2009* (9 publikacji oraz dodatkowo 3 publikacje dotyczące fazy otwartej tego badania) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Xeomin vs placebo w populacji dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści,

- 1 RCT: *Hesse 2012* (2 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Xeomin vs brak interwencji (BSC) w populacji dorosłych chorych po udarze z niefunkcjonalną kończyną górną i rozpoczynającą się sztywnością palców,

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”

- 1 RCT: *Barnes 2010* (4 publikacje i 1 badanie nieopublikowane) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo różnych rozcieńczeń preparatu Xeomin w populacji chorych ze spastycznością kończyny górnej (w 88% poudarową),
- 9 RCT: *Simpson 1996, Brashear 2002, Childers 2004, Jahangir 2007, Boer 2008, Meythaler 2009, Kaji 2010, Marciniak 2012 i Wolf 2012* (12 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Botox vs placebo w populacji dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej,
- 10 RCT: *Bakheit 2000, Bakheit 2001, Bhakta 2000, Hesse 1998, Kong 2007, Marco 2007, McCrory 2009, Seputtitada 2005, Yelnik 2007 i Rosales 2012* (15 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Dysport vs placebo w populacji osób dorosłych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności toksyny botulinowej typu A (Xeomin) w dawkach nieprzekraczających maksymalnej dawki wg proponowanego projektu programu lekowego w porównaniu z placebo (dopuszczając prowadzenie rehabilitacji). W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących Xeomin i Dysport oraz Xeomin i Botox, przeprowadzono porównanie pośrednie w celu porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa. Ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia badań do celów porównania pośredniego oceny skuteczności Xeominu względem Dysportu (wykorzystanie innych skali służących do oceny stopnia spastyczności) nie wykonano porównania pośredniego.

Wyniki dla porównania produktu leczniczego Xeomin z placebo.

I rzędowego punktu końcowego dla porównania terapii Xeominem i terapii placebo:

- W grupie pacjentów przyjmujących Xeomin wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo (1,85 razy) wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako redukcja napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej (skala Ashwortha) dla zginaczy nadgarstka w 4 tygodniu od iniekcji, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (RB=1,85 [95% CI: 1,32; 2,60]).

II rzędowych punktów końcowych dla porównania terapii Xeominem i terapii placebo:

- ♦ Odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej w skali Ashwortha (ASH):
 - W grupie mięśni zginaczy nadgarstka w grupie BTX-A wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej niż w grupie placebo w okresie po iniekcji: 2 tygodni (RB=2,05 [95% CI: 1,38; 3,03]), 4 tygodni (RB=1,85 [95% CI: 1,32; 2,60]), 8 tygodni (RB=2,23 95% CI: 1,52; 3,27]), 12 tygodni (RB=1,72 [95% CI: 1,06; 2,79]) i do 20 tygodnia (RB=2,07 [95% CI: 1,20; 3,59]).
 - W grupie mięśni zginaczy palców w grupie otrzymującej BTX-A wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej niż w grupie placebo w okresie po iniekcji: 2 tygodni (RB=2,33 [95% CI: 1,59; 3,43]), 4 tygodni (RB=1,90 [95% CI: 1,35; 2,67]), 8 tygodni (RB=1,67 95% CI: 1,17; 2,39]), 12 tygodni (RB=1,56 [95% CI: 1,03; 2,37]) i do 20 tygodnia (RB=1,69 [95% CI: 1,02; 2,82]).
 - W grupie mięśni zginaczy kciuka wykazano większe prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej niż w grupie placebo. Prawdopodobieństwo to w grupie BTX-A jest istotnie statystycznie większe po 2 tygodniach (RB=3,18 [95% CI: 1,46; 6,94]), po 4 tygodniach (RB=2,25 [95% CI: 1,21; 4,18]) oraz po 12 tygodniach od iniekcji (RB=2,09 [95% CI: 1,04; 4,18]), zaś nieistotnie statystycznie większe po 8 tygodniach (RB=1,39 95% CI: 0,79; 2,46]) i do 20 tygodnia po iniekcji (RB=1,64 [95% CI: 0,78; 2,3,46]).
 - W grupie mięśni zginaczy łokcia w grupie otrzymującej BTX-A wykazano większe prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej niż w grupie placebo. Jest ono istotnie statystycznie większe po 2 tygodniach (RB=2,17 [95% CI: 1,34; 3,53]) i po 4 tygodniach od iniekcji (RB=1,65 [95% CI: 1,11; 2,44]), zaś nieistotnie statystycznie większe po 8 tygodniach (RB=1,25 95% CI: 0,82; 1,90]), po 12 tygodniach (RB=1,46 [95% CI: 0,87; 2,45]) i do 20 tygodnia po iniekcji (RB=1,53 [95% CI: 0,87; 2,68]).
 - W grupie mięśni nawracaczy przedramienia w grupie otrzymującej BTX-A wykazano większe prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej niż w grupie placebo we wszystkich okresach obserwacji, jednakże jest ono nieistotnie statystycznie większe; po 2 tygodniach (RB=1,74 [95% CI: 0,91; 3,30]), po 4 tygodniach (RB=1,72 [95% CI: 0,98; 3,00]), po 8 tygodniach (RB=1,78 95% CI: 0,98; 3,22]), po 12 (RB=1,18 [95% CI: 0,60; 2,33]) i do 20 tygodnia po iniekcji (RB=1,09 [95% CI: 0,51; 2,29]).
- ♦ Redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej w skali ASH:
 - W grupie mięśni zginaczy nadgarstka osób leczonych preparatem Xeomin zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie napięcia w skali ASH niż w grupie przyjmującej placebo we wszystkich okresach obserwacji, w tym: po 2 tygodniach zaobserwowano zmniejszenie napięcia o

średnio 0,45 punktu więcej w skali ASH (MD=-0,45 [95% CI: -0,68; -0,22]); po 4 tygodniach o średnio 0,49 punktu więcej (MD=-0,49 [95% CI: -0,74; -0,24]), po 8 tygodniach o średnio 0,54 punktu więcej (MD=-0,54 [95% CI: -0,80; -0,28]), po 12 tygodniach o średnio 0,36 punktu więcej (MD=-0,36 [95% CI: -0,62; -0,10]) oraz do 20 tygodnia o średnio 0,28 punktu więcej (MD=-0,28 [95% CI: -0,49; -0,07]).

