

Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro"
Corso di Laurea magistrale in Farmacia

Vantaggi terapeutici ed economici dell'utilizzo della tossina botulinica
nel trattamento della spasticità

Relatore:

Professor Mauro De Rosa

Presentata da:

Dario Borca

SESSIONE STRAORDINARIA A.A. 2022/2023

Sommario

1. Introduzione	3
1.1 La storia della tossina botulinica.....	3
1.2 La Struttura e meccanismo d'azione tossina botulinica di tipo A.....	4
1.3 Le informazioni regolatorie.....	7
1.4 La produzione delle tossine botuliniche usate in terapia.....	8
1.5 La produzione delle tossine contenenti il sierotipo A	9
1.6 La potenza delle varie preparazioni di tossina botulinica	10
1.7 La distribuzione delle diverse tossine botuliniche nei muscoli bersaglio	10
1.8 La somministrazione della tossina botulinica	12
1.9 Gli effetti avversi della tossina botulinica.....	15
2. Obiettivi	17
3. Materiali e metodi.....	18
4. Risultati e conclusioni.....	19
4.1 Analisi costo-efficacia della tossina botulinica di tipo A nel trattamento della spasticità post-ictus	19
4.2 Interscambiabilità clinica dei prodotti commerciali a base di tossina botulinica di tipo A	22
4.3 I contenziosi sulla interscambiabilità tra i prodotti	23
5. Bibliografia.....	38

1. Introduzione

1.1 La storia della tossina botulinica

La tossina botulinica (indicata anche con la sigla BoNT) è una neurotossina prodotta dal *Clostridium Botulinum*, un batterio gram-positivo sporigeno che causa il botulismo, una malattia neuro-paralitica ⁽¹⁾.

Il botulismo può essere contratto in diversi modi:

- mediante l'ingestione di cibo contaminato in cui il *Clostridium Botulinum* si è sviluppato ed ha prodotto la tossina ⁽²⁾;
- tramite la colonizzazione del tratto gastrointestinale da parte delle spore di *Clostridium botulinum* che sono state ingerite (questo avviene nei neonati e si parla di Botulismo infantile) ⁽³⁾;
- attraverso l'infezione da parte di *Clostridium botulinum* di ferite.

La tossina botulinica ha una storia meno recente di quello che si possa pensare: infatti, fu scoperta alla fine del 1700. La prima descrizione degli effetti neurologici della tossina botulinica venne pubblicata dal medico tedesco Justinus Kerner nel 1800, che descrisse i sintomi manifestati da alcuni individui in seguito all'ingestione di cibo contaminato.

Poi nel 1897, il microbiologo belga Van Ermengem affermò che i sintomi erano causati da un batterio che oggi chiamiamo *Clostridium botulinum*.

Nel 1905, il Dottor Tchitchikine scoprì che i batteri producevano una sostanza neuroattiva; vennero così poste le basi per la scoperta del meccanismo d'azione.

Dickson e Shevky stabilirono successivamente che la tossina agiva sulle terminazioni nervose parasimpatiche e motorie.

Solo tra la fine degli anni '40 e l'inizio degli anni '50 si è poi scoperto che il sierotipo A della tossina botulinica inibisce il rilascio di acetilcolina dalle terminazioni nervose motorie ⁽⁴⁾.

Negli anni '70 è cambiata la percezione della tossina botulinica e si è iniziato addirittura a sfruttarla per studiare la fisiologia del midollo spinale.

All'inizio degli anni '80 si è poi arrivati a valutare persino il suo potenziale utilizzo terapeutico e la tossina botulinica iniziò ad essere usata per il trattamento di diverse condizioni patologiche.

Nel 1989 si ha il definitivo riconoscimento terapeutico della tossina botulinica di tipo A perché nasce Oculinum® (successivamente ridenominato Botox®).

Il Botox® viene registrato negli Stati Uniti presso la FDA (Food and Drug Administration) dall'Azienda farmaceutica Allergan per il trattamento dello strabismo e del blefarospasmo associato a distonia ⁽⁵⁾.

Negli anni successivi la tossina botulinica è stata ampiamente studiata ed utilizzata per il trattamento di numerose condizioni patologiche ⁽¹⁾ come:

- distonie;
- spasticità;
- cefalea cronica;
- iperidrosi;
- scialorrea;
- vescica neurogena;
- tremori;
- tic nervosi;
- malattia di Parkinson.

In Italia, un passaggio di rilievo è avvenuto il 27 aprile del 2005 in seguito all'approvazione da parte dell'AIFA per il trattamento delle rughe glabellari in pazienti di età non superiore ai 65 anni, a condizione che il preparato venga iniettato da uno specialista di chirurgia plastica, dermatologica o neurologica.

L'attuale indicazione registrata è *“Rughe verticali tra le sopracciglia osservate al massimo corrugamento (rughe glabellari) da moderate a gravi e/o, rughe cantali laterali (zampe di gallina) da moderate a gravi osservate al massimo sorriso e/o, rughe frontali da moderate a gravi osservate alla massima elevazione delle sopracciglia”*.

L'unico farmaco inizialmente approvato si chiamava Vistabex® (in Italia) o Botox® (negli Stati Uniti).

La tossina botulinica è indicata per il trattamento delle rughe da espressione (dinamiche) della parte superiore del volto (fronte e regione periorbitale), anche se il farmaco è stato approvato unicamente per il trattamento delle rughe glabellari (cioè delle rughe che si formano tra le sopracciglia) (6).

1.2 La Struttura e meccanismo d'azione tossina botulinica di tipo A

La struttura della molecola e il suo meccanismo d'azione sono di particolare interesse e possono essere meglio apprezzati attraverso lo schema che viene presentato nella Figura 1.

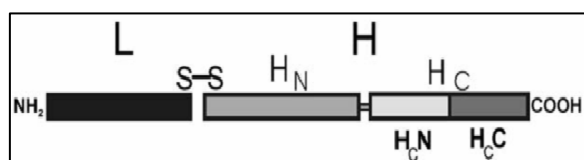


Figura 1 – Schema lineare di una generica tossina botulinica.

Fonte figura: Tesi di dottorato “Studio degli effetti indotti dalle tossine botuliniche a livello del muscolo scheletrico” Dottorato del Dottor Luca Carli (7).

Si notano la catena pesante H, suddivisa in dominio HN e dominio HC, e la catena L unite tra loro da un ponte disolfuro. La rappresentazione tridimensionale della struttura si può notare nella figura 2:

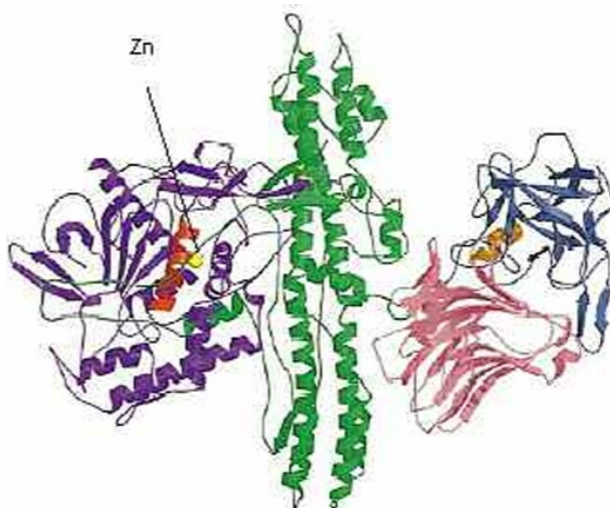


Figura 2 – Rappresentazione tridimensionale della struttura globale della tossina botulinica di tipo A.

Fonte figura: Tesi di dottorato “Studio degli effetti indotti dalle tossine botuliniche a livello del muscolo scheletrico” Dottorato del Dottor Luca Carli (7).

Grazie alla rappresentazione a differente colorazione viene messo in evidenza in viola il dominio catalitico; in verde il dominio di traslocazione; in rosa il subdominio N-terminale del dominio di legame mentre in blu quello C-terminale. In arancione, nel dominio C terminale, l'elica $\alpha 22$ implicata nel legame con i gangliosidi. L'atomo di zinco è rappresentato da una sfera in giallo; l'elica adiacente, in rosso, contiene il motivo di consenso per lo zinco HExxH.

Come già detto, la tossina botulinica è una neurotossina prodotta dal *Clostridium botulinum*: in base alla struttura sono stati identificati ben 7 sierotipi; tutti i sottotipi hanno una struttura simile e sono costituiti da 3 domini (¹):

- dominio L;
- dominio HN;
- dominio HC.

Il dominio HC contiene un doppio sito di legame attraverso il quale lega specificamente apposite proteine poste sulla membrana sinaptica; questo legame è seguito dall'internalizzazione nella cellula e successivamente il passaggio all'interno della vescicola sinaptica.

Il legame con la membrana vescicolare induce un cambiamento della conformazione del dominio HN che forma una proteina chaperon transmembrana, la quale a sua volta stacca la subunità L che, essendo una metalloproteasi, taglia il legame tra le proteine VAMP/sinaptobrevina e SNAP 25 che sono le proteine fondamentali per la neuroesocitosi; viene così inibito il rilascio di acetilcolina dal terminale sinaptico, che corrisponde al suo specifico meccanismo d'azione.

La mancanza di acetilcolina determina quindi un blocco presinaptico irreversibile della trasmissione colinergica periferica sia a livello della placca neuromuscolare che dei terminali simpatici e parasimpatici.

Si produce di fatto una “denervazione” chimica che è responsabile dell'indebolimento dell'attività muscolare e della riduzione delle secrezioni ghiandolari.

Dopo alcune settimane, si verifica un processo di gemmazione assonale per contrastare la chemodenervazione prodotta dalla tossina; infine avvengono la stabilizzazione del terminale presinaptico principale e la rigenerazione delle proteine clivate dall'attività proteolitica della tossina botulinica. Questi due processi determinano il recupero della funzionalità del terminale sinaptico (¹).

Dunque, la tossina botulinica agisce a livello pre-sinaptico bloccando la liberazione del neurotrasmettitore acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare (⁵).

In questa inibizione sono coinvolte 3 tappe:

- la tossina si lega rapidamente ed irreversibilmente all'accettore sulla superficie pre-sinaptica del nervo;
- la tossina attraversa il plasmalemma ed entra nella terminazione nervosa (internalizzazione);
- viene disabilitato il meccanismo di rilascio dell'acetilcolina.

Legame dell'accettore:

- la catena leggera della tossina botulinica riconosce uno specifico accettore sulle pre-sinapsi delle terminazioni nervose colinergiche e lo lega;
- su tutti i neuroni colinergici sono presenti accettori per le tossine botuliniche e ciascun sierotipo si lega ad uno specifico accettore senza inibire il legame di altri sierotipi al proprio accettore specifico (⁵).

Internalizzazione:

- una volta legatasi all'accettore, l'intera neurotossina entra nei terminali per endocitosi;
- a seguito dell'acidificazione dell'endosoma, la catena pesante forma un canale nella membrana endosomiale e viene ridotto il ponte disolfurico tra le catene;
- la catena leggera, così liberata, trasloca nel citosol dove esercita la sua azione enzimatica sulle proteine che costituiscono il complesso SNARE (letteralmente trappola).

Sono stati condotti studi in vitro su preparazioni di emidiaframma di topo esposto alla tossina radio-marcata. Tali studi hanno mostrato che il processo di internalizzazione della tossina è massimo dopo circa 90 minuti a 22 °C.

Inibizione del meccanismo di rilascio:

- il complesso SNARE regola l'attacco e la fusione delle vescicole sinaptiche alla membrana e la conseguente liberazione di acetilcolina.

Nel complesso SNARE la sinaptobrevina, una proteina associata alla vescicola, deve essere associata con la sintassina, una proteina integrata nella membrana cellulare.

Questa interazione può essere diretta o mediata da interazioni con altri peptidi essenziali come:

- SNAP-25 (sinaptosomal-associated protein);
- NSF (N-ethyl-maleimide-sensitive factor);
- alfa-, beta- o gamma-SNAP.

I vari sierotipi della tossina botulinica hanno specifici bersagli molecolari:

- la tossina A catalizza la scissione della molecola SNAP-25 a livello del legame tra i residui amminoacidici glutammina 197 e arginina 198;
- la tossina B catalizza la scissione della molecola VAMP a livello del legame tra i residui amminoacidici glutammina 76 e fenilalanina 77.

La situazione per gli altri sierotipi di tossina botulinica è la seguente:

- i sierotipi C1 ed E hanno come substrato la SNAP-25;
- i sierotipi D, F e G hanno come substrato la VAMP.

La scissione di queste proteine distrugge la formazione dei complessi SNARE funzionanti, prevenendo l'adesione e la fusione delle vescicole con la membrana presinaptica ed inibendo l'esocitosi dell'acetilcolina.