- W grupie mięśni zginaczy palców osób leczonych preparatem Xeomin zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie napięcia w skali ASH niż w grupie leczonej placebo we wszystkich okresach obserwacji, oprócz okresu obserwacji do 20 tygodnia. Po 2 tygodniach zaobserwowano istotnie statystycznie większą redukcję napięcia o średnio 0,60 punktu więcej w skali ASH w grupie BTX-A niż w grupie PLC (MD=-0,60 [95% CI: -0,85; -0,35]), po 4 tygodniach o średnio 0,62 punktu więcej (MD=-0,62 [95% CI: -0,90; -0,34]), po 8 tygodniach o średnio 0,55 punktu więcej (MD=-0,55 [95% CI: -0,83; -0,27]), po 12 tygodniach o średnio 0,36 punktu więcej (MD=-0,36 [95% CI: -0,63; -0,09]). Do 20 tygodnia zaobserwowano nieistotnie statystycznie większą redukcję napięcia o średnio 0,17 punktu więcej w skali ASH w grupie BTX-A niż w grupie PLC (MD=-0,17 [95% CI: -0,39; -0,05]).
- W grupie mięśni zginaczy kciuka zaobserwowano większe zmniejszenie napięcia w skali ASH w grupie leczonej BTX-A niż w grupie leczonej placebo we wszystkich okresach obserwacji, jednakże tylko w 2 i 4 tygodniu było ono istotnie statystycznie większe. Po 2 tygodniach zaobserwowano istotnie statystycznie większą redukcję napięcia o średnio 0,47 punktu więcej w skali ASH w grupie BTX-A niż w grupie PLC (MD=-0,47 [95% CI: -0,82; -0,12]), a po 4 tygodniach o średnio 0,49 punktu więcej (MD=-0,49 [95% CI: -0,90; -0,08]). Po 8 tygodniach zaobserwowano nieistotnie statystycznie większą redukcję napięcia o średnio 0,26 punktu więcej w skali ASH w grupie BTX-A niż w grupie PLC (MD=-0,26 [95% CI: -0,73; -0,21]), po 12 tygodniach o średnio 0,48 punktu więcej (MD=-0,48 [95% CI: -0,97; -0,01]), a do 20 tygodnia o średnio 0,27 punktu więcej (MD=-0,27 [95% CI: -0,75; -0,21]).
- W grupie mięśni zginaczy łokcia zaobserwowano większe zmniejszenie napięcia w skali ASH w grupie leczonej BTX-A niż w grupie leczonej placebo we wszystkich okresach obserwacji, jednakże tylko w 2, 4 i 12 tygodniu było ono istotnie statystycznie większe. Po 2 tygodniach zaobserwowano istotnie statystycznie większą redukcję napięcia o średnio 0,43 punktu więcej w skali ASH w grupie BTX-A niż w grupie PLC (MD=-0,43 [95% CI: -0,66; -0,20]), po 4 tygodniach o średnio 0,36 punktu (MD=-0,36 [95% CI: -0,61; -0,11]), a po 12 tygodniach o średnio 0,26 punktu więcej (MD=-0,26 [95% CI: -0,50; -0,02]). Po 8 tygodniach zaobserwowano nieistotnie statystycznie większą redukcję napięcia o średnio 0,26 punktu więcej w skali ASH w grupie BTX-A niż w grupie PLC (MD=-0,26 [95% CI: -0,54; -0,02]), a do 20 tygodnia o średnio 0,21 punktu więcej (MD=-0,21 [95% CI: -0,44; -0,02]).
- W grupie mięśni nawracaczy przedramienia zaobserwowano większe zmniejszenie napięcia w skali ASH w grupie leczonej BTX-A niż w grupie leczonej placebo we wszystkich okresach obserwacji, jednakże tylko w 4 i 8 tygodniu było ono istotnie statystycznie większe - po 4 tygodniach zaobserwowano istotnie statystycznie większą redukcję napięcia o średnio 0,36 punktu więcej w skali ASH w grupie BTX-A niż w grupie PLC (MD=-0,36 [95% CI: -0,67; -0,05]), a po 8 tygodniach o średnio 0,33 punktu więcej (MD=-0,33 [95% CI: -0,66; -0,004]). Po 2 tygodniach zaobserwowano nieistotnie statystycznie większą redukcję napięcia tych mięśni o średnio 0,27 punktu więcej w skali ASH w grupie BTX-A niż w grupie PLC (MD=-0,27 [95% CI: -0,57; -0,03]), po 12 tygodniach o średnio 0,21 punktu więcej (MD=-0,21 [95% CI: -0,54; -0,12]), a do 20 tygodnia o średnio 0,16 punktu więcej (MD=-0,16 [95% CI: -0,50; -0,18]).

Można wywnioskować, że największą redukcję napięcia mięśni względem ocenianej w skali ASH u osób otrzymujących Xeomin w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo uzyskano wśród mięśni zginaczy nadgarstka (MD od 0,28 do 0,54) oraz wśród mięśni zginaczy palców (MD od 0,17 do 0,62).

♦ W grupie pacjentów przyjmujących BTX-A zaobserwowano istotnie statystycznie większy niż w grupie otrzymującej placebo odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, we wszystkich okresach obserwacji, oprócz wizyty końcowej. Po 2 tygodniach obserwacji w grupie leczonej BTX-A zaobserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie PLC prawdopodobieństwo redukcji odsetka osób ze stopniem niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS w założonym celu terapeutycznym (RB=3,31 [95% CI: 1,69; 6,50]), po 4 i 8 tygodniach obserwacji odnotowano ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo (RB=2,21 [95% CI: 1,28; 3,50]), po 12 tygodniach obserwacji odnotowano ponad 2-krotnie większe (RB=2,40 [95% CI: 1,32; 4,34]). Podczas wizyty końcowej zaobserwowano nieistotnie statystycznie 1,51 razy większe niż w grupie PLC prawdopodobieństwo redukcji odsetka osób ze stopniem niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS w założonym celu terapeutycznym (RB=1,51 [95% CI: 0,85; 2,67]).