In questo modo viene interrotta la conduzione del segnale dei neuroni colinergici colpiti dalla tossina (5).

La figura 3 e la figura 4 mostrano nel dettaglio i meccanismi finiti dell'azione della tossina.

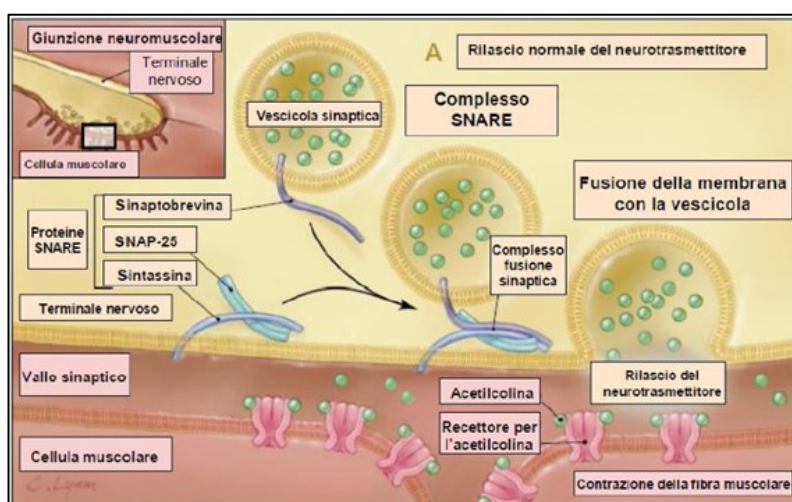


Figura 3 – I meccanismi d'azione della tossina botulinica.

Fonte: "Tossina botulinica" articolo della Società italiana di farmacologia a cura dei Professori Achille Patrizio Caputi e Francesco Rossi (5).

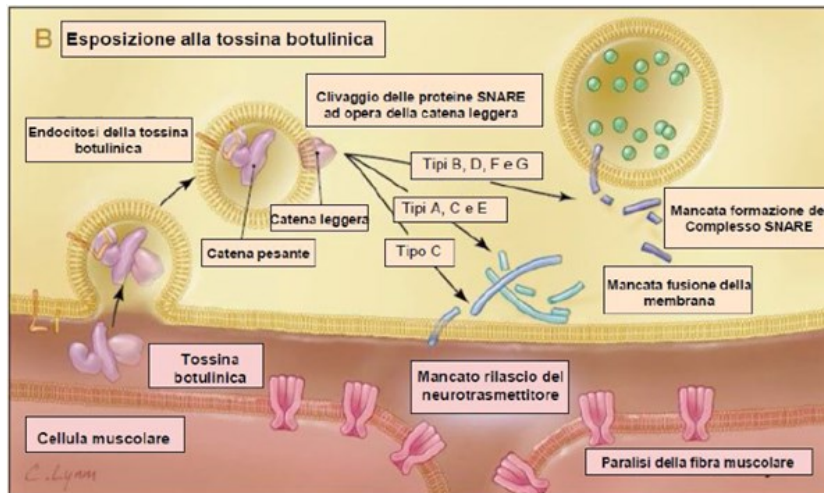


Figura 4 – I meccanismi d'azione della tossina botulinica.

Fonte: "Tossina botulinica" articolo della Società italiana di farmacologia a cura dei Professori Achille Patrizio Caputi e Francesco Rossi (5).

Tutti i 7 sierotipi hanno lo stesso effetto biologico cioè quello di inibire il rilascio di acetilcolina ma si evidenzia una differenza soprattutto tra il sierotipo A e il sierotipo B della tossina in termini di bersaglio:

- il sierotipo A colpisce SNAP-25;
- il sierotipo B colpisce VAMP.

1.3 Le informazioni regolatorie

Ad oggi sono disponibili in commercio tre formulazioni a base di tossina botulinica di tipo A, denominate con i seguenti nomi commerciali:

- Botox® 100 U – Titolare AIC Allergan Pharmaceutical Ireland;
- Dysport® 500 U – Titolare AIC Ipsen SpA;
- Xeomin® 100 U – Titolare AIC Merz GmbH.

Le tre specialità medicinali sono state autorizzate con tre diversi dossier regolativi, con l'inclusione in ogni dossier di differenti dati farmaceutici, pre-clinici e clinici.

I tre medicinali sono tutti approvati come farmaci biologici quindi, ai sensi della normativa regolatoria vigente sia in Europa che in Italia, in materia di autorizzazione all'immissione in commercio.

Si tratta però di farmaci tutti originatori e, dunque, tra loro dunque non biosimilari.

I medicinali citati vengono usati per le indicazioni terapeutiche autorizzate riassunte nella tabella 1.

Specialità medicinale	Indicazioni terapeutiche autorizzate
Botox®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Blefarospasmo; 2. Spasmo emifacciale e distonie focali associate; 3. Distonia cervicale; 4. Spasticità focale: <ol style="list-style-type: none"> 4.2 associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatriche deambulanti con paralisi cerebrale, di due anni di età o superiore; 4.3 del polso e della mano in pazienti colpiti da ictus cerebrale; 5. Iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiana ed è resistente al trattamento topico; 6. Incontinenza urinaria in pazienti affetti da iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica causata da lesioni stabilizzate del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multiple; 7. Sollievo sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata ≥ 15 giorni al mese di cui almeno 8 con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi.
Dysport®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Blefarospasmo; 2. Spasmo emifacciale; 3. Distonia cervicale (torcicollo spasmodico); 4. Spasticità muscolare degli arti superiori e inferiori causata da ictus; 5. Deformità da piede equino causata da pazienti pediatriche, di due anni di età o più, affetti da paralisi cerebrale.
Xeomin®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Blefarospasmo; 2. Distonia cervicale di forma prevalentemente rotazionale (torcicollo spasmodico); 3. Spasticità post-ictus dell'arto superiore che si presenta con polso flesso e pugno chiuso nell'adulto.

Tabella 1 – Le indicazioni terapeutiche Botox®, Dysport® e Xeomin®.

Fonte: “Tossina botulinica” articolo della Società italiana di farmacologia a cura dei Professori Achille Patrizio Caputi e Francesco Rossi (5).

1.4 La produzione delle tossine botuliniche usate in terapia

“Come già detto, tutte le preparazioni di tossina botulinica hanno origine biologica. La coltura di *Clostridium* viene mantenuta in condizioni di anaerobiosi con una soluzione nutriente e a temperatura ottimale. La coltura raggiunge la crescita massima dopo 36 ore, tempo in cui i processi citolitici liberano il complesso botulinico progenitore che viene attivato dalle proteasi extracellulari.

La concentrazione massima di tossina botulinica si raggiunge dopo 72 ore.

Si inattiva quindi la coltura per acidificazione e la tossina botulinica viene poi purificata.

I processi di produzione sono diversi e specifici per le diverse formulazioni di tossina botulinica di tipo A disponibili in commercio.

I processi di produzione appartengono in termini di proprietà intellettuale alle rispettive aziende produttrici che ne detengono il brevetto.

Ogni azienda utilizza un diverso ceppo o lotto di *Clostridium* e un diverso processo di purificazione applicato quando la coltura ha raggiunto la concentrazione massima di tossina botulinica.

Ad oggi quindi non esiste un processo di produzione standard, pertanto, ogni azienda produce una tossina botulinica diversa, limitatamente al processo produttivo” (5).

Va detto che la tossina botulinica presenta 7 sierotipi, ma solamente due sono approvati per l’uso clinico:

- sierotipo A;
- sierotipo B.

Nella pratica clinica vengono impiegati solo questi due sierotipi perché possono vantare queste caratteristiche:

- elevato grado di potenza;
- lunga durata d’azione;
- ottima capacità di essere rilasciati a livello locale.

Attualmente a livello globale sono in commercio 4 specialità medicinali contenenti tossina botulinica, che elenchiamo in base alla tipologia A e B, come mostrato dalla tabella 2.

Tipologia	Prodotti in commercio
(tossina botulinica di tipo A)	Botox®, Dysport®, Xeomin®
(tossina botulinica di tipo B)	Neurobloc® o Myobloc®

Tabella 2 – I prodotti per differente tipologia.

Il lavoro che è trattato in questa tesi si concentra sul sierotipo A, in quanto il sierotipo B è stato, ad oggi, molto meno utilizzato in pratica clinica.

1.5 La produzione delle tossine contenenti il sierotipo A

Di seguito vengono indicati i punti salienti dei processi produttivi relativi ai singoli prodotti che mettono in luce il loro differenziale.

Preparazione del Botox®:

- si sfrutta il metodo di cristallizzazione di Schantz;
- si crea un complesso omogeneo di circa 900 kDa formato da:
 - neurotossina isolata di massa molecolare di 150 kDa;
 - emoagglutinine non tossiche che sembra abbiano la funzione di stabilizzare l’attività biologica in vivo permettendo l’adesione della tossina al tessuto muscolare.

Preparazione del Dysport®:

- si sfrutta il metodo della purificazione su colonna cromatografica;
- si forma un prodotto eterogeneo di circa 400 kDa.

Preparazione dello Xeomin®:

- si utilizzano dei processi di purificazione che portano alla formazione di un prodotto che contiene solamente la neurotossina di circa 150 kDa;
- tutte le altre proteine sono quindi rimosse.

In sostanza, dato che ogni azienda produttrice utilizza un processo di produzione differente, le diverse formulazioni di tossina botulinica di tipo A sono da considerarsi, secondo alcuni Autori, non interscambiabili tra loro (5).

1.6 La potenza delle varie preparazioni di tossina botulinica

L'attività biologica delle tossine, che corrisponde di fatto alla potenza, è espressa in termini di unità (U) di attività. Tali unità sono corrispondenti alla mediana della dose letale ottenuta con iniezione intraperitoneale nel topo (IP-DL50).

Ogni azienda produttrice, dunque, ha messo a punto un suo test di letalità.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) non ha definito un approccio standard per misurare le Unità di tossina botulinica e quindi non esiste una preparazione standard di riferimento internazionale.

La non intercambiabilità delle Unità di tossina botulinica viene anche riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun medicinale a base di tossina botulinica di tipo A presente in commercio.

In particolare, non esiste parità tra una Unità di Botox ed una Unità di Dysport®: ci vogliono circa 3-6 Unità di Dysport® per ottenere effetti terapeutici simili a quelli dati da 1 Unità di Botox®⁽⁵⁾.

Nell'articolo da noi ripreso e citato "Tossina botulinica" a cura di Achille Patrizio Caputi e Francesco Rossi esponenti di rilievo della SIF, Società italiana di Farmacologia, tale situazione viene così esposta:

"Le preparazioni standard sono specifiche del singolo produttore e, per tale motivo, non vi è intercambiabilità tra le diverse specialità medicinali pur essendo tutte a base di tossina botulinica di tipo A".

1.7 La distribuzione delle diverse tossine botuliniche nei muscoli bersaglio

Il principio base della diffusione afferma che in un mezzo acquoso le particelle con peso molecolare maggiore diffondono più lentamente rispetto alle particelle con peso molecolare minore; questo a patto che si abbiano stessa carica, stessa temperatura e stessa struttura molecolare.

Questo principio ci serve per intuire che una tossina botulinica con un peso molecolare superiore fuoriesca dal muscolo bersaglio più lentamente rispetto ad una tossina con peso molecolare inferiore.

Per valutare la distribuzione/diffusione si può:

- utilizzare una tossina botulinica radio-marcata con iodio 125;
- analizzare la curva dose/risposta del gastrocnemio dopo la somministrazione di diversi tipi di tossina botulinica.

Studi con tossina botulinica radiomarcata:

Sono stati condotti studi iniettando nel muscolo gastrocnemio isolato di ratto sia un complesso di 900 kDa radiomarcato con iodio 125 sia la neurotossina isolata di 150 kDa.

Monitorando le migrazioni si è visto che il complesso di 900 kDa permaneva circa 24 ore in più rispetto alla neurotossina isolata di 150 kDa.

Dato che la radiomarcatura è presente in prevalenza nelle proteine accessorie, si è capito che le emoagglutinine accessorie conferiscono il vantaggio di una maggiore permanenza nel muscolo rispetto alla tossina botulinica isolata.

La conclusione è quindi che:

"Le tossine a maggior peso molecolare persistono maggiormente nel sito d'iniezione."⁽⁵⁾

Studi dose-risposta (indagini pre-cliniche):

Sono stati condotti degli studi valutando la paralisi muscolare unilaterale della zampa posteriore di ratto dopo iniezione delle diverse preparazioni di tossine nel muscolo gastrocnemio. Le preparazioni di tossine avevano dosi diverse, ma stesso volume.

Si sono potute così creare delle curve dose-risposta e studiare gli effetti di indebolimento dei muscoli vicino al punto di somministrazione.

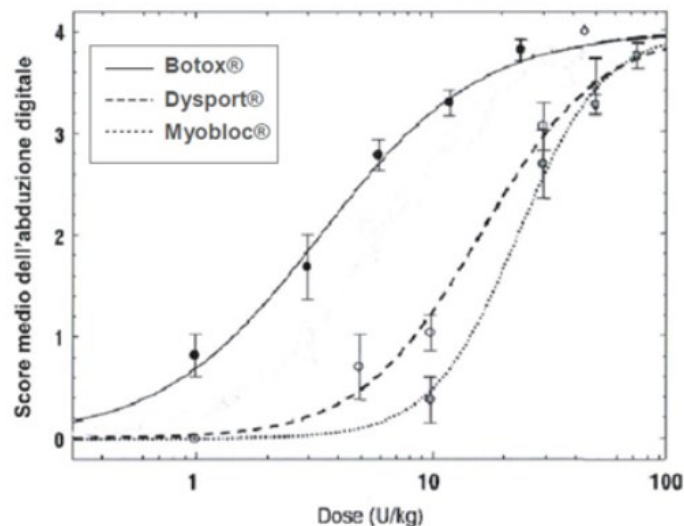


Figura 5 - Curve dose-risposta per diverse formulazioni di tossina botulinica.

Fonte: "Tossina botulinica" ⁽⁵⁾ articolo della Società italiana di farmacologia a cura dei Professori Achille Patrizio Caputi e Francesco Rossi.

Tutte le formulazioni producono curve dose-risposta comparabili, ma le curve non sono parallele per via dei diversi parametri farmacodinamici (efficacia e sicurezza).

La figura 5 rende evidente che il Botox® ha la potenza maggiore, seguito da Dysport® e da Neurobloc®/Myobloc®.

Un altro studio di Brown et al. ⁽⁸⁾ ha prodotto il confronto tra Botox® e Xeomin®, producendo la differenza in termini di DAS.

Si ricorda che il DAS (Digit Abduction Score) è il punto di abduzione digitale, il cui aumento indica una aumentata debolezza muscolare.

Dalla figura 6 si può quindi notare che, per ottenere una DAS di 2, servono 6 Unità di Botox® oppure 10 Unità di Xeomin® ⁽⁵⁾.

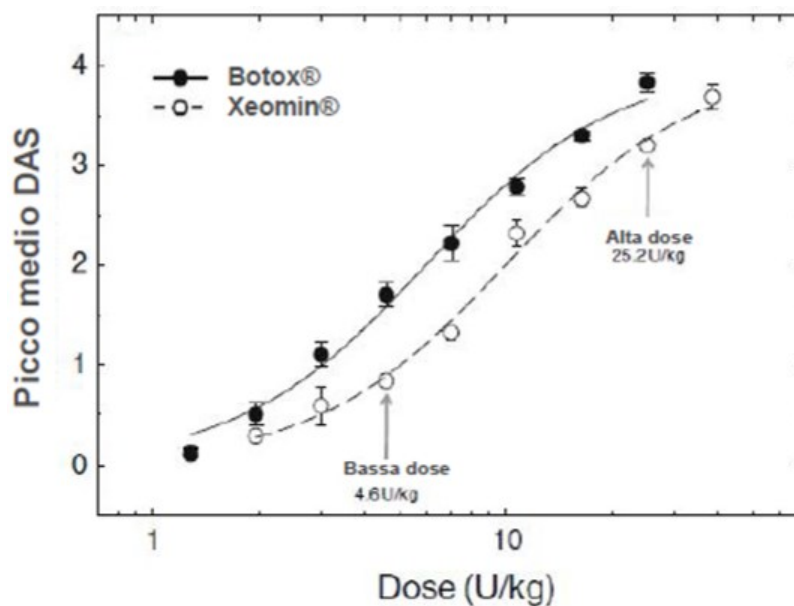


Figura 6 – Profilo dose-risposta (in termini di DAS) di Botox® e Xeomin® nel topo.
 Fonte: “Tossina botulinica”⁽⁵⁾ articolo della Società italiana di farmacologia a cura dei Professori Achille Patrizio Caputi e Francesco Rossi.

In sintesi, si può affermare, come indicato da Caputi et al. nell’articolo “Tossina botulinica” già citato:

“Trasferendo questi dati all’ambito clinico è, quindi, evidente che le diverse formulazioni non sono da considerarsi interscambiabili.”

1.8 La somministrazione della tossina botulinica

A seconda della patologia trattata, la tossina botulinica viene somministrata per via intramuscolare o sottocutanea. L’operatore che somministra la tossina può avvalersi di tecniche strumentali, come ecografia ed elettromiografia, per individuare con precisione il punto di iniezione del prodotto⁽¹⁾.

La precisione è fondamentale per ridurre il più possibile la dose e minimizzare gli effetti collaterali⁽⁹⁾. A decidere la dose e i siti di iniezione è il medico quindi, in base all’effetto terapeutico ottenuto, egli deciderà se variare la dose o il numero di siti da infiltrare⁽¹⁾.

Gli effetti della tossina botulinica iniziano a vedersi dopo 2-7 giorni raggiungendo il picco dopo 2 settimane. È importante specificare che l’effetto è temporaneo e tende a svanire gradualmente; quindi, è necessario ripetere le iniezioni nel tempo: di solito vengono ripetute ogni 3-6 mesi⁽¹⁾.

Nella figura 7 vengono indicati i siti di iniezione che vengono utilizzati:



Figura 7 - Siti di iniezione per la spasticità dell'arto superiore negli adulti ⁽¹⁰⁾.

La dose raccomandata nel trattamento della spasticità dell'arto superiore nell'adulto è fino a 240 Unità suddivise tra i muscoli interessati ⁽¹⁰⁾, come riportato nella tabella 4.

Muscoli	Dose raccomandata; numero di siti di iniezione
Pronatore quadrato	10 - 50 unità; 1 sito
Flessore radiale del carpo	15 - 60 unità; 1 - 2 siti
Flessore ulnare del carpo	10 - 50 unità; 1 - 2 siti
Flessore profondo delle dita	15 - 50 unità; 1 - 2 siti
Flessore superficiale delle dita	15 - 50 unità; 1 - 2 siti
Lombricali	5 - 10 unità; 1 sito
Interossei	5 - 10 unità; 1 sito
Adduttore del pollice	20 unità; 1 - 2 siti
Flessore lungo del pollice	20 unità; 1 - 2 siti
Flessore breve del pollice	5 - 25 unità; 1 sito
Opponente del pollice	5 - 25 unità; 1 sito

Tabella 3 - Dose raccomandata per tipo di muscolo ⁽¹⁰⁾.

La dose massima in un singolo trattamento è di 240 Unità.

La corretta posologia ed il numero di siti di iniezione devono essere adattati alle necessità individuali in base a diversi fattori:

- dimensione dei muscoli coinvolti;
- numero e localizzazione dei muscoli coinvolti;
- gravità della spasticità;
- eventuale debolezza locale del muscolo;
- risposta del paziente ad un precedente trattamento.

Il Botox® deve essere ricostituito solo con soluzione fisiologica sterile e senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile). La giusta quantità di diluente deve essere prelevata con una siringa seguendo le indicazioni della tabella 4 ⁽¹⁰⁾.

Dose risultante in 0.1 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9%	Quantità di diluente (soluzione di sodio cloruro 0,9%) aggiunta ad un flaconcino di 100 unità per uso iniettabile
20 unità	0,5 ml
10 unità	1 ml
5 unità	2 ml
2,5 unità	4 ml
1,25 unità	8 ml

Tabella 4 – La diluizione per le confezioni di Botox® (¹⁰).

Sembra che la diluizione possa influenzare sia l'effetto terapeutico che gli effetti collaterali (¹¹): si è ipotizzato che le diluizioni più elevate della fiala di tossina botulinica aumentino la diffusione nei tessuti; ad oggi però non sono ancora disponibili studi validi per identificare con certezza la diluizione ottimale nei diversi casi terapeutici. Riducendo la diluizione a 1,5 ml si ha una risposta soddisfacente di tutti i pazienti mentre con diluizioni superiori meno del 50% ha una risposta accettabile.

Si può quindi dedurre che la diluizione aumenti la diffusione a distanza, situazione che riduce l'effetto della tossina nel sito scelto per l'iniezione.

Per anni i neurologi si sono interrogati sul giusto rapporto di conversione tra le unità di Botox® e le unità di Dysport®.

I processi di produzione sono diversi per ogni formulazione, pertanto ogni azienda produce un farmaco diverso e non interscambiabile con le altre specialità farmaceutiche di BTX-A (⁵).

Specialità medicinale	Botox®	Dysport®	Xeomin®
Produttore	Allergan (USA)	Ipsen (UK)	Merz (Germania)
Sierotipo	A	A	A
Attività biologica	100 MU-A/fiala	500 MU-I/fiala	100 MU-U/fiala
Attività biologica specifica	60 MU-EV/ng BNT	100 MU-EV/ng BNT	167 MU-EV/ng BNT
Confezione, U/fiala	100	500	100
SNARE target	SNAP-25	SNAP-25	SNAP-25
Costituenti ed eccipienti	Emoagglutinine, Albumina 500 mcg, Sodio cloruro	Emoagglutinine, Albumina 125 mcg, lattosio	Albumina 1mg, Saccarosio
pH	7.4	7.4	7.4
Dimensione del complesso (kDa)	~ 900	~ 400	150
Processo di purificazione	Cristallizzazione	Cromatografia	Cromatografia
Preparazione	Essiccamento a vuoto	Liofilizzazione	Liofilizzazione
Conservazione	36 mesi, 2-8 °C	24 mesi, 2-8 °C	48 mesi, ≤ 25 °C
Conservazione dopo ricostituzione	24 h, 2-8 °C	8 h, 2-8 °C	24 h, 2-8 °C

Tabella 5: caratteristiche delle specialità medicinali contenenti tossina botulinica.

Legenda: BNT: neurotossina botulinica, MU-A: unità topo (test di letalità Allergan), MU-E: unità topo (test di letalità Solstice), MU-I: unità topo (test di letalità Ipsen), MU-M: unità topo (test di letalità Merz), MU-EV: unità di equivalenza topo.

Fonte: “Tossina botulinica” della Società italiana di farmacologia a cura dei Professori Achille Patrizio Caputi e Francesco Rossi.

Da ultimo uno sguardo ai temi della conservazione dei due medicinale: Botox® e Dysport® devono essere conservati in frigorifero a temperatura compresa tra + 2 °C e + 8 °C.

Xeomin® deve essere conservato a temperatura non superiore a 25 °C e questo può essere considerato un elemento di vantaggio (5).

1.9 Gli effetti avversi della tossina botulinica

Gli effetti collaterali della tossina botulinica sono in genere transitori e non particolarmente gravi. Possono manifestarsi effetti avversi immediati nel sito di iniezione (1) come:

- dolore;
- gonfiore;
- sanguinamento;
- lividi.

Altri effetti collaterali comuni sono dovuti alla diffusione del farmaco nei muscoli adiacenti al sito di infiltrazione: l'effetto principale è la debolezza non voluta su altri muscoli che in realtà non sono stati trattati. La debolezza, per fortuna, è transitoria (1).

Le complicazioni sistemiche sono molto rare e sono:

- stanchezza generalizzata;
- sintomi simil-influenzali;

- sviluppo di gravi alterazioni elettromiografiche.

Infine, una piccola percentuale di pazienti (circa l'1%) può sviluppare anticorpi che neutralizzano la tossina provocando di fatto la perdita di efficacia della terapia (¹).

2. Obiettivi

L'obiettivo della mia tesi è dimostrare che il trattamento con la tossina botulinica risulta efficace ed economicamente vantaggioso per il Sistema Sanitario Nazionale.

Vista la particolarità della tossina botulinica, che viene utilizzata per più indicazioni terapeutiche, il secondo obiettivo è quello di approfondire il tema dell'interscambiabilità dei diversi prodotti in commercio ed in uso per le medesime indicazioni terapeutiche approvate, tenuto conto delle diversità di caratteristiche osservate e del contenzioso che ne è sorto a seguito dell'immissione in uno stesso lotto di gare ad evidenza pubblica per l'approvvigionamento di farmaci per le strutture del SSN.

Infine, ulteriore obiettivo è quello di valutare i possibili usi futuri della tossina e analizzare quindi le nuove indicazioni terapeutiche che sono ancora in fase di studio.

3. Materiali e metodi

Per descrivere le caratteristiche della tossina ho effettuato delle ricerche online sui siti degli esperti in questione, come ad esempio quello della Rete italiana tossina botulinica, e sulla Banca dati farmaci di AIFA, analizzando le preparazioni commerciali contenenti la tossina botulinica di tipo A.