- ◆ Odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję stopnia niesprawności o ≥ 1 punkt względem wartości początkowej, mierzonej w skali DAS w poszczególnych celach terapeutycznych, takich jak higiena, ubieranie, pozycja kończyny czy ból. Zaobserwowano istotną statystycznie przewagę zastosowania BTX-A nad placebo w zakresie:
 - radzenia sobie z higieną: w 2, 4 i 8 tygodniu od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie, a także w 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) - wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie,
 - radzenia sobie z ubieraniem się: w 2 tygodniu obserwacji - wg obliczeń wnioskodawcy wynik istotny statystycznie, a także w 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji oraz podczas końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) - wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie),
 - możliwości zmiany pozycji kończyny: w 2, 4, 8 i 12 tygodniu od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie, a także podczas końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) - wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie,
 - zmniejszenia odczuwania bólu: w 2, 4 i 8 tygodniu od iniekcji - wg obliczeń wnioskodawcy wyniki istotne statystycznie, a także w 12 tygodniu oraz podczas końcowej (do 20 tygodnia od podania leku) - wg obliczeń wnioskodawcy wynik nieistotny statystycznie.
- ◆ Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali CBS w ocenie spastycznej kończyny górnej.
 - W zakresie mycia dłoni w grupie pacjentów otrzymujących BTX-A wg obliczeń wnioskodawcy uzyskano istotnie statystycznie ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo zwiększenia odsetka pacjentów z poprawą w skali CBS w ocenie mycia dłoni niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo w okresie obserwacji 4 tygodni (RB=2,05 [95% CI: 1,10; 4,24]) oraz 2,88-krotnie większe w okresie obserwacji 12 tygodni (RB=2,88 [95% CI: 1,14; 7,39]). W okresie obserwacji do 20 tygodnia przewaga BTX-A nad placebo nie była istotna statystycznie, choć zaobserwowano 2,57-krotnie większe prawdopodobieństwo zwiększenia tego odsetka (RB=2,57 [95% CI: 0,90; 7,49]).
 - W zakresie obcinania paznokci w grupie pacjentów otrzymujących BTX-A wg obliczeń wnioskodawcy uzyskano nieistotnie statystycznie 1,46 razy większe prawdopodobieństwo zwiększenia odsetka pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali CBS niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo w okresie obserwacji 4 tygodni (RB=1,46 [95% CI: 0,76; 2,81]) oraz 1,03-krotnie większe w okresie obserwacji do 20 tygodnia (RB=1,03 [95% CI: 0,52; 2,04]). W okresie obserwacji 12 tygodni placebo wykazuje przewagę nad BTX-A, jednakże jest ona nieistotna statystycznie (RB=0,89 [95% CI: 0,46; 1,72]).
 - W zakresie mycia dołu pachowego w grupie pacjentów otrzymujących BTX-A wg obliczeń wnioskodawcy uzyskano nieistotnie statystycznie 1,80 razy większe prawdopodobieństwo zwiększenia odsetka pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali CBS niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo w okresie obserwacji 4 tygodni (RB=1,80 [95% CI: 0,82; 3,97]); 1,48 razy większe w okresie obserwacji 1 tygodni (RB=1,48 [95% CI: 0,69; 3,21]) oraz 1,67 razy większe w okresie obserwacji do 20 tygodnia (RB=1,67 [95% CI: 0,76; 3,73]).
 - W zakresie wkładania szyny na spastyczną kończynę do rękawa w grupie pacjentów otrzymujących BTX-A wg obliczeń wnioskodawcy uzyskano nieistotnie statystycznie 1,71 razy większe prawdopodobieństwo zwiększenia odsetka pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali CBS niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo w okresie obserwacji 4 tygodni (RB=1,71 [95% CI: 0,92; 3,24]), 1,22 razy większe w okresie obserwacji 12 tygodni (RB=1,22 [95% CI: 0,69; 2,17]) oraz 1,39 razy większe w okresie obserwacji do 20 tygodnia (RB=1,39 [95% CI: 0,77; 2,56]).
 - W zakresie nakładania szyny na spastyczną kończynę górną w grupie otrzymującej BTX-A wg obliczeń wnioskodawcy uzyskano nieistotnie statystycznie 3,08 razy większe prawdopodobieństwo zwiększenia odsetka pacjentów z poprawą względem wartości początkowej w skali CBS niż w grupie pacjentów przyjmującej placebo w okresie obserwacji 4 tygodni (RB=3,08 [95% CI: 0,74; 13,09]); 1,37 razy większe w okresie obserwacji 12 tygodni i do 20 tygodnia (RB=1,37 [95% CI: 0,35; 5,33]).
- ◆ Całkowita ocena efektów zastosowanej terapii wg badaczy, pacjentów oraz opiekunów.
 - W ocenie badaczy wg obliczeń wnioskodawcy uzyskano istotne statystycznie 5,65 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania bardzo dobrej oceny efektów terapii (RB=5,65 [95% CI: 1,47; 22,28]) oraz 0,44-krotnie mniejsze ryzyko uzyskania słabej oceny w grupie BTX-A niż PLC (RR=0,44 [95% CI: 0,26; 0,72]).
W ocenie badaczy wg obliczeń wnioskodawcy uzyskano nieistotnie statystycznie 1,37 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania dobrej oceny efektów (RB=1,37 [95% CI: 0,91; 2,09]), i 1,20 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania oceny umiarkowanej efektów (RB=1,20 [95% CI: 0,60; 2,39]).
 - W ocenie pacjentów wg obliczeń wnioskodawcy uzyskano nieistotnie statystycznie 3,60 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania bardzo dobrej oceny efektów terapii (RB=3,60 [95% CI: 0,88;

14,93]) w grupie otrzymującej BTX-A w porównaniu z grupą przyjmującą placebo; istotnie statystycznie 2,01-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania oceny dobrej (RB=2,01 [95% CI: 1,34; 3,07]); nieistotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania oceny umiarkowanej (RB=0,54 [95% CI: 0,26; 1,11]) i istotnie mniejsze ryzyko uzyskania oceny słabej (RR=0,47 [95% CI: 0,28; 0,77]).

- W ocenie opiekunów wg obliczeń wnioskodawcy uzyskano istotnie statystycznie 4,11-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania oceny bardzo dobrej terapii BTX-A w porównaniu z placebo (RB=4,11 [95% CI: 1,03; 16,77]) i nieistotnie statystycznie 1,27 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania oceny dobrej (RB=1,27 [95% CI: 0,74; 2,20]) oraz 0,92 razy mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania oceny umiarkowanej terapii BTX-A w porównaniu z placebo (RB=0,92 [95% CI: 0,41; 2,09]) a także istotnie statystycznie 0,34 razy mniejsze ryzyko uzyskania oceny słabej (RR=0,34 [95% CI: 0,17; 0,69]).

♦ Dodatkowo wnioskodawca przedstawił w AKL wyniki dotyczące:

- Czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (rozumianego jako czasu od iniekcji BTX-A do wystąpienia efektu terapeutycznego), którego mediana w ocenie pacjentów wyniosła w grupie BTX-A 4 dni [95% CI: 3,0; 7,0], zaś w grupie PLC wyniosła 20 dni [95% CI: 10,0; nie oszacowano]. W odniesieniu do tego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie ($p < 0,001$) przewagę produktu leczniczego Xeomin względem placebo.
- Czasu do zaniku odpowiedzi na leczenie (rozumianego jako czasu od iniekcji BTX-A do zaniku efektu terapeutycznego), którego mediana w ocenie pacjentów wyniosła 10 dni zarówno w grupie BTX-A [95% CI: 9,0; 11,0], jak i w grupie PLC [95% CI: 10,0; 11,0].
- Długość trwania odpowiedzi (rozumianego jako czasu od iniekcji BTX-A do konieczności ponownego jej podania), którego mediana w grupie BTX-A wyniosła 87 dni [95% CI: 86,0; 94,0], zaś w grupie placebo wyniosła 84 dni [95% CI: 0; 84,0]. W odniesieniu do tego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie ($p = 0,004$) przewagę produktu leczniczego Xeomin względem placebo.

Wyniki porównania pośredniego produktów leczniczych Xeomin i Botox poprzez wspólną referencję (placebo) wskazują na istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Xeomin względem produktu leczniczego Botox w odniesieniu do:

- większego stopnia redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzonej w skali ASH w grupie mięśni odpowiedzialnych za zginanie łokcia w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni od iniekcji (WMD=-0,40 [95% CI: -0,75; -0,04]);
- wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punktu w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie nadgarstka, w okresie obserwacji wynoszącym 16-20 tygodni (RB=3,29 [95% CI: 1,08; 10,02]).

Według analizy wnioskodawcy, wykazano istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Botox nad produktem leczniczym Xeomin w odniesieniu do:

- większego stopnia redukcji napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzonej w skali ASH w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie palców, w okresie obserwacji 6 - 8 tygodni od iniekcji (WMD=0,47 [95% CI: 0,04; 0,90]);
- wyższego odsetka pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie palców w okresie obserwacji 6 - 8 tygodni od iniekcji (RB=0,55 [95% CI: 0,31; 0,99]) oraz 12 tygodni (RB=0,30 [95% CI: 0,12; 0,74]), a także w obrębie mięśni odpowiedzialnych za zginanie kciuka w okresie obserwacji 6 - 8 tygodni od iniekcji (RB=0,41 [95% CI: 0,20; 0,83]).