Per l'approfondimento delle conoscenze è stato consultato un articolo review pubblicato dalla SIF (Società italiana di farmacologia) sul proprio sito a cura di due autori e professori di farmacologia Achille Patrizio Caputi e Francesco Rossi ⁽⁵⁾.

Per ulteriori ricerche online mi sono avvalso del sito pubblico PubMed, per ottenere informazioni sul tema dell'analisi costo-efficacia.

Per la ricerca sulla sovrapposibilità terapeutica dei vari prodotti in commercio è stata consultata una banca dati specializzata nel contenzioso farmaceutico, messa a disposizione gratuitamente dalla società Pharmadoc di Genova, e successivamente anche la Gazzetta Ufficiale e i Burl delle Regioni e Province autonome italiane, il sito web di AIFA ecc.

4. Risultati e conclusioni

I risultati delle mie ricerche sono quindi i seguenti:

- dimostrazione di un buon rapporto costo-efficacia della tossina botulinica di tipo A nella cura della spasticità;
- le sentenze giuridiche analizzate hanno dichiarato la possibile interscambiabilità terapeutica tra i diversi prodotti commerciali a base di tossina botulinica di tipo A;
- l'analisi di vari articoli scientifici conferma ulteriormente le sentenze giuridiche.

4.1 Analisi costo-efficacia della tossina botulinica di tipo A nel trattamento della spasticità post-ictus

La tossina botulinica di tipo A ha suscitato interesse fin da quando è stata approvata. Nel 2005 è stato condotto uno studio ⁽¹²⁾ che analizza l'efficacia del trattamento della spasticità post-ictus in relazione al costo.

Nell'articolo di carattere comparativo vengono forniti molti dati economici che dimostrano quanto sia costosa la gestione di un paziente con spasticità; la tossina botulinica interviene quindi prepotentemente per ridurre questi costi e, cosa forse più importante, aumentare anche la qualità di vita dei pazienti. L'obiettivo di questo studio è quello di confrontare il rapporto costo-efficacia della tossina botulinica di tipo A rispetto ad altri trattamenti come, ad esempio, farmaci antispastici orali, chirurgia e fisioterapia.

Va detto che valutare il rapporto costo/efficacia non è in realtà così semplice perché entrano in gioco molti fattori, ad esempio ogni paziente ha un grado di spasticità diverso e richiede quindi trattamenti diversi. Inoltre, l'intensità stessa dei trattamenti varia da paziente a paziente. Vanno poi considerate le caratteristiche di ogni persona: uomo/donna, giovane/anziano ecc.

Per quanto riguarda gli esiti è possibile affermare che il trattamento con tossina botulinica di tipo A era più conveniente della terapia orale.

Il "costo per mese trattato con successo" per la tossina botulinica di tipo A era £ 942, £ 1387, e £ 1697 per la prima linea, seconda linea, e la terapia orale, rispettivamente.

In conclusione, la tossina botulinica di tipo A è un trattamento economico per la spasticità post-ictus. Altri autori hanno affrontato l'argomento in altri studi: uno del 1997 di Wallesh ⁽¹³⁾ e uno del 2001 di Radensky ⁽¹⁴⁾.

Wallesh ha condotto uno studio con 13 neurologi tedeschi ed al termine conclude affermando che:

“La somministrazione di tossina botulinica associata a fisioterapia provoca un miglioramento della spasticità 3 volte maggiore rispetto alla somministrazione di baclofene sempre associata a fisioterapia e 10 volte maggiore rispetto alla sola fisioterapia.”

Radensky nel suo studio descrive le strategie di gestione della spasticità e conclude affermando che:

“Le strategie che includevano la somministrazione orale del baclofene erano associate ad un significativo aumento del costo totale del trattamento per la spasticità degli arti inferiori.”

L'aumento dei costi sembrava essere attribuibile ad un aumento dell'intensità complessiva del trattamento perché servivano più interventi del personale medico. Vanno poi segnalati i problemi dati dagli effetti collaterali del baclofene come sedazione, sonnolenza e debolezza muscolare.

Il risultato finale dello studio è stato che:

“Il 58% dei pazienti trattati con tossina botulinica di tipo A raggiunge almeno il 75% dei risultati prefissati rispetto al solo 7% dei pazienti senza la somministrazione di tossina botulinica di tipo A.”

Ed inoltre che:

“Il 76% dei pazienti trattati con tossina botulinica di tipo A raggiunge almeno il 50% dei risultati prefissati rispetto al solo 10% dei paziente trattati con terapia orale di baclofene.”

Per quanto riguarda la tossina botulinica di tipo A, lo studio mette in evidenza che questo farmaco ha anche una durata apprezzabile; infatti, lo studio afferma che:

“L’81% dei pazienti trattati con tossina botulinica ha avuto una durata dell’effetto di almeno 16 settimane.”

Tra le peculiarità messe in luce vi sono che si sono dovuti usare anche meno stimolazione elettrica e meno personale per la gestione dello stress nei pazienti:

“Solo il 7% dei pazienti trattati con tossina botulinica ha avuto bisogno della stimolazione elettrica rispetto al 17% dei pazienti non trattati. Allo stesso modo, solo l’8% dei pazienti trattati con tossina ha ricevuto supporto per la gestione dello stress rispetto al 14% dei pazienti non trattati.”

Inoltre, si riduce l’intervento del personale infermieristico:

“Il numero medio di contatti infermieristici per i pazienti sottoposti a terapia con tossina era di 41 rispetto ai 125 dei pazienti non sottoposti.”

e si riducono i giorni di ricovero:

“15 giorni di ricovero dei pazienti trattati con tossina rispetto ai 16,5 dei pazienti non trattati.”

Tutte queste riduzioni nell’utilizzo di terapie complementari portano ad un notevole risparmio economico che successivamente l’articolo analizza nel dettaglio. Per cominciare si valuta l’efficacia della terapia:

“La percentuale di STM (successfully treated months) annua è stata del 35% (128 giorni su 365) con la sola terapia orale rispetto al 73% (266 giorni su 365) con la somministrazione di tossina botulinica in prima linea e al 68% (248 giorni su 365) con la somministrazione di tossina botulinica in seconda linea.

Il costo è stato di 942 sterline per il trattamento con tossina in prima linea, 1.387 sterline per il trattamento con tossina in seconda linea e ben 1.697 sterline per la sola terapia orale.”

Quando poi si vanno a valutare i costi del personale infermieristico, viene fatta un'affermazione importante:

“Il numero di ore del personale infermieristico era considerevolmente inferiore nei pazienti che ricevevano la terapia di prima linea con BTX-A rispetto a quelli che ricevevano terapia orale.”

L'affermazione sembra coerente con la tabella riportata nello studio che viene presentata di seguito:

Tempi e costi	Terapia orale	BTX-A 1° linea	BTX-A 2° linea
Ore infermieri	303.653 ore	243.701 ore	412.409 ore
Costo infermieri	5.925.447 £	4.751.761 £	8.141.140 £
Ore fisioterapisti	170.472 ore	219.331 ore	268.352 ore
Costo fisioterapisti	3.326.567 £	4.276.585 £	5.320.690 £

Tabella 6 – Le risorse per personale infermieristico e fisioterapico impiegato nel trattamento della spasticità post-ictus.

La tabella mostra che il costo lievita se si utilizza la tossina botulinica in seconda linea.

Il costo dei fisioterapisti invece è superiore in entrambi i casi di somministrazione di tossina botulinica, sia in 1° linea sia in 2° linea. Facendo la sintesi di tutti i costi, lo studio afferma che:

“Il costo totale del Servizio Sanitario Nazionale per la terapia orale è stimato in circa 13,6 milioni di sterline l'anno rispetto a 16 milioni per il trattamento in 1° linea con BTX-A e 21,1 milioni per il trattamento in 2° linea con BTX-A.”

In questo scenario non sono stati inclusi i dati sul risultato della terapia che sono stati citati precedentemente; quindi, si è semplicemente visto il costo puro senza valutare l'efficacia.

Nella discussione dell'articolo poi si afferma chiaramente che:

“Il costo totale di BTX-A di prima linea è superiore a quello della terapia orale, non solo perché il costo del farmaco è più alto, ma perché rimarranno più pazienti in terapia visto il successo. Il costo della terapia di seconda linea è ancora più elevato, poiché si calcolano i costi dei pazienti associati alla terapia orale e poi di quelli associati a BTX-A.”

Una criticità è in relazione al fatto che non è stato nemmeno incluso il costo dell'intervento chirurgico mentre i dati raccolti dall'articolo suggeriscono che addirittura il 64% dei fallimenti terapeutici vengono poi trattati chirurgicamente, con conseguente ulteriore spesa a carico del Sistema Sanitario Nazionale. Si è valutato, quindi, il successo terapeutico dell'intervento chirurgico associato a terapia orale e poi associato alla somministrazione di tossina botulinica. Il risultato è molto significativo:

“Il tasso di successo di terapia orale associata a chirurgia è del 46% mentre il tasso di successo di tossina botulinica associata a chirurgia raggiunge addirittura il 77%.”

A questo punto è fatta un'analisi del costo per STM (successfully treated months) per i due casi citati e si è giunti alla conclusione che:

“Il costo/STM per i pazienti che ricevono l'intervento chirurgico dopo la terapia orale è stato di 1.733 sterline mentre per i pazienti che ricevono l'intervento chirurgico dopo la somministrazione di BTX-A è stato di 1.125 sterline.”

Il risparmio che appare nelle due situazioni alternative risulta evidente. Le conclusioni dello studio possono essere così sintetizzate:

“Questo studio dimostra che BTX-A è un prodotto economicamente vantaggioso e un trattamento clinicamente efficace per la spasticità post-ictus.”

Pur a fronte di risultati favorevoli gli autori rimangono comunque prudenti sostenendo che:

“Sono necessarie ulteriori raccolte e analisi dei dati per quantificare accuratamente i principali fattori di costo.”

4.2 Interscambiabilità clinica dei prodotti commerciali a base di tossina botulinica di tipo A

Dopo aver indagato sulla costo/efficacia della tossina botulinica di tipo e del possibile risparmio nella gestione dei pazienti con spasticità, ci si è posti il tema del possibile risparmio ulteriore mettendo in competizione più aziende produttrici della stessa tossina.

Un aspetto importante da considerare riguarda l’interscambiabilità tra i diversi prodotti farmaceutici; le ricadute sul piano commerciale, anche in relazione all’impiego all’interno delle strutture del SSN, sono notevoli.

Per ovviare al problema della difficile comparabilità clinica tra i diversi farmaci, la ricerca ha puntato a definire un fattore di conversione che permetta di somministrare le dosi giuste dei vari preparati per renderli equiparabili agli altri ⁽¹⁵⁾.

Ovviamente questo andrà valutato anche in sede economica perché, a questo punto, il rapporto costo/unità di tossina non è più un dato attendibile, ma viene sostituito dal rapporto costo/sessione di trattamento.

Lo studio che abbiamo preso in considerazione è quello che ha come autore Francesco Scaglione ⁽¹⁵⁾ (Department of Oncology and Onco-Hematology, University of Milan, Italy. francesco.scaglione@unimi.it.)

L’articolo in questione, dopo aver raccolto i dati presenti in vari studi, giunge alla conclusione che il rapporto di conversione sia compreso tra 1 e 3 tra Botox e Dysport, mentre il rapporto Botox/Xeomin è invece 1:1.

Vi è una tabella nell’articolo che riportiamo di seguito particolarmente esplicativa rispetto all’obiettivo dell’indagine.

Nome tossina	Proteine di 150 kD contenute	Proteine totali (150 kD e NAP)	Unità di dosi equivalenti
Onabotulinum toxin A (Botox)	0,73	5	1
Incobotulinum toxin A (Xeomin)	0,44	0,44	1
Abobotulinum toxin A (Dysport)	0,75	0,87	2-3

Tabella 7 – Rapporto di conversione tra i prodotti a base di tossina botulinica e contenuto proteico in 100 unità.

Legenda: NAP = nontoxic accessory proteins

Vi è un ulteriore articolo che vogliamo riportare, dal titolo “Tossina botulinica della Società italiana di farmacologia” a cura di Caputi e Rossi, già ampiamente illustrato nell’introduzione laddove compare la seguente affermazione:

“Ci vorrebbero circa 3-6 unità di Dysport® per ottenere effetti terapeutici simili a quelli di un’unità di Botox®.”

Questa affermazione conferma quanto sostiene l’Autore Scaglione.

4.3 I contenziosi sulla interscambiabilità tra i prodotti

Dopo avere immessi tra i criteri di ricerca dei provvedimenti della banca dati Jurilex® i termini “farmaci” e “Botox®”, il primo risultato ottenuto è una tabella che elenca le sentenze a favore dell’interscambiabilità.

RICERCA GIURISPRUDENZA					
TORNA AL SEARCH		SALVA LA RICERCA			
Nome	Tipologia di provvedimento	Data	Tematiche	Sottotematiche	Sezioni
TAR Emilia-Romagna 358/2018	Decreto	09/10/2018	APPROVVIGIONAMENTO	LOTTI, EQUIVALENZA TERAPEUTICA	FRM
CDS 3458/2018	Sentenza	07/06/2018	APPROVVIGIONAMENTO	EQUIVALENZA TERAPEUTICA, BIOSIMILARI	FRM
TAR Toscana 1473/2017	Sentenza	29/11/2017	APPROVVIGIONAMENTO	EQUIVALENZA TERAPEUTICA, BIOSIMILARI, LOTTI	FRM
TAR Toscana 853/2017	Ordinanza	21/06/2017	APPROVVIGIONAMENTO	LOTTI, EQUIVALENZA TERAPEUTICA	FRM
TAR Puglia 629/2016	Sentenza	10/05/2016	APPROVVIGIONAMENTO	EQUIVALENZA TERAPEUTICA	FRM
CDS 5478/2015	Sentenza	03/12/2015	APPROVVIGIONAMENTO	EQUIVALENZA TERAPEUTICA, LOTTI	FRM
TAR Emilia Romagna 592/2015	Sentenza	18/06/2015	APPROVVIGIONAMENTO	EQUIVALENZA TERAPEUTICA, LOTTI	FRM
TAR Puglia 806/2014	Ordinanza	26/06/2014	APPROVVIGIONAMENTO	BIOSIMILARI, EQUIVALENZA TERAPEUTICA	FRM
TAR Puglia 190/2014	Decreto	02/04/2014	APPROVVIGIONAMENTO	EQUIVALENZA TERAPEUTICA	FRM
TAR Puglia 426/2013	Ordinanza	26/07/2013	APPROVVIGIONAMENTO	BANDO DI GARA	FRM

Mostrando 10 di 10

Tabella 8 - Ricerca dei provvedimenti inerenti al contenzioso attivato per il prodotto Botox®.

Fonte: Banca-dati Jurilex® di Pharmadoc srl - Genova. Estrazione del 2 febbraio 2024 (g.c.).

Come si può vedere vi sono stati una serie di provvedimenti tra il 2013 ed il 2018 e più precisamente

- tre ordinanze TAR
- due decreti TAR
- tre sentenze TAR
- due sentenze del Consiglio di Stato.

La sentenza 3458/2018 del Consiglio di Stato

Vale la pena di riportare la sentenza del Consiglio di Stato del 2018 perché mette la parola fine al contenzioso che si era creato tra la regione Toscana ed in particolare l'Ente ESTAR e l'Azienda AbbVie sul tema dell'equivalenza terapeutica tra le i diversi prodotti. Tale sentenza in sostanza si può sintetizzare:

*“Il CDS accoglie l'impugnazione proposta da ESTAR avverso la sentenza del TAR Toscana n. 1473/2017, che in accoglimento del ricorso di Allergan aveva annullato la determinazione n. 262/2017 ESTAR di indizione di gara d'appalto nella parte riguardante il lotto 1023 e ritenuto che gli atti impugnati fossero viziati da un sottostante difetto di istruttoria sulla effettiva equivalenza dei due farmaci (Botox e Xeomin). Secondo il Collegio l'accorpamento di specialità farmaceutiche effettuato da ESTAR nella composizione del lotto n. 1023 si pone in linea con le indicazioni di cui all'art. 15 comma 11 ter del D.L. n. 95/12, conv. in L. n. 135/2012, e rappresenta una **accettabile approssimazione e un adeguato punto di equilibrio tra la tutela della concorrenza, l'interesse pubblico** all'approvvigionamento di farmaci contenenti un dato principio attivo al miglior prezzo disponibile e la tutela del diritto alla salute, declinato nella garanzia della continuità terapeutica e della possibilità di accedere ai farmaci più adatti alle diverse finalità di cura.”*

Già in precedenza si era favorevolmente pronunciato sempre lo stesso CDS nel 2015 avverso alle tesi di Allergan a fronte di una indizione di gara in Emilia-Romagna da parte di Intercent-ER, il Soggetto aggregatore, che ne aveva proposto l'equivalenza di prodotti all'interno di un unico lotto:

“L'Amministrazione ha indetto una procedura di gara inserendo in un unico lotto Botox®, Xeomin® e Dysport® come equivalenti. Benché i tre farmaci biotecnologici con la tossina botulinica di tipo A, ammessi alla gara, abbiano delle caratteristiche che li differenziano, non risulta tuttavia manifestamente illogica, come ha già ritenuto il TAR, la scelta discrezionale di Intercent-ER, effettuata sulla base delle valutazioni tecniche compiute dagli appositi organismi, di farli concorrere in un unico lotto (per il 60% delle necessità terapeutiche del farmaco) avendo ritenuto sostanzialmente equivalente l'uso terapeutico per le patologie (specificamente individuate) per le quali l'uso del farmaco è autorizzato. Non può essere quindi censurata la scelta di considerare i tre farmaci sostanzialmente equivalenti per le indicazioni terapeutiche comuni.”

La sentenza 651/2014 del TAR Emilia-Romagna

La sentenza 651/2014 del TAR Emilia-Romagna riportata in allegato afferma che è possibile l'interscambiabilità tra i diversi medicinali solo però per le indicazioni terapeutiche comuni, che sono oltre il 60% del totale.

Il restante 40% delle indicazioni terapeutiche, approvate solo per il Botox®, resta quindi fuori dal lotto di gara e verrà trattato separatamente dal SSN in contrattazione diretta con l'azienda produttrice del Botox®.

Lavori scientifici che sostengono l'interscambiabilità terapeutica

L'idea ormai consolidata in sede giudiziaria è quella di poter utilizzare tutti i tre prodotti commerciali a base di tossina botulinica di tipo A. A sostegno della strada giuridica intrapresa ci sono diversi lavori scientifici. Ex multis citiamo uno studio italiano del 2018 ⁽¹⁶⁾ che analizza vari studi condotti da altri ricercatori e offre alcuni spunti interessanti per comprendere meglio le potenzialità della tossina botulinica di tipo A nel trattamento della spasticità post-ictus.

Tra gli studi citati nel lavoro abbiamo:

- quello condotto da Wissel nel 2013 (Toward an epidemiology of poststroke spasticity) ⁽¹⁷⁾;
- quello di Li e Francisco nel 2015 (New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity) ⁽¹⁸⁾, viene citata la frase:

“La spasticità è un segno “positivo” della sindrome del motoneurone superiore – i cosiddetti sintomi positivi includono anche clono e spasmi – e si sviluppa fino al 40% dei pazienti con ictus.”

Pertanto, una corretta gestione terapeutica dei pazienti con un farmaco specifico per il trattamento focale dei muscoli spastici consente di mettere in campo strategie riabilitative che si traducono in un notevole risparmio economico. Quindi, analizzare i costi di gestione della patologia diventa importante per il SSN.

L'articolo cita anche uno studio ⁽¹⁹⁾, condotto da **Simon e Yelnik nel 2010**, che perviene alle seguenti conclusioni:

“La tossina botulinica di tipo A è un trattamento di prima linea per la spasticità post-ictus.”

Pertanto, al fine di contenere i costi di gestione dei pazienti con spasticità, diventa fondamentale per il SSN acquistare la tossina botulinica di tipo A al prezzo più conveniente possibile, ed è qui che questo studio ci offre uno spunto davvero molto interessante in quanto si citano i tre prodotti commerciali disponibili in Italia e si afferma che:

“tutti e tre si sono rivelati sicuri ed efficaci per la riduzione della spasticità degli arti superiori e dovrebbero essere offerti (raccomandazione di livello A) come opzioni di trattamento.”

Tale affermazione è tratta dagli autori dell'articolo anche sulla base di uno studio di **Simpson del 2016** ⁽²⁰⁾, che aggiorna le linee guida 2008 dell'American Academy of Neurology (AAN) riguardanti la neurotossina botulinica per blefarospasmo, distonia cervicale (CD), mal di testa e spasticità adulta.

Nell'articolo si valuta anche l'impatto della spasticità post-ictus analizzando altri tipi di costi, non solo quelli di gestione del paziente.

In particolare, viene citata la figura del caregiver e si afferma che il costo per ogni caregiver impiegato nel sostegno al malato supera i 10.000 dollari l'anno.

È interessante citare cosa viene scritto nell'articolo a tal proposito dove si citano anche altri Autori:

“La spasticità è associata a un impatto negativo sulla qualità della vita dei sopravvissuti all'ictus, con differenze statisticamente e clinicamente significative riscontrate tra pazienti con e senza spasticità. Inoltre, la ridotta capacità dei pazienti con spasticità post-ictus di svolgere le attività della vita quotidiana costituisce un onere considerevole per i caregiver, portando, tra le altre cose, a depressione, ansia e bassa qualità della vita correlata alla salute. Inoltre, i costi indiretti per gli operatori sanitari di pazienti con spasticità post-ictus, in termini di ridotta produttività (misurata in assenteismo, presenzialismo, produttività lavorativa e limitazione delle attività), sono risultati elevati (monetizzazione dei costi associati alla perdita della produttività è > \$ 10.000/anno per ciascun caregiver impiegato).”

I Documenti regionali

Nelle regioni italiane sono stati adottati una serie di documenti che riguardano le malattie neurologiche e tra queste quelle di nostro interesse. Tra tutti mi preme citare il Documento PTR n. 187 ⁽²¹⁾ relativo a tossina botulinica (tipo A e B) della Regione Emilia-Romagna.

Tale documento è stato creato nel settembre 2013; ha subito implementazioni ed aggiornamenti a luglio 2015 e ancora a marzo 2016.

Il Documento, oltre ad informare i lettori sulle varie patologie trattate con tossina botulinica, analizza anche la questione dell'interscambiabilità terapeutica.

Infatti, viene posta l'attenzione sul fatto che i diversi prodotti a base di tossina botulinica di tipo A possono trattare varie patologie; appare quindi chiaro che il prodotto commerciale, nel momento in cui abbia ottenuto l'autorizzazione per il trattamento di una patologia, possa essere messo in gara assieme agli altri per trattare quella patologia.

Nel documento si spiegano gli obiettivi da raggiungere che io riporto testualmente:

“La tossina botulinica (tipo A e tipo B) era già presente in PTR al momento della prima stesura di questo documento, che si prefigge di:

- a) sintetizzare le evidenze disponibili sulla tossina di tipo A per le nuove indicazioni, registrate a partire dal 2013 (uso nel trattamento della emicrania e della incontinenza urinaria, da vescica neurogena o idiopatica);*
- b) confrontare i prodotti a base di tossina botulinica A in termini di evidenze disponibili per le indicazioni che erano già presenti in PTR;*
- c) valutare il posto in terapia della tossina botulinica di tipo B rispetto alla tossina di tipo A.”*

Il documento analizza il trattamento di varie patologie e raccoglie anche dati ottenuti da vari studi che pongono in confronto i diversi prodotti commerciali (Botox®, Dysport® e Xeomin®).

Nel documento è presentata riepilogativa una tabella in cui vengono riportate le indicazioni terapeutiche dei tre prodotti a base di tossina botulinica di tipo A:

Principio attivo	Tossina botulinica A			Tossina botulinica B
	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Neurobloc®
ATC	M03AX01			
Indicazioni registrate*				
Blefarospasmo	X	X	X	
spasmo emifacciale	X (e distonie focali associate)	X		
distonia cervicale (torcicollo spasmodico)	X	X	X	X
spasticità focale associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pz pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale ed età ≥ 2 aa.	X	X		
spasticità di polso e mano in pz adulti colpiti da ictus cerebrale	X (anche arti inf.)	X (anche arti inf.)	X	
Iperidrosi 1ria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico.	X (intraderm.)			
Sollievo sintomatico in pz adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata ≥15 gg. / mese di cui almeno 8 gg. con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insuff. o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania	X			
Incontinenza urinaria in pz adulti con iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica causata da lesione stabilizz. del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla	X			
Vescica iperattiva idiopatica con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza in pazienti adulti che non abbiano una risposta adeguata o siano intolleranti ai farmaci anticolinergici.	X			

Tabella 9 – Confronto tra le indicazioni per i diversi prodotti a base di tossina botulinica (di tipo A e di tipo B).