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki nieistotne statystycznie na korzyść produktu leczniczego Xeomin:

- większa średnia redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzona w skali ASH w obrębie:
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie nadgarstka w okresie od iniekcji: 2 tygodni (WMD=-0,03 [95% CI: -0,41; 0,35]), 10-12 tygodni od iniekcji (Botox) do 12 tygodni (Xeomin) (WMD=-0,15 [95% CI: -0,19; 0,50]) oraz 16 tygodni od iniekcji (Botox) do 20 tygodni (Xeomin) (WMD=-0,50 [95% CI: -1,00; 0,00]);
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie łokcia w okresie od iniekcji 6 tygodni (Botox) lub 8 tygodni (Xeomin) (WMD=-0,07 [95% CI: -0,52; 0,37]);
- wyższy odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni:
 - zginaczy nadgarstka w okresie 2 tygodni od iniekcji (RB=1,02 [95% CI: 0,48; 2,15]);
 - zginaczy łokcia w okresie obserwacji od iniekcji 16 tygodni (Botox) lub do 20 tygodni (Xeomin) (RB=2,16 [95% CI: 0,92; 5,07]).

Poniżej omówiono wyniki nieistotne statystycznie na korzyść Botoxu:

- większa średnia redukcja napięcia mięśniowego względem wartości początkowej mierzona w skali ASH w obrębie mięśni:
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie nadgarstka w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji (WMD=0,10 [95% CI: -0,30; 0,51]) oraz w okresie obserwacji 6 tygodni od iniekcji (Botox) lub 8 tygodni od iniekcji (Xeomin) (WMD= 0,39 [95% CI: -0,03; 0,80]);
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie palców w okresie obserwacji 12 tygodni od iniekcji (WMD=0,30 [95% CI: -0,10; 0,70]);
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie kciuka w okresie 12 tygodni od iniekcji (WMD=0,13 [95% CI: -0,55; 0,81]);
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie łokcia w okresie od iniekcji: 2 tygodni (WMD=0,07 [95% CI: -0,33; 0,47]), 4 tygodni (WMD=0,15 [95% CI: -0,22; 0,51]) oraz 10-12 tygodni od iniekcji (Botox) lub 12 tygodni (Xeomin) (WMD= 0,02 [95% CI: -0,40; 0,44]);
- wyższy odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali ASH względem wartości początkowej w obrębie mięśni:
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie nadgarstka w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji (RB=0,53 [95% CI: 0,23; 1,21]), 6 tygodni od iniekcji (Botox) lub 8 tygodni (Xeomin) (RB=0,98 [95% CI: 0,60; 1,61]), 10-12 tygodni od iniekcji (Botox) lub 12 tygodni (Xeomin) (RB=0,69 [95% CI: 0,37; 1,28]);
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie kciuka w okresie od iniekcji 12 tygodni (RB=0,37 [95% CI: 0,12; 1,09]);
 - mięśni odpowiedzialnych za zginanie łokcia w okresie obserwacji 2 tygodni od iniekcji (RB=0,56 [95% CI: 0,24; 1,44]), 4 tygodni (RB=0,64 [95% CI: 0,31; 1,29]), 6 tygodni od iniekcji (Botox) lub 8 tygodni (Xeomin) (RB=0,96 [95% CI: 0,52; 1,76]) oraz 10-12 tygodni od iniekcji (Botox) lub 12 tygodni (Xeomin) (RB=0,73 [95% CI: 0,32; 1,64]);
- wyższy odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję stopnia niesprawności względem wartości początkowej ocenianej w skali DAS w założonym celu terapeutycznym, w okresie obserwacji od iniekcji 6 tygodni (Botox) lub 8 tygodni (Xeomin) (RB=0,93 [95% CI: 0,47; 1,82]).

Należy zaznaczyć, że wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego należy interpretować z należytą ostrożnością.

Wyniki porównania bezpośredniego produktu leczniczego Xeomin vs BSC (ang. best supportive care) wskazują na istotną statystycznie przewagę technologii lekowej Xeomin nad BSC w zakresie:

- oceny napięcia mięśniowego w skali MAS w grupie mięśni palców 4 tygodnie i 6 miesięcy od iniekcji.
Średnia punktacja w skali MAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu Xeomin, była istotnie statystycznie niższa odpowiednio o 1,5 oraz 1 punkt w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (odpowiednio MD=-1,50 [95% CI: -2,06; -0,94] oraz MD=-1,00 [95% CI: -1,74; -0,26]);
- oceny spastyczności dokonywanej przez pomiar stopnia oporności na ruch pasywny przeprowadzanej w skali REPAS w okresie 4 tygodni i 6 miesięcy po iniekcji produktu leczniczego Xeomin.
Średnia punktacja w skali REPAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego Xeomin, była istotnie niższa odpowiednio o 7,40 oraz 6,30 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (odpowiednio MD=-7,40 [95% CI: -10,90; -3,90] oraz MD=-6,30 [95% CI: -11,61; -0,99]). Uwaga AOTM: Autorzy publikacji *Hesse 2012* 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 4 tygodnie i 6 miesięcy od iniekcji.
Średnia punktacja w skali DAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego Xeomin, była istotnie statystycznie niższa odpowiednio o 3,40 oraz 5,20 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (odpowiednio MD=-3,40 [95% CI: -6,01; -0,79] oraz MD=-5,20 [95% CI: -8,75; -1,65]);
- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS przeprowadzana w zakresie wkładania ręki do rękawiczki w okresie 6 miesięcy od iniekcji. Średnia punktacja w skali DAS 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego Xeomin była istotnie statystycznie niższa o 1,10 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (MD=-1,10 [95% CI: -1,99; -0,21]);
- ocena stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie obcinania paznokci w okresie 4 tygodni i 6 miesięcy po iniekcji.

Średnia punktacja w skali DAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego, była istotnie statystycznie niższa odpowiednio o 1,20 i 1,50 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (odpowiednio MD=-1,50 [95% CI: 2,52; -0,48] i MD=-1,20 [95% CI: -1,99; -0,41]);

- oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w zakresie odczuwania bólu podczas prostowania palców 6 miesięcy po iniekcji.

Średnia punktacja w skali DAS 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego Xeomin była istotnie statystycznie niższa o 1,1 punktu w zakresie oceny stopnia niesprawności w skali DAS w prostowaniu palców w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (MD=-1,10 [95% CI: -1,75; -0,45]);

- całkowitej oceny stopnia niesprawności pacjentów mierzonej w skali DAS w okresie 4 tygodni i 6 miesięcy po iniekcji Xeominu.
- Średnia punktacja w skali DAS, w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji produktu leczniczego, była istotnie statystycznie niższa odpowiednio o 3,40 i 5,20 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (odpowiednio MD=-3,40 [95% CI: -6,01; -0,79] i MD=-5,20 [95% CI: -8,55; -1,85]).

Wśród wyników nieistotnych statystycznie odnotowano przewagę technologii lekowej Xeomin nad brakiem interwencji w odniesieniu do:

- oceny funkcji kończyny górnej przeprowadzanej w skali Fugl-Meyera. Średnia punktacja w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji była wyższa odpowiednio o 0,10 oraz 0,30 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (odpowiednio MD=0,10 [95% CI: 3,78; 3,98] oraz MD=0,30 [95% CI: -4,66; 5,26]);
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w domenie mycia dłoni. Średnia punktacja w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji była niższa odpowiednio o 0,10 oraz 0,70 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (odpowiednio MD=-0,10 [95% CI: -0,90; 0,70] oraz MD=-0,70 [95% CI: -1,80; 0,40]);
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w domenie wkładania kończyny do rękawa. Średnia punktacja w okresie obserwacji 4 tygodni oraz 6 miesięcy od iniekcji była niższa o 0,30 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (odpowiednio MD=-0,30 [95% CI: -1,21; 0,61] oraz MD=-0,30 [95% CI: -1,06; 0,46]);
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w domenie wkładania ręki do rękawiczki. Średnia punktacja w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji była niższa o 0,50 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (MD=-0,50 [95% CI: -1,01; 0,01]);
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w odczuwaniu bólu podczas prostowania nadgarstka. Średnia punktacja w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji była niższa o 0,70 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (MD=-0,70 [95% CI: -1,44; 0,04]);
- oceny stopnia niesprawności w skali DAS w odczuwaniu bólu podczas prostowania palców. Średnia punktacja w okresie obserwacji 4 tygodni od iniekcji była niższa o 0,40 punktu w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin względem pacjentów nieprzyjmujących interwencji (MD=-0,40 [95% CI: -0,86; 0,06]).

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza wyników porównania bezpośredniego produktu leczniczego Xeomin z placebo sugeruje, iż nieistotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych Xeominem względem grupy pacjentów przyjmującej placebo, występowały następujące zdarzenia niepożądane: występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem (28,8% vs 26,7%), układowe zawroty głowy (1,4% vs 0%), zapalenie nosogardzieli (1,4% vs 0%), hipercholesterolemia (2,7% vs 1,3%), hiperglikemia (4,1% vs 0%), napady padaczkowe (2,7% vs 0%), ból głowy (2,7% vs 1,3%) oraz nadciśnienie (1,4% vs 1,3%), a także poważne zdarzenia niepożądane ogółem (5,5% vs 1,3%), w tym zawroty głowy o charakterze układowym i etiologii ośrodkowej, zapalenie tkanki tłuszczowej, napady padaczkowe, niedowład kończyn dolnych, stany padaczkowe, przewlekłe zapalenie oskrzeli i nadciśnienie.

Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów leczonych Xeominem względem grupy pacjentów przyjmującej placebo występowały: dysfagia, wymioty, ból w miejscu podania, gorączka, kontuzje, zawroty głowy o charakterze nieukładowym; zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

(dysfagia, ból w miejscu podania) oraz poważne działania niepożądane w charakterze krwiałków wewnątrzczaszkowych.

Analiza wyników porównania pośredniego Xeomin vs Botox sugeruje, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin i w grupie pacjentów stosujących Botox nie różni się istotnie statystycznie. Ponadto wyniki porównania pośredniego sugerują, że w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin nieistotnie statystycznie częściej niż w grupie pacjentów stosujących Botox, występowały zdarzenia niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem w postaci bólów głowy oraz poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin w porównaniu do pacjentów stosujących Botox występowały: zdarzenia niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem w postaci nieukładowych zawrotów głowy oraz zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Analiza wyników porównania pośredniego Xeomin vs Dysport sugeruje, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących Xeomin i w grupie pacjentów stosujących Dysport nie różni się istotnie statystycznie. Ponadto wyniki porównania pośredniego sugerują, że w grupie pacjentów stosujących Xeomin nieistotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej Dysportem występowały napady padaczkowe oraz poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów stosujących Xeomin niż w grupie leczonej Dysportem występowały: zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, a także układowe bóle głowy, kontuzje lub przypadkowe urazy oraz ból w miejscu podania.

Informacje dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa preparatu Xeomin opublikowane przez Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*), Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), nie donoszą o innych działaniach niepożądanych niż te uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin. Na stronie internetowej organizacji Health Canada odnaleziono informację o działaniach niepożądanych nieuwzględnionych w ChPL produktu leczniczego Xeomin tj.: przypadku obturacyjnej choroby płuc u 59-letniej kobiety, przypadku złamania kości promieniowej i rzepki oraz upadku u 65-letniej kobiety, przypadku gorączki i bólu opłucnowego u 59-letniej kobiety. Nie podano jednak, w jakich wskazaniach podawany był produkt leczniczy Xeomin u tych osób

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeomin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL – kwiecień 2013) do najczęściej występujących ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych występujących podczas stosowania leku we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej zalicza się osłabienie mięśni, ból i krwiałk w miejscu wstrzyknięcia. Raportowano również działania niepożądane pojawiające się niezbyt często (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) – upośledzenie czucia, ból głowy, niedoczulica, krwiałki, kaszel, utrudnione lub zaburzone połykanie, nudności, uczucie suchości w jamie ustnej, rumień, ból w kończynie, obrzęk stawów, ból mięśni, uczucie gorąca i obrzęk obwodowy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.

Populacja wskazana w analizie wnioskodawcy jest niezgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku. Przekazany do oceny Agencji uzgodniony projekt programu lekowego nie zawiera ograniczenia do pacjentów z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści. Mając na uwadze powyższe można stwierdzić, że wnioskowany program lekowy obejmuje szerszą populację niż uwzględniona w analizie ekonomicznej. Należy jednak zaznaczyć, że populacja ujęta w analizie wnioskodawcy jest zgodna z populacją wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeomin.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie zidentyfikowano kosztów istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy. Z tego względu zaprezentowane poniżej wyniki z perspektywy płatnika publicznego należy traktować, jako równoważne z wynikami z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów dla porównania Xeomin vs. Botox oraz Xeomin vs. Dysport, w horyzoncie ustalonym na poziomie maksymalnego okresu trwania proponowanego programu lekowego (do 6 podań leku w trakcie 2 lat). Jako dodatkowy wariant dla porównania Xeomin vs. placebo (rozumianego jako standardowa terapia), zaprezentowano analizę kosztów-użyteczności polegającą na adaptacji opublikowanych modeli ekonomicznych do warunków polskich. Poniżej przedstawiono jedynie podsumowanie wyników analizy ekonomicznej dla porównania Xeomin z innymi produktami zawierającymi toksynę botulinową typu A.

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A), w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69)” w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Oceniany produkt leczniczy Xeomin jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach określonych programem lekowym „Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy”.

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

- ❖ **Prof. dr hab. n. med. Krystyna Księżopolska-Orłowska** (Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej)

Uzasadnienie wskazań do kompleksowego leczenia chorego ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu

„Kompleksowe leczenie tj. *Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej*, jest świadczeniem zdrowotnym, które będąc finansowane ze środków publicznych w pełni pozwoli na osiągnięcie zamierzonych efektów leczenia. Podanie toksyny botulinowej typu A w powiązaniu z rehabilitacją medyczną, pozwoli poprawić funkcję spastycznej kończyny górnej po udarze mózgu oraz poprawić jakość życia pacjenta.

Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69) nie zagwarantuje oczekiwanej efektywności leczenia z uwagi na brak sprecyzowanych wytycznych dotyczących warunków realizacji świadczenia, określenia kwalifikacji personelu realizującego świadczenia, miejsca jego realizacji oraz niezbędnego wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną, a także pełnego określenia warunków, które musi spełniać pacjent, aby być zakwalifikowanym do programu.”

Realizacja świadczenia z perspektywy pacjenta

„*Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej*, którego realizacja wymagać będzie dodatkowo zastosowania toksyny botulinowej jest znacznie skuteczniejsza z perspektywy oczekiwanych efektów. Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A nie zagwarantuje pełnego bezpieczeństwa z uwagi na formę realizacji opisanego terapeutycznego programu lekowego. Bazuje on na kontakcie z pacjentem ograniczonym do wizyty związanej z podaniem leku i wizyty kontrolnej, bez możliwości monitorowania całego procesu leczenia. Ten ograniczony kontakt ogranicza bezpieczeństwo leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu jak również ma wpływ na skuteczność terapii.”