Si evidenziano poi le diverse caratteristiche dei tre prodotti commerciali:

	BOTOX®	DYSPORE®	XEOMIN®
Via di somm.	im	sc - im	im
Classe ATC	M03AX01	M03AX01	M03AX01
Principio attivo	Tossina botulinica A complessata P.M. 900 kDa Negli USA : OnabotulinumtoxinA	Complesso tossina A-emoagglutinina P.M.300-500 kDa Negli USA: AbobotulinumtoxinA	Tossina botulinica A pura (non complessata) P.M.150 kDa Negli USA: IncobotulinumtoxinA
Procedura AIC	Mutuo riconoscimento	Mutuo riconoscimento	Mutuo riconoscimento
Proteine/fiala	5 ng	12,5 ng 1 ng = 40 U	0,6 ng
Rapporto di conversione del dosaggio*	1 : 1 (Botox : Xeomin)	1 : 3 - 4 (Botox : Dysport)	1 : 1 (Botox : Xeomin)
Confezioni disponibili in commercio	polvere per soluz. iniett. im 100 U Allergan (complesso) - 1 flac.no 100 Unità	polvere per soluz. iniett. im e sc 500 UI (complesso tossina-emoagglutinina) - 2 flaconi	polvere per soluz. iniett. im 100 UDL ₅₀ (tossina non complessata) - 1 flacone
Erogabilità	H USPL - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente dallo specialista: Neurologo (Neuropsichiatra), Neuropsichiatra Infantile, Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico, Urologo, Dermatologo	H USPL - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente dallo specialista: Neurologo (Neuropsichiatra), Neuropsichiatra Infantile, Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico	H USPL - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente dallo specialista: Neurologo (Neuropsichiatra), Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico
Eccipienti	Albumina umana e sodio cloruro	Albumina umana e lattosio	Albumina umana e saccarosio
Conservazione	Frigorifero (2° - 8°C) o congelatore (< -5°C). Periodo di validità: 3 anni.	Frigorifero (2° - 8°C); NON deve essere congelato. Periodo di validità: 2 anni.	Non conservare al di sopra di 25° C. Periodo di validità: 4 anni.

Tabella 10 – Caratteristiche generali delle specialità a base di tossina botulinica di tipo A.

Di questa tabella risulta di interesse l'analisi del rapporto di conversione ai fini dell'impiego dei diversi prodotti.

Nel rapporto di conversione si prende come riferimento il Botox® perché è il prodotto con il maggior numero di indicazioni terapeutiche.

Si afferma che Botox® e Xeomin®, come è noto, vanno somministrati nella stessa dose (rapporto 1:1).

Si afferma inoltre che il Dysport® deve essere invece somministrato in una dose di 3-4 volte superiore a seconda della patologia trattata.

A livello economico, si può quindi capire che il costo nelle gare del Dysport® dovrà assolutamente essere considerato in base al fatto che bisognerà poi utilizzarne una dose molto superiore, quindi il parametro per definire il costo non dovrà essere il costo per unità, ma il costo per "sessione di trattamento" rapportata all'indice di conversione.

Un altro aspetto che merita considerazione è la conservazione perché Botox® e Dysport® vanno conservati in frigorifero mentre Xeomin® richiede semplicemente una temperatura non superiore ai 25 °C. Si dovrà quindi valutare il costo di gestione dei prodotti (es. costo d'acquisto dei frigoriferi, costo di manutenzione degli stessi, energia elettrica ecc.).

Infine, sempre nella sezione conservazione della tabella, viene anche citato il periodo di validità che è diverso tra i prodotti commerciali:

- Botox®: 3 anni
- Dysport®: 2 anni
- Xeomin®: 4 anni

Anche questo ultimo parametro potrebbe incidere sulla decisione di acquisto da parte del SSN.

Riportiamo ai fini della documentazione anche la decisione assunta dalla Regione per l'AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO PTR N. 187: "Scheda di valutazione della neurotossina da Clostridium botulinum per uso terapeutico." (22).

DECISIONE DELLA CRF

La CRF ha deciso di aggiornare la Scheda di valutazione della neurotossina da Clostridium botulinum per uso terapeutico (Documento PTR N. 187*) al fine di tenere conto delle modifiche deliberate dalla Agenzia Italiana del Farmaco che riguardano in particolare la definizione degli specialisti prescrittori della tossina di tipo A (GU n. 45 del 24.02.2016).

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La CRF ha preso atto della determina di AIFA di definizione del regime di fornitura e dei prescrittori dei medicinali a base di tossina botulinica di tipo A con indicazioni a scopo terapeutico (GU n. 45 del 24.02.2016). Con tale determinazione AIFA ha:

- definito che il regime di dispensazione di tali medicinali sia USPL ovvero "medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente dallo specialista";

- definito i prescrittori per ciascuna specialità:

- Botox®: specialisti: Neurologo (Neuropsichiatra), Neuropsichiatra Infantile, Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico, Urologo, Dermatologo.
- Dysport®: specialisti: Neurologo (Neuropsichiatra), Neuropsichiatra Infantile, Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico.
- Xeomin®: specialisti: Neurologo (Neuropsichiatra), Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico.

Inoltre da settembre 2014, come già specificato nel Documento PTR n. 187, la tossina A è inserita nella lista classica della Legge 648/96 e la prescrizione per gli usi consentiti sulla base della L. 648 deve avvenire mediante la prescrizione attraverso il Piano terapeutico cartaceo AIFA che specifica espressamente che l'uso riguarda esclusivamente le "forme non incluse nelle indicazioni autorizzate".

Tenuto conto di quanto sopra riportato si è pertanto deciso di rimuovere dalle conclusioni riguardanti l'uso nella incontinenza secondaria a vescica neurogena ogni riferimento all'uso nell'ambito della L.648 della tossina in quanto non più consentito dalla normativa attuale.

Utilizzo delle risorse sanitarie per i pazienti con spasticità post-ictus prima e dopo la gestione della spasticità con onabotulinumtoxin-A (Botox®).

Allo scopo di analizzare l'utilizzo delle risorse sanitarie per i pazienti con spasticità post ictus ho analizzato un articolo molto interessante di **Esquenazi** (23) del 2023. L'obiettivo dello studio era valutare l'uso delle risorse sanitarie e i costi 12 mesi prima e 12 mesi dopo l'utilizzo della tossina. La conclusione è stata molto favorevole all'utilizzo della tossina anche se gli autori rimangono prudenti in quanto sottintendono che lo studio sia "a breve termine":

"Riduzioni significative nell'utilizzo delle risorse sanitarie e nei costi sono state osservate dopo 1 anno di gestione della spasticità post-ictus includendo onabotulinumtoxin-A. Sono necessari studi a lungo termine per stabilire la causalità."

Andando nel dettaglio si può notare quanto sia stato elevato l'impatto: infatti, si sono ridotti di molto i costi complessivi addirittura del 66% per quanto riguarda i costi totali e del 51% per i costi legati direttamente alla spasticità:

“Rispetto al periodo precedente al trattamento con onabotulinumtoxin-A, le visite ambulatoriali, di pronto soccorso e i ricoveri ospedalieri per paziente sono notevolmente diminuiti. I costi complessivi sono diminuiti del 66% e i costi legati alla spasticità del 51%. Sono state osservate riduzioni dei costi indipendentemente dal tempo trascorso tra l'ictus e l'inizio dello studio con onabotulinumtoxin-A. Sono necessari studi a lungo termine per determinare se queste riduzioni siano state causate dal trattamento con onabotulinumtoxin-A.”

Lo studio fa anche un'analisi della differenza tra pazienti che dopo l'ictus manifestano spasticità rispetto a quelli che non la manifestano:

“Dopo la dimissione dall'ospedale a seguito di un ictus, i pazienti con spasticità hanno una degenza più lunga nella clinica riabilitativa ospedaliera rispetto ai pazienti senza spasticità; in 1 studio prospettico, il 53,2% dei pazienti con spasticità ha avuto una degenza ospedaliera superiore a 5 settimane rispetto al 35,8% dei pazienti senza spasticità. I costi sanitari sono 2-4 volte più alti per i sopravvissuti all'ictus con spasticità rispetto a quelli senza spasticità. Inoltre, la spasticità post-ictus (PSS) aumenta il carico del caregiver, la perdita di produttività e i costi indiretti associati alla cura dei pazienti.”

La questione citata non è assolutamente banale perché conferma ancora di più che l'ictus in sé porta numerosi costi di gestione dei pazienti, ma, se è anche associato alla comparsa di spasticità, i costi aumentano ulteriormente. Identificare la cura più efficace può quindi favorire notevolmente il Sistema Sanitario Nazionale.

Lo studio è stato effettuato facendo un'analisi retrospettiva dei dati provenienti da due database: IBM MarketScan Commercial e Medicare Supplemental, di importanza per il setting sanitario americano analizzato.

Sono stati considerati i dati relativi all'utilizzo dell'assicurazione sanitaria per le richieste di rimborso per visite ospedaliere, visite ambulatoriali e per il rimborso di farmaci acquistati in farmacia. I dati dei 12 mesi prima del trattamento sono poi stati confrontati con quelli dei 12 mesi dopo il trattamento. Il risultato ottenuto era atteso dagli autori dello studio, ma è stato comunque sorprendente, almeno per come gli Autori lo riportano:

“Rispetto ai 12 mesi precedenti il trattamento con onabotulinumtoxin-A si è verificata una diminuzione del 66% dei costi totali (48.553 dollari rispetto a 140.947) e una diminuzione del 51% nei costi totali correlati alla spasticità (16.198 dollari rispetto a 33.387). Il risparmio è stato in gran parte dovuto alla riduzione dei costi ospedalieri. Gli aumenti dei costi dei medici ambulatoriali e delle farmacie nel periodo post-trattamento sono stati compensati dalla diminuzione dei costi dei pazienti ospedalizzati.”

L'articolo si conclude con una affermazione che riportiamo di seguito:

“Vi è un elevato onere economico associato alla cura dell'ictus e i costi sanitari aumentano sostanzialmente per i pazienti con spasticità. La tossina botulinica di tipo A (inclusa l'onabotulinumtoxin-A) è un trattamento efficace per la spasticità post-ictus e studi precedenti ne hanno valutato il rapporto costo-efficacia nel trattamento di questa condizione.

In conclusione, l'utilizzo delle risorse sanitarie è diminuito significativamente nei 12 mesi successivi all'inizio del trattamento con onabotulinumtoxin-A suggerendo che, onabotulinumtoxin-A possa alleviare il peso economico associato alla spasticità post-ictus, sebbene questo studio non abbia dimostrato il nesso di causalità tra trattamento con onabotulinumtoxin-A e riduzione dei costi.”

Lo studio in questione conferma sia le potenzialità della tossina botulinica di tipo A in generale che l'efficacia del Botox®.

Esistono però anche altri studi che verranno citati che confermano le potenzialità anche di Dysport® prima e di Xeomin® di riferimento per il tema della possibile sovrapposibilità terapeutica dei tre prodotti.

Somministrazione precoce di abobotulinum-toxin-A (Dysport®) nella spasticità post-ictus degli arti superiori degli adulti

Per valutare invece le potenzialità del Dysport® (abobotulinumtoxin-A) riportiamo uno studio di **Rosales** ⁽²⁴⁾ del 2018, che ha analizzato un altro aspetto della terapia con tossina botulinica: l'intervento precoce. Questo studio è stato fatto con lo scopo di indagare se l'iniezione precoce post-ictus di abobotulinumtoxin-A ritarda la comparsa o la progressione dei sintomi di spasticità degli arti superiori. Lo studio è stato condotto su 42 pazienti (28 destinati al farmaco in studio e 14 destinati al placebo). Il risultato è stato di estremo interesse per i tempi di re-intervento:

“Il tempo medio in cui i pazienti hanno richiesto la reiniezione è stato di ben 156 giorni per i pazienti sottoposti al farmaco e di soli 32 giorni per i pazienti sottoposti al placebo.”

e nel differenziale col placebo:

“A 28 settimane dalla prima iniezione addirittura 11 pazienti sottoposti al farmaco non hanno richiesto la reiniezione mentre del gruppo di pazienti sottoposti a placebo sono stati solamente 2 a non richiederla.”

Analizzando le percentuali di pazienti che riscontrano il successo terapeutico si vede in modo netto il vantaggio di somministrare precocemente il Dysport®:

“La percentuale di pazienti che non necessitano di ritrattamento entro la fine dello studio (39,3%) è circa cinque volte maggiore di quella osservata in un recente studio su adulti che hanno ricevuto iniezioni ripetute di abobotulinumtoxin-A per la spasticità degli arti superiori almeno 6 mesi dopo ictus o lesione cerebrale post-traumatica (7,9% alla settimana 24 o successivamente, dopo la prima iniezione).”

Comunque, gli autori dell'articolo rimangono prudenti sulla possibilità di cura dei danni già subiti dal paziente:

“Anche se lo studio suggerisce che l'iniezione precoce di abobotulinumtoxin-A ritarda lo sviluppo sintomatico della spasticità, gli effetti potrebbero non essere riparativi per i cambiamenti disadattivi nel cervello, a causa della durata limitata dell'effetto del trattamento. Tuttavia, il trattamento precoce può modificare la progressione della malattia prima che si verifichino cambiamenti biomeccanici locali secondari. La modificazione della malattia a livello di riorganizzazione corticale è stata dimostrata attraverso la risonanza magnetica funzionale nella terapia BoNT-A per la PSS cronica, suggerendo un potenziale preventivo e un possibile cambio di paradigma verso un intervento precoce.”