- ❖ **Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz** (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)

„Produkt leczniczy Xeomin powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ jest jedyną formą farmakologicznej interwencji obniżającej napięcie mięśniowe, której skuteczność została potwierdzona licznymi badaniami klinicznymi, które doprowadziły do jego rejestracji, a także w bardzo wielu krajach refundacji. Nie ma żadnych uzasadnionych merytorycznie danych, które wskazywałyby, że procedura nie powinna być finansowana.”

- ❖ **Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński, prof. nadzw.** (Konsultant Krajowy w dziedzinie fizjoterapii)

„Leczenie botuliną nie zastępuje szeroko stosowanej fizjoterapii. W wielu przypadkach jest pomocna, ułatwia usprawnianie chorego. Z obserwacji własnych dotyczących leczenia spastyczności u dzieci z DPM [dziecięce porażenie mózgowe] nie mogę potwierdzić 100% skuteczności leczenia. W wielu przypadkach obserwuje się brak skuteczności leczenia.”

- ❖ **Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kwolek** (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej dla woj. podkarpackiego)

„Opiniowany projekt dotyczy produktu leczniczego Xeomin (toksyna botulinowa typu A). W przyjętym przez Narodowy Fundusz Zdrowia programie uwzględniono preparat Botox, a jest jeszcze dopuszczona w Polsce toksyna botulinowa typu A Dysport. Podjęte ustalenia powinny dotyczyć tych trzech dopuszczonych w Polsce leków.”

„Warunkiem niezbędnym jest zapewnienie pacjentowi po podaniu leku, w optymalnym czasie, rehabilitacji. W przeciwnym razie podanie leku mija się z celem. Uważam więc, że w pierwszej kolejności podawanie leku powinno być zarezerwowane dla lekarza specjalisty z zakresu rehabilitacji medycznej, który cały plan rehabilitacji dokładnie programuje, nadzoruje i ocenia efekty (skuteczność) tak prowadzonej terapii.”

- ❖ **Dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski, prof. nadzw.** (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dla woj. lubuskiego)

„Wskazane jest aby wnioskowana metoda – leczenie toksyną botulinową spastyczności kończyny górnej (i jak wnioskuję także dolnej) u chorych po udarze mózgu była refundowana ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę dane literaturowe, poprawę komfortu życia chorych (w tym efekty przeciwbólowe, poprawę funkcjonalności kończyn), a co najbardziej istotne zwiększenia możliwości rehabilitacji – dostępność tej metody dla chorych po udarze mózgu z dużą spastycznością jest konieczna. Leczenie toksyną botulinową powinno być powiązane z możliwością leczenia fizjoterapeutycznego.

Opinia taka jest zgodna z opiniami innych towarzystw naukowych np. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012* .”

❖ **Dr hab. n. med. Piotr Majcher** (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej)

„Przedstawiony program lekowy: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69) nie zagwarantuje oczekiwanej efektywności leczenia z uwagi na brak sprecyzowanych wytycznych dotyczących warunków realizacji świadczenia, określenia kwalifikacji personelu realizującego świadczenia, miejsca jego realizacji oraz niezbędnego wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną, a także pełnego określenia warunków, które musi spełniać pacjent, aby być zakwalifikowanym do programu. Program ten bazuje on na kontakcie z pacjentem ograniczonym do wizyty związanej z podaniem leku i wizyty kontrolnej, bez możliwości monitorowania całego procesu leczenia. Wizyty u lekarza są tak zaplanowane, że lekarz może oceniać jedynie efekt samego podania leku, czyli toksyny botulinowej typu A, a pacjent nawet jeszcze nie rozpoczął programu rehabilitacji. Sam program rehabilitacji nie jest weryfikowany przez lekarza podającego lek, gdyż on o nim nic nie wie, bo nie jest podane w programie kto ustala program rehabilitacji pacjenta, kto go kontroluje i kto go modyfikuje w zależności od stanu czynnościowego pacjenta. Ten ograniczony kontakt znacząco zmniejsza bezpieczeństwo leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu. Nie wspominam już o zaprzepaszczeniu środków publicznych, gdyż jest to drugoplanowe w porównaniu ze zdrowiem i życiem pacjenta leczonego w ramach ocenianego programu. Jedynie zlokalizowanie tego programu w poradniach rehabilitacji i oddziałach dziennych rehabilitacji gwarantowałyby właściwy czas podania leku toksyny botulinowej typu A, właściwą rehabilitację pacjenta synchronizowaną z podaniem leku, właściwy dostosowany do stanu czynnościowego pacjenta program rehabilitacji, bezproblemowy, stały dostęp do lekarza specjalisty rehabilitacji w celu kwalifikacji do podania leku, kontroli jego działania, ewentualnych koniecznych modyfikacji programu rehabilitacji w związku ze zmianami czynnościowymi stanu pacjenta.”

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Do przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A w przedmiotowym wskazaniu włączono 8 publikacji opracowanych przez *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* (Niemcy, 2012 rok), *Isle of Man Government* (Wielka Brytania, 2012 rok), Europejską Grupę Ekspertów (Europa, 2009 rok), Międzynarodową Grupę Ekspertów (2010 rok), *American Academy of Neurology* (USA, 2008 rok), *Prescrire* (Francja, 2007 rok), *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* (USA, 2006 rok) oraz Interdyscyplinarną Grupę Ekspertów (Polska, 2004 rok). We wszystkich rekomendacjach dopuszcza się toksynę botulinową jako opcję terapeutyczną u pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Europejska i Międzynarodowa Grupa Ekspertów, *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* oraz Polska Interdyscyplinarna Grupa Ekspertów podkreślają, iż leczenie toksyną botulinową jest częścią zintegrowanego programu, więc nie powinna być ona podawana w monoterapii, lecz w skojarzeniu z rehabilitacją. W analizowanych dokumentach podkreślano również potrzebę zachowania odpowiednich środków ostrożności w związku z prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z rozległym rozprzestrzenieniem się produktów toksyny botulinowej typu A. Z kolei w rekomendacji *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* stwierdza się, że podczas leczenia toksyną botulinową nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych. W cytowanych rekomendacjach klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania oraz toksyny botulinowej typu A w wielu przypadkach autorzy nie odnoszą się bezpośrednio do określonego produktu leczniczego. Niemniej w rekomendacji opracowanej przez *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* wymienia się nazwy produktów leczniczych Xeomin, Dotox i Dysport.

Dwie spośród trzech rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Xeomin włączone do niniejszej analizy, które zostały opracowane przez *Scottish Medicines Consortium, SMC* (Szkocja, 2011 rok), oraz *Haute Autorite de Sante, HAS* (Francja, 2011 rok) opowiadają się za finansowaniem produktu leczniczego Xeomin we wskazaniu leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych. Jedna odnaleziona rekomendacja finansowa *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH* (Kanada 2009) nie rekomenduje objęcia produktu leczniczego Xeomin refundacją we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących Xeomin z Botoxem (co skutkuje niepewnością porównania skuteczności tych produktów) oraz niejasnością związku terapii Xeominem z funkcjonalnością pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Ponadto w kanadyjskiej rekomendacji podkreślono zastrzeżenia odnośnie skali Ashwortha wykorzystanej do oceny spastyczności kończyny górnej (słaba korelacja z punktami końcowymi odnoszącymi się do funkcjonalności).

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny	
Barnes 2005	Barnes M.P: Postępowanie w spastyczności: Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2005, 3, 241-248
Bohannon 1987	Bohannon R. W, Smith M. B: Interrater Reliability of Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity, Physical Therapy 1987, vol. 67(2): 206-207
Członkowska 2013	Członkowska A.: Udar mózgu [W:] Wybrane choroby układu nerwowego, Szczeklik 2013
Hryniewiecki 2009	Hryniewiecki T: Wielka interna – stany nagłe, Medical Tribune Polska; 2009
Kmieć 2003	Kmieć T.: Leczenie spastyczności i innych objawów neurologicznych, materiały konferencyjne IX Konferencji Naukowo-Szkoleniowej dla lekarzy i Pielęgniarek, Rynia, 10-14 października 2003
Łuczak-Piechowiak 2008	Łuczak-Piechowiak A i wsp.: Fizykoterapia w spastyczności, Balneologia Polska 2008; 189-197 (dostępne na http://www.resmedica.pl/fizykoterapia-w-spastycznosci dostęp 15.04.2014 r.)
Rekomendacja Prezesa 118/2013	Rekomendacja Prezesa Nr 118/2013 z dnia 9 września 2013 r.
Rekomendacja Prezesa 119/2013	Rekomendacja Prezesa Nr 119/2013 z dnia 9 września 2013 r.
Rekomendacja Prezesa 118/2014	Rekomendacja Prezesa Nr 118/2014 z dnia 12 maja 2014 r.
Schinwelski 2010	Schinwelski M, Sławek J: Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review; Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44(4): 404–411 (dostępne na http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028384314603005 dostęp 15.04.2014 r.)
Sławek 2004	Sławek J i wsp.: Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2004; 38(6): 443–445
Stanowisko RK 23/07/2009	Stanowisko RK Nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r.
Stanowisko RP 184/2013	Stanowisko RP Nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r.
Stanowisko RP 185/2013	Stanowisko RP Nr 185/2013 z dnia 9 września 2013 r.
Stanowisko RP 132/2014	Stanowisko RP Nr 132/2014z dnia 12 maja 2014 r.
Wissel 2009	Wissel J, Ward AB, Erztgaard P [et all]: European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009; 41: 13-25
Zwolińska 2003	Zwolińska J., Myjkowska E., Kwolek A.: Zastosowanie metod fizykoterapeutycznych w leczeniu spastyczności. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, 2003; 1: 27-38
Strony internetowe	
	http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search (dostęp: 14.05.2014 r.)
	http://dziennkmz.mz.gov.pl/DJUM_MZ/2014/45/akt.pdf (dostęp: 14.05.2014 r.)
	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Xeomin_29/WC500008796.pdf (dostęp 28.05.2014 r.)
	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Xeomin_29/WC500008796.pdf (dostęp 10.06.2014 r.)
FDA 2013	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm352249.htm (dostęp: 12.05.2014 r.)
Rekomendacje kliniczne	
AAN 2008	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;70:1691-1698
AHA 2010	American Heart Association/ American Stroke Association. VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. Guideline Summary. Waszyngton: AHA; 2010: 1-43
DGN 2012	Deutsche Gesellschaft fur Neurologie. Therapie des spastischen Syndroms. Stuttgart: DGN; 2012: 1-12
ESO 2009	European Stroke Organization. Postępowanie w udarze niedokrwiennym mózgu i przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu. Cerebrovascular Diseases, 2008; 25: 457–507
Europejska Grupa Ekspertów 2009	Wissel J, Ward A.B, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht M.J, Lejeune T.M, Schnider P. European consensus table on the use of botulinum toxin type a in adult spasticity. J Rehabil Med 2009;41:13–25
HSF 2013	Heart and Stroke Foundation. Lindsay, Gubitza G, Bayley M, Phillips S. Canadian Stroke Best Practices and Standards Working Group. Canadian best practice recommendations for stroke care. Chapter 5: Stroke Rehabilitation. Ottawa: HSF; 2013: 1-96
IMG 2012	Department of Health, Rheyynn Slaynt, Clinical Recommendations Committee. Recommendation 09/12. The Department of Health considers as a Low Priority, the indications for the use of Botulinum Toxin A as a treatment option for the conditions listed. Wielka Brytania: IMG; 2012: 1-3
Międzynarodowa grupa Ekspertów 2010	Sheean G, Lannin NA, Turner-Stokes L, Rawicki B, Snow BJ: Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement, European Journal of Neurology 2010, 17 (Suppl. 2): 74–93

NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence. Stroke rehabilitation. Long-term rehabilitation after stroke. NICE clinical guideline 162. Londyn: NICE; 2013: 1-45
NSCG 2006	Davis T.L, Brodsky M.A, Carter V.A, DiFazio M, Frishberg B, Lai E.C, McGuire J, Meyer D.P, Ostrem J.L, Sarwar A.I, White K. Consensus Statement on the Use of Botulinum Neurotoxin to Treat Spasticity in Adults. P&T; 2006;31(11): 666-683
NSF 2010	Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Melbourne: NSF; 2010:1-167
Polska Grupa Ekspertów 2004	Sławek J, Bogucki A, Banach M, Członkowska A, Friedman A, Krawczyk M, Kwolek A, Opara J, Ochudło S, Zaborski J. Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2004;38,6:443–445
Prescrire 2007	Prescrire, Rayon des Nouveautés a L'Hospital. Toxine Botulique de type A (Botox, Dysport). Rev Prescrire 2007;27(282):257.1-257.4
PTN 2012	Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Postępowanie w udarze mózgu. Wytuczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46,1 (supl. 1)
RCP 2012	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
SFNZ 2010	Stroke Foundation of New Zealand. New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Wellington: SFNZ;2010:1-340
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline. Edynburg: SIGN; 2010:1-101
Wytuczne Panelu Ottawskiego 2006	Wytuczne Panelu Ottawskiego, Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269
Rekomendacje refundacyjne	
CADTH 2009	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CEDAC final recommendation: Xeomin – Merz Pharma Canada Ltd.), 2009: 1-5
HAS 2011	Haute Autorité de Sante. Transparency Committee. XEOMIN 100 UNITES DL50, poudre pour solution injectable. Paryż: HAS; 2011: 1-11
SMC 2011	Scottish Medicines Consortium, Product Update ;botulinum toxin type A, 50 and 100 LD ₅₀ units powder for solution for injection (Xeomin®) Glasgow: SMC; 2011
Opracowania wtórne	
Foley 2013	Foley N, Pereira S, Salter K, et al. Treatment with botulinum toxin improves upperextremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med. Rehabil. 2013 May;94(5):977-89
Opracowania pierwotne	
Barnes 2010	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. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00465738?term=xеomin+and+spasticity&rank=2;
	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.
	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.
	Barnes M, Schnitzler A, Amaral e Silva, Aguilar 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.
Bakheit 2000	Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled, 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. 2000 Oct;31(10):2402-2406
Bakheit 2001	Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, et al. 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 Nov;8(6):559-565
Bhakta 2000	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.
	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.
	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.
Boer 2008	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
Brashear 2002	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.

	Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh 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).
Childers 2004	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.
Dressler 2009	Dressler D: Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. Eur J Neurol, 2009;16(Suppl.2):2-5
Hesse 1998	Hesse S, Mach H, Fröhlich S, et al. 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 Mar; 26(3): 237-245
Hesse 2012	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.
Jahangir 2007	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.
Jahangir 2007	Jahangir AW, Tan HJ, Norlinah MI, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. Med J Malaysia. 2007 Oct;62(4):319-22
Kaji 2010	Kaji R, Osako Y, Suyama K et al. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. Current medical research and opinion 2010. 26, 8: 1983-92
Kanovsky 2009	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. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00432666?term=xomin+and+spasticity&rank=4&sect=Xqie015_01 ; 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 wnioskodawcę. NT 201 – Common Technical Document. Version 4. Summary of Clinical Efficacy. Date: 01.07.2009, materiał dostarczony przez wnioskodawcę. NT 201 – Common Technical Document. Version 6. Clinical Overview. Date: 01.07.2009, materiał dostarczony przez wnioskodawcę. Integrated Clinical and Statistical Study Report. MRZ 60-201-0410/1. 31 Mar 2009, materiał dostarczony przez wnioskodawcę. 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. 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. 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.
Kanovsky 2010	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
Kanovsky 2011	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. 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. 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.
Kong 2007	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 Jan; 21(1): 28-35
Marciniak 2012	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
Marco 2007	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
McCrorry 2009	McCrorry 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. Baguley IJ, Nott MT, Turner-Stokes L, De Graaff S, Katrak P, McCrorry 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. 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. 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.
Meythaler 2009	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 Sep;90(9):1453-61
Rosales 2012	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
Santamato 2010	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.
Santamato 2012	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
Santamato 2013	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.
Simpson 1996	Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1996 May;46(5):1306-10
Suputtitada 2005	Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. Disability and rehabilitation 2005. 27(4): 176-184
Wolf 2012	Wolf SL, Milnapięć SB, Reiss A, et al. 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 Apr;93(4):578-87
Yelnik 2007	Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Vicaud 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.
Analiza kliniczna	
ChPL Botox	Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox (data zatwierdzenia lub częściowej modyfikacji tekstu: 08.07.2013 r.)
ChPL Dysport	ChPL Dysport (dostępne na http://www.urpl.gov.pl/system/drogs/dki/charakterystyka/2013-06-03_dysport_300_u_chpl.pdf dostęp 16.05.2014 r.)
ChPL Xeomin	Charakterystyka Produktu Leczniczego ChPL Xeomin (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: kwiecień 2013 r.)
Health Canada 2013	Strona internetowa <i>Health Canada</i> (pliki) dostęp: 15.05.2014 r.
Public Assessment Report	Public Assessment Report Mutual Recognition Procedure. Xeomin Clostridium Botulinum Neurotoxin.
Turkel 2006	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.
Analiza ekonomiczna, Analiza wpływu na budżet, Analiza racjonalizacyjna	
Borg 2011	Borg J: Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: Evaluating patient outcomes and costs of managing adultswith post-stroke focal spasticity. J Rehabil Med 2011; 43: 15–22
Burbaud 2011	Burbaud P: Botulinum toxin treatment in neurological practice: how much does it really cost? A prospective cost-effectiveness study. J Neurol (2011) 258:1670–1675.
Doan 2012	Doan QV: Cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the treatment of wrist and hand disability due to upper-limb post-stroke spasticity in Scotland. European Journal of Neurology 2013, 20: 773–780.
NCT00549783	BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549783
Obwieszczenie MZ 23.04.2014	Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (data dostępu: 08.05.2014 r.)
Obwieszczenie MZ 25.10.2013	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.11.2013
Orlewska 2011	Orlewska E. Charakterystyka i rola analizy wpływu finansowania nowej technologii medycznej na budżet płatnika w określonym systemie opieki zdrowotnej. Tom 38, Wydział 1 z Folia Medica Lodziensia, ISSN 0071-6731. Łódzkie Towarzystwo Naukowe, 2011 (rozdział IV.1, strony 21-44).
PBAC 2008	Botulinum Toxin Type A Purified Neurotoxin Complex, lyophilised powder for I.M. injection 100 units vial, Botox®. Public Summary Document PBAC, July 2008. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0570760CB97A2E70CA257BF0002062D6/\$File/Botulinum%20upper%20Final%20PSD%20Allergan.pdf
Radensky 2001	Radensky PW: The Estimated Cost of Managing Focal Spasticity: A Physician Practice Patterns Survey. Neurorehabilitation and Neural Repair 2001, 15:57-68
Roze 2012	Roze S: Evaluation of the cost per patient per injection of botulinum toxin A in upper limb spasticity: comparison of two preparations in 19 countries. Medical Devices: Evidence and Research 2012;5 97–101
Shaw 2010	Shaw L: BoTULS: a multicentre randomized controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. Health Technology Assessment 2010; Vol. 14: No. 26
Skackley 2012	Shackley P: Cost-Effectiveness of Treating Upper Limb Spasticity Due to Stroke with Botulinum Toxin Type A:

	Results from the Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial. <i>Toxins</i> 2012, 4, 1415-1426; doi:10.3390/toxins4121415.
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium. clostridiumbotulinum type A toxin, 500 unit injection (Dysport) No.(353/07), 2007. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/clostridium_botulinum_type_A_toxin_500_unit_injection_Dysport_353-07.pdf
SMC 2011a	Scottish Medicines Consortium. botulinum toxin type A 50 unit, 100 unit and 200 unit powder for solution for injection (Botox®) SMC No. (80/03), 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/botulinum_type_A_Botox_2nd_Resub_FINAL_Feb_2011.doc_for_website.pdf
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium. clostridiumbotulinum type A toxin-haemagglutinin complex 300 units and 500 units (Dysport®) SMC No. (353/07) 2013. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/clostridium_botulinum_type_A_toxin_300500_unit_injection_Dysport_RESUB_FINAL_Dec_2012_amended_201212_for_website.pdf
Study Report MRZ 60201–0410/1. 31 MAR 2009	Integrated Clinical and Statistical Study Report MRZ 60201–0410/1. 31 MAR 2009 – materiały niepublikowane dostarczone przez wnioskodawcę.
Study Report MRZ 60201–0410/2. 16 APR 2009	Integrated Clinical and Statistical Study Report MRZ 60201–0410/2. 16 APR 2009 – materiały niepublikowane dostarczone przez wnioskodawcę.
Ward 2005	Ward A: Cost- Effectiveness of Botulinum Toxin Type A in Treatment of Post-Stroke Spasticity. <i>J Rehabil Med</i> 2005; 37: 252–257

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych, Analiza kliniczna, Centrum HTA, Kraków, listopad-grudzień 2013,
- Zal. 2. ██████████ Zastosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych, Analiza problemu decyzyjnego, Centrum HTA, Kraków, listopad-grudzień 2013
- Zal. 3. ██████████ Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; IncobotulinumtoxinA) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w warunkach polskich, Analiza ekonomiczna, Centrum HTA, Kraków, grudzień 2013,
- Zal. 4. ██████████ Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; IncobotulinumtoxinA) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA, Kraków, grudzień 2013,
- Zal. 5. ██████████ Stosowanie produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A; IncobotulinumtoxinA) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych w warunkach polskich, Analiza racjonalizacyjna, Centrum HTA, Kraków, grudzień 2013
- Zal. 6. Uzupełnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xeomin 100 jednostek LD50 proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, toxinum botulinicum typum A ad iniectionabile, kod EAN 5909990643950 – 29 ark.