La conclusione risulta alla fine assolutamente positiva nella prospettiva dei pazienti:

“Un intervento precoce con abobotulinumtoxin-A e un tempo più lungo per la progressione della spasticità sintomatica possono avere un impatto positivo sulla vita dei pazienti con un minor numero di iniezioni e visite da parte degli operatori sanitari. Oltre al beneficio per il paziente (dimostrato qui dall'impatto positivo sulla valutazione globale dei cambiamenti), l'abobotulinumtoxinA precoce ha ridotto il carico di lavoro per gli operatori sanitari. L'estensione del periodo senza sintomi potrebbe avere implicazioni farmaco-economiche, riducendo la dipendenza dei pazienti dagli operatori sanitari.”

Il miglioramento della qualità della vita

La questione se il trattamento con incobotulinumtoxin-A possa migliorare la qualità della vita meglio della terapia convenzionale nei pazienti post-ictus con muscoli spastici è analizzata da altri studi. Infatti, valutare la qualità della vita dei pazienti risulta non solo una questione etica ma anche in relazione ai costi a carico del Sistema Sanitario Nazionale.

È interessante dunque analizzare uno studio condotto in Romania nel 2022 ⁽²⁵⁾ che analizza il trattamento con incobotulinumtoxin-A, cioè il prodotto commerciale Xeomin®, le cui conclusioni portano gli Autori ad avvalorare ulteriormente la tesi della possibile interscambiabilità tra i vari prodotti commerciali a base di tossina botulinica di tipo A. Lo studio aveva l'obiettivo di valutare la qualità della vita diversa dei pazienti con spasticità post-ictus sottoposti alla terapia con tossina botulinica rispetto alla terapia convenzionale:

“Abbiamo valutato per la prima volta in Romania la qualità della vita tra i pazienti con spasticità post-ictus, confrontando due terapie per un periodo di 6 mesi: tossina botulinica di tipo A (BOT) con terapia convenzionale (CON). Abbiamo inoltre valutato la riduzione della spasticità e della funzionalità secondaria all'aumento della mobilità degli arti superiori.”

I risultati più significativi indicano un notevole miglioramento del tono muscolare tramite l'utilizzo della tossina come bene evidenziato di seguito:

“I miglioramenti del tono muscolare (scala Ashworth) nel corso di 6 mesi di trattamento sono stati maggiori nel braccio BOT (100%) rispetto al braccio CON (11,8%). Questi risultati preliminari hanno suggerito che l'incobotulinumtoxin-A ha aumentato la qualità della vita migliorando il movimento, le attività quotidiane, la salute mentale e il tono muscolare in modo più efficace rispetto alla terapia convenzionale e potrebbero costituire una base per futuri studi comparativi.”

Lo studio è stato condotto confrontando la terapia con tossina botulinica rispetto alla terapia tradizionale, in particolare con il baclofene:

“I gruppi selezionati erano numericamente uguali e sono stati divisi nel gruppo BOT, che ha ricevuto fisioterapia e applicazione della terapia della spasticità focale utilizzando la tossina botulinica di tipo A (incobotulinumtoxin-A INCO, Xeomin®), e il gruppo CON ha ricevuto fisioterapia e trattamento farmacologico orale della spasticità con baclofene (si è iniziato con 10 mg al giorno fino ad arrivare a 60 mg).”

Le conclusioni dello studio sono molto promettenti e affermano che la tossina botulinica utilizzata nello studio, l'incobotulinumtoxin-A (Xeomin®), fornisce risultati davvero soddisfacenti come evidenziato di seguito:

“È stato scoperto che l'incobotulinumtoxin-A migliora la qualità della vita meglio della terapia convenzionale nei pazienti post-ictus con muscoli spastici, soprattutto nei movimenti, nelle attività quotidiane e nel disagio.”

In conclusione, possiamo dire che l'utilizzo dei prodotti a base di tossina botulinica ha decisamente portato innovazione clinico-terapeutica ai pazienti che fruiscono della loro prescrizione e somministrazione grazie all'assistenza sanitaria che ricevono da parte del Servizio sanitario nazionale. L'esistenza di più prodotti posti in commercio da diverse Aziende farmaceutiche ha favorito un confronto competitivo nell'ambito degli appalti pubblici portando però ad un contenzioso tra le imprese e le strutture deputate all'acquisto che hanno puntato per ottenere risparmi economici al tema della sovrapposibilità terapeutica tra gli stessi prodotti.

L'intervento dei tribunali ha risolto in qualche misura le questioni esaminando le diverse prospettive e assicurando con le decisioni assunte un temperamento delle diverse esigenze emerse tra le parti. La qualità della vita è sicuramente migliorata rispetto alla terapia convenzionale, anche se i costi rimangono ancora rilevanti soprattutto quando si passa alla terapia con la tossina botulinica in seconda linea.

La prospettiva rimane nella ricerca continua per l'acquisizione di nuove conoscenze e di nuove terapie per soddisfare i bisogni ancora presenti dei pazienti con affezioni spastico-neurologiche che grazie a questi medicinali hanno potuto rendere migliore la loro vita.

ALLEGATI

La sentenza del TAR Emilia-Romagna
N. 00592/2015 REG.PROV.COLL.
N. 00651/2014 REG.RIC.

REPUBBLICA ITALIANA
IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

Il Tribunale Amministrativo Regionale per la Emilia Romagna
(Sezione Prima)
ha pronunciato la presente

SENTENZA

sul ricorso numero di registro generale 651 del 2014, integrato da motivi aggiunti, proposto da: Allergan Spa, in persona del legale rappresentante p. t., rappresentata e difesa dagli avv.ti Diego Vaiano e Francesco Cataldo, con domicilio eletto presso l'avv. Maria Gaia Cavallari in Bologna, Via della Zecca 1;

contro

Intercent-Er Agenzia Regionale di Sviluppo dei Mercati Telematici, in persona del legale rappresentante in carica, rappresentato e difeso dall'avv. Maria Rosaria Russo Valentini, con domicilio eletto presso il suo studio in Bologna, Via Marconi 34; Regione Emilia Romagna, non costituita in giudizio;

nei confronti di

Ipsen S.p.A., in persona del legale rappresentante p. t., rappresentata e difesa dagli avv.ti Elisabetta Buranello, Maurizio Galbiati e Maria Cristina Colombo, con domicilio eletto presso la prima in Bologna, Via Collegio di Spagna, 15;

Merz Pharma Italia S.r.l. non costituita in giudizio; per l'annullamento

- del bando di gara semplificato relativo alla procedura indetta da Intercent-ER per la fornitura di medicinali nell'ambito del Sistema Dinamico di Acquisizione per la fornitura di farmaci, vaccini, emoderivati e mezzi di contrasto;

- del disciplinare di gara, del capitolato tecnico e dei relativi allegati; con motivi aggiunti

- della determina n. 276 del 18 novembre 2014 nella parte in cui INTERCENT- ER ha aggiudicato alla società controinteressata il confronto concorrenziale relativo al lotto n. 405 relativo al principio attivo tossina botulinica di tipo A, successivamente comunicata alla ricorrente con nota inviata

Visti il ricorso, i motivi aggiunti e i relativi allegati;

Visti gli atti di costituzione in giudizio di Intercent-Er Agenzia Regionale di Sviluppo dei Mercati Telematici e di Ipsen S.p.A.;

Viste le memorie difensive;

Visti tutti gli atti della causa;

Relatore nell'udienza pubblica del giorno 4 giugno 2015 il dott. Ugo De Carlo e uditi per le parti i difensori Maria Gaia Cavallari, Roberto Bonatti e Elisabetta Buranello;

Ritenuto e considerato in fatto e diritto quanto segue.

FATTO e DIRITTO

“La società ricorrente ha partecipato alla procedura indetta da Intercent-ER per la fornitura di medicinali nell'ambito del Sistema Dinamico di Acquisizione per la fornitura di farmaci, vaccini, emoderivati e mezzi di contrasto: in particolare era interessata al lotto 405 relativo al principio attivo di natura biotecnologica “tossina botulinica di tipo A.”

Allergan contesta la scelta della stazione appaltante di ritenere le tre tossine botuliniche esistenti in commercio come equivalenti cosicché la gara per il lotto 405 era aperta alle tre ditte produttrici.

Ad avviso della ricorrente le tre specialità medicinali presentano differenze significative tra loro che si possono cogliere dalle diverse indicazioni autorizzate.

La richiesta di rivedere la descrizione del lotto 405 è stata respinta dalla stazione appaltante poiché è stato ritenuto che i tre farmaci fossero sovrapponibili per le indicazioni terapeutiche comuni.

Il primo motivo di ricorso denuncia l'eccesso di potere sotto diversi profili sintomatici e la violazione del principio di par condicio tra i concorrenti.

Ad avviso della ricorrente il BOTOX®, cioè la tossina da lei commercializzata, avrebbe numerose indicazioni terapeutiche autorizzate di cui le altre concorrenti sarebbero prive come risulta già evidente esaminando le schede tecniche approvate per i singoli prodotti; ciò avrebbe dovuto condurre ad assegnare alla ricorrente con un lotto semplice una parte importante del fabbisogno.

Tra l'altro una scelta siffatta contrasta le finalità descritte nel disciplinare di gara circa l'obiettivo di allineare al 2017 la scadenza di tutti i contratti per i medicinali per fare poi un'unica gara, poiché sarà necessario comprare il BOTOX® a trattativa privata per tutte quelle indicazioni che sono esclusivamente sue.

Inoltre neanche per le sole indicazioni terapeutiche comuni i prodotti in concorrenza possono essere definiti equivalenti tra loro: i dosaggi, infatti, sono diversi in relazione alle specifiche indicazioni terapeutiche.

Inoltre i rapporti tra il sublotto a) ed il sublotto b) non sono corretti anche alla luce del documento PTR 187 della Commissione Regionale del Farmaco proveniente dalla stessa amministrazione regionale poiché il rapporto di conversione tra i farmaci BOTOX e DYSPORT non è fisso, ma oscilante, mentre nel disciplinare di gara è stato indicato come fisso.

La non equivalenza tra i tre farmaci posti in competizione tra loro si desume anche dalla lista dei farmaci in commercio nella c.d. classe H pubblicata dall'AIFA.

Il secondo motivo lamenta la violazione dell'art. 15, comma 11 ter, D.L. 95/2012 in quanto la norma prevede che: “Nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia italiana del farmaco.” E di conseguenza le Commissioni Terapeutiche regionali non possono porre a confronto principi attivi appartenenti alla medesima categoria terapeutica omogenea senza un preventivo pronunciamento della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA cosa che nel caso di specie non è avvenuta.

Si costituiva in giudizio Intercent-Er Agenzia Regionale di Sviluppo dei Mercati Telematici che chiedeva il rigetto del ricorso.

Alla camera di consiglio del 31 luglio 2014 veniva respinta l'istanza cautelare per l'insussistenza del fumus.

Con ricorso depositato in data 23.12.2014 venivano presentati motivi aggiunti per impugnare il provvedimento di aggiudicazione della gara in favore della controinteressata IPSEN s.p.a. sulla base degli stessi motivi di ricorso già illustrati nel ricorso principale.

Si costituiva anche Ipsen S.p.A. con mera memoria di stile.

Veniva fissata l'udienza di merito per il 12.2.2015 che però con ordinanza collegiale veniva rinviata su richiesta della ricorrente per consentire il deposito di un parere dell'AIFA richiesto con ordinanza istruttoria in un ricorso analogo pendente presso il TAR Puglia.

All'udienza del 4.6.2015 il ricorso veniva trattenuto in decisione.

Il ricorso non merita accoglimento.

Vi è un precedente pressoché sovrapponibile all'attuale contenzioso espresso nella sentenza 196/2012 emessa tra le medesime parti ed affrontando lo stesso oggetto e non vi sono ragioni sostanziali per discostarsi da tale orientamento che di seguito si ripropone nei suoi passaggi salienti: "Vanno respinte la prima e la seconda censura dedotte con la quale si contesta la possibilità di ritenere equivalenti i tre farmaci contemplati nel lotto 279.

Va precisato che pacificamente i tre farmaci sono diversi tuttavia l'amministrazione, sulla base delle puntuali valutazioni del gruppo tecnico, li ha ritenuti sovrapponibili e quindi equivalenti ai soli fini terapeutici e soltanto per le patologie specificamente individuate e per le quali l'uso del farmaco è autorizzato, come risulta dal verbale dei lavori del gruppo tecnico e dalle precise tabelle di riferimento elaborate, ed è proprio per questo che una significativa quota stimata nel 40% è riservata all'acquisto diretto per le patologie per le quali non vi è un'indicazione terapeutica di equivalenza. Del resto la giurisprudenza anche di questo T.A.R. si è più volte pronunciata sulla possibilità di porre a gara in unico lotto farmaci sovrapponibili dal punto di vista terapeutico, naturalmente per le patologie per cui ciò sia indicato (T.A.R. Bologna sent. N. 1 e 2 del 2/1/2009).

Il Consiglio di Stato ha chiarito, proprio con riferimento ai farmaci biotecnologici, che "La nozione di "equivalenza terapeutica" – da distinguere da quella di farmaco generico o equivalente di cui all'art. 1 bis della legge n. 149 del 2005 - è definita da un comunicato della Commissione Unica del Farmaco del 4 giugno 1999 relativo all'elenco delle categorie terapeutiche omogenee (vedilo in GURI n. 155/1999) come "un gruppo di farmaci (principi attivi e relative confezioni farmaceutiche) che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale, hanno in comune il meccanismo di azione e sono caratterizzati da un'efficacia clinica ed un profilo di effetti indesiderati pressoché sovrapponibile, pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive. Si tratta in sostanza di farmaci aventi diversi principi attivi ma un analogo meccanismo di azione e, quindi, "sovrapponibili sia quanto all'efficacia terapeutica che quanto agli effetti indesiderati" (Cons. Stato, 7691 del 9 dicembre 2009).

3.1. Analogamente il rapporto di conversione tra i tre farmaci messi a gara nel lotto 279 è frutto di una valutazione del gruppo tecnico, supportata dalla letteratura scientifica indicata, espressione di discrezionalità tecnica, come confermato dal verbale del gruppo tecnico del 21/10/2011, che non appare né illogica né immotivata.

Conseguentemente, nel caso in esame, è legittimo contemplare i tre farmaci in un unico lotto della gara.

4. Va altresì respinta la terza censura dedotta con la quale si contesta la percentuale del 60% posta a base di gara nonché il restante 40% riservata all'acquisto diretto per le patologie per le quali non vi è un'indicazione terapeutica di equivalenza nonché per assicurare la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento e ciò proprio al fine di tutelare il diritto alla salute del paziente e la libertà prescizionale del medico.

È evidente che la percentuale di riferimento, in relazione ai puntuali criteri di equivalenza terapeutica, non è determinabile "a priori" con assoluta precisione bensì soltanto ex post con certezza, tuttavia le valutazioni di stima effettuate, sotto il profilo tecnico dal gruppo istruttorio appositamente costituito, non appaiono illogiche in quanto fondate sulla quota complessiva della casistica dei pazienti, fermo restando che, comunque, andrà assicurata la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento e ciò proprio al fine di tutelare il diritto alla salute del paziente e la libertà prescizionale del medico"

Tali considerazioni sono sufficienti per respingere il primo motivo di ricorso.

Relativamente al secondo motivo di ricorso, la ricorrente si duole del fatto che l'equivalenza tra i tre farmaci doveva essere dichiarata da AIFA ai sensi dell'art. 15, comma 11 ter, D.L. 95/2012.

La norma in questione, però, trova applicazione quando i farmaci presentino differenti principi attivi, circostanza che non si verifica nel caso di specie.

Esaminando il parere della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA inviato al TAR Puglia, emergono le differenze circa le possibili utilizzazioni di due farmaci (BOTOX® e XEOMIN®) in relazione alle indicazioni terapeutiche, ma risulta chiaro che ci troviamo di fronte al medesimo principio attivo.

Le indicazioni terapeutiche di un farmaco vengono proposte dalla ditta che chiede la registrazione del farmaco e non possono esservi autorizzazioni che contengano diverse o ulteriori indicazioni terapeutiche, come previsto dall'art. 8 D.lgs. 219/2006.

La legge 648/1996 consente all'AIFA di autorizzare l'uso di un determinato farmaco per indicazioni terapeutiche diverse da quelle contenute nella richiesta di autorizzazione all'introduzione in commercio, quando vi sia un uso consolidato del farmaco per tali indicazioni e vi siano evidenze scientifiche circa la sua efficacia e sicurezza d'uso.

In base alla citata legge per le tossine botuliniche di tipo A vi sono una serie di indicazioni terapeutiche che sono estese a qualsiasi farmaco che contenga quel principio attivo (vedasi in proposito il doc. 10 della resistente).

In altri casi è opportuno garantire ad un paziente che ha dimostrato di reagire positivamente ad un particolare tipo di farmaco di non cambiare la prescrizione anche per garantire la libertà del medico nella scelta del farmaco più opportuno e garantire una continuità terapeutica.

Orbene l'amministrazione non ha posto in gara l'intero fabbisogno ma solo il 60% di esso proprio per avere la possibilità di acquistare un farmaco diverso da quello risultato vincitore laddove ciò sia necessario per esigenze di continuità terapeutica o per curare ulteriori patologie per le quali non fosse somministrabile il farmaco prodotto dalla ditta aggiudicataria.

Trattandosi di una questione complessa che in un contenzioso analogo ha richiesto un parere da parte dell'AIFA, appare giustificata la compensazione delle spese di giudizio.

P.Q.M.

Il Tribunale Amministrativo Regionale per l'Emilia-Romagna, Sezione Prima, definitivamente pronunciando sul ricorso, come in epigrafe proposto, lo rigetta.

Spese compensate.

Ordina che la presente sentenza sia eseguita dall'autorità amministrativa.

Così deciso in Bologna nella camera di consiglio del giorno 4 giugno 2015 con l'intervento dei magistrati:

Michele Perrelli, Presidente

Alberto Pasi, Consigliere

Ugo De Carlo, Primo Referendario, Estensore

L'ESTENSORE IL PRESIDENTE

DEPOSITATA IN SEGRETERIA

Il 18/06/2015

IL SEGRETARIO

(Art. 89, co. 3, cod. proc. amm.)

5. Bibliografia

- ¹ Rete italiana tossina botulinica. Sitoweb: <https://www.neurotossinabotulinica.it/la-tossina-botulinica-informazioni-per-il-medico/> [Accesso del 12/3/2024]
- ² Quotidiano sanità. Botulino, un pericolo non solo alimentare. I rischi, le principali vie di trasmissione e le strategie per la prevenzione dell'Oms. 25 gennaio 2018. Sitoweb: «https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=58306#:~:text=Il%20botulismo%20della%20ferita%20%C3%A8,a%20%20settimane%20per%20comparire.» [Accesso del 12/3/2024].
- ³ Bush LM e Vazquez-Pertejo MT. Botulismo infantile. Manuale MSD, 2023. Sitoweb: <https://www.msdnuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/batteri-anaerobi/botulismo-infantile> [Accesso del 12/3/2024].
- ⁴ Mitchell F. Brin and Rami Burstein. Botox (onabotulinumtoxinA) mechanism of action. doi: 10.1097/MD.00000000000032372. Epub 2023 Jul 1. Sitoweb: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10374191/>
- ⁵ Caputi Achille Patrizio e Rossi Francesco. Position paper Società italiana di farmacologia (SIF) su TOSSINA BOTULINICA 2013. Sitoweb: https://sif2022-production.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file_it/1706/sif_position_paper_tox_botulinica_mar13.pdf [Accesso del 12/3/2024].
- ⁶ AIFA. Riassunto caratteristiche del prodotto Vistabex. Sitoweb: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000526_036103_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. [Accesso del 12/3/2024].
- ⁷ Carli L. Studio degli effetti indotti dalle tossine botuliniche a livello di muscolo scheletrico. 2009. IRIS. Catalogo Ricerca UNIPD. 08 TESI DI DOTTORATO. 08.01 - Tesi di Dottorato UNIPD (Deposito Legale). Sitoweb: https://www.research.unipd.it/handle/11577/3426408?1/Carli_Luca_Tesi_Dottorato.pdf [Accesso del 12/3/2024].
- ⁸ Brown M, et al. Comparative evaluation of the potency and antigenicity of two distinct BoNT/A-derived formulations. J Neural Transm 2013; 120: 291-8.
- ⁹ D. F. L. Luce, <https://francescaliraluca.it/tossina-botulinica/> [Online].
- ¹⁰ A. S.r.l., «Codifa,» [Online]. Available: <https://www.codifa.it/farmaci/b/botox-polvere-tossina-botulinica-a-miorilassanti.>
- ¹¹ D. M. S. e. D. G. Matthew A. Brodsky, «Diffusion of Botulinum Toxins,» PubMed, 2012. Sitoweb: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570036/#:~:text=Diffusion%20of%20BoNT%20beyond%20the,muscles%20or%20be%20spread%20hematogenously.>
- ¹² Anthony Ward, Graeme Roberts, Juliet Warner e Samantha Gillard. Cost-effectiveness of botulinum toxin type A in the treatment of post-stroke spasticity. J Rehabil Med. 2005 Jul;37(4):252-7. doi: 10.1080/16501970510027312. Sitoweb: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16024483/> [accesso del 13/3/24]
- ¹³ Wallesch C-W, Maes E, Lecomte P, Bartels C. Cost-effectiveness of botulinum toxin type A injection in patients with spasticity following stroke: a German perspective. Eur J Neurol 1997; 54 (2 Suppl): S53– S57.
- ¹⁴ Radensky PW, Archer JW, Dournaux SF, O'Brien CF. The estimated cost of managing focal spasticity: a physician practice patterns survey. Neurorehabil Neural Repair 2001; 15: 57–68.
- ¹⁵ Francesco Scaglione. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. Toxins (Basel). 2016 Mar 4;8(3):65. doi: 10.3390/toxins8030065. Sitoweb: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810210/>
- ¹⁶ Giorgio Sandrini, A Baricich, C Cisari, Stefano Paolucci, Nicola Smania, A Picelli Management of spasticity with onabotulinumtoxinA: practical guidance based on the italian real-life post-stroke spasticity survey. Funct Neurol. 2018 Jan/Mar;33(1):37-43. doi: 10.11138/fneur/2018.33.1.037. Sitoweb: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29633695/>

- ¹⁷ Jörg Wissel, Aubrey Manack and Michael Brainin. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* . 2013 Jan 15;80(3 Suppl 2): S13-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182762448. Sitoweb: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319481/>
- ¹⁸ Sheng Li and Gerard E Francisco. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Front Hum Neurosci* . 2015 Apr 10;9:192. doi: 10.3389/fnhum.2015.00192. Sitoweb: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392691/>
- ¹⁹ Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010 Sep;46(3):401-10. Sitoweb: <https://www.minervamedica.it/it/riviste/europa-medicophysica/articolo.php?cod=R33Y2010N03A0401>
- ²⁰ Simpson D. et al Guideline Neurology. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2016 May 10;86(19):1818-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560. Epub 2016 Apr 18 Sitoweb: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862245/>
- ²¹ Regione Emilia-Romagna. Documento PTR n. 187 La profilassi dell'emicrania cronica con la tossina botulinica di tipo A (Onabotulinumtoxin A) Estratto dal Documento PTR n. 187 relativo a Tossina botulinica (tipo A e B). Sitoweb: <https://bur.regione.emilia-romagna.it/bur/area-bollettini/bollettini-pubblicati/2013/n.-372-del-12.12.2013.2013-12-11.0512037846/organizzazione-dellassistenza-integrata-al-paziente-con-cefalea-percorso-cefalea-approvazione-linee-guida-per-le-aziende-sanitarie-della-regione-emilia-romagna/all-2.pdf>
- ²² Regione Emilia-Romagna. DETERMINAZIONE n° 5803 del 12/04/2016. Sitoweb: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/atti-regionali-e-documenti-ptr/determina-5803-2016>
- ²³ Esquenazi A et al. Healthcare resource utilization and costs among patients with post-stroke spasticity before and after spasticity management including onabotulinumtoxin. *J Rehabil Med*. 2023 Oct 30;55:jrm11626. doi: 10.2340/jrm.v55.11626. Sitoweb: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37902443/>
- ²⁴ Rosales RL et al. Early AbobotulinumtoxinA (Dysport®) in Post-Stroke Adult Upper Limb Spasticity: ONTIME Pilot Study. *Toxins (Basel)*. 2018 Jun 21;10(7):253. doi: 10.3390/toxins10070253. Sitoweb: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6070912/>
- ²⁵ Maysa Al-nisr Noemi Alguacil. Real Life Experience with Individualized Doses of IncobotulinumtoxinA in Patients with Severe Spasticity Due to Acquired Brain Injury. January 2022 *Medical Research Archives* 10(12). DOI: 10.18103/mra.v10i12.3342 Sitoweb: https://www.researchgate.net/publication/366819971_Real_Life_Experience_with_Individualized_Doses_of_IncobotulinumtoxinA_in_Patients_with_Severe_Spasticity_Due_to_Acquired_Brain_Injury