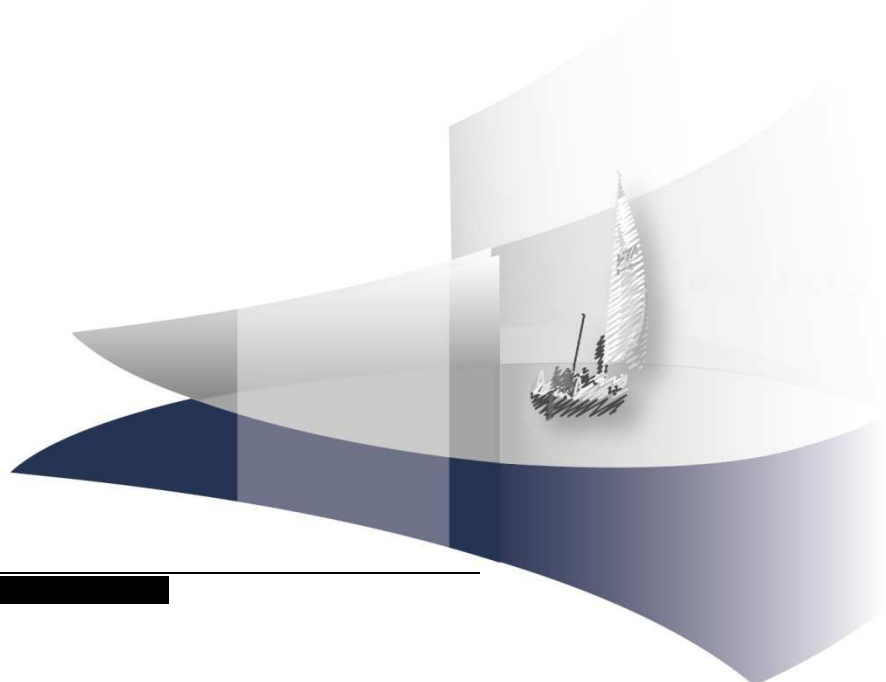


ANALIZA KLINICZNA

TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A (DYSPO[®]) W LECZENIU SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ PO UDARZE MÓZGU U DOROSŁYCH

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.\

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Ipsen Poland Sp. z o.o.

Al. Jana Pawła II 29

00-867 Warszawa

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	14
1.1. Cel.....	14
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	14
2. Problem zdrowotny	16
2.1. Definicja	16
2.2. Epidemiologia.....	17
2.2.1. Epidemiologia udarów mózgu	17
2.2.2. Epidemiologia spastyczności	19
2.3. Etiologia i patogeneza.....	20
2.3.1. Etiologia i czynniki ryzyka.....	20
2.3.2. Patogeneza	21
2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia nasilenia spastyczności	22
2.4.1. Rozpoznanie	22
2.4.2. Metody oceny nasilenia spastyczności	23
2.5. Objawy i obraz kliniczny.....	26
2.6. Metody leczenia spastyczności.....	28
2.6.1. Rehabilitacja.....	29
2.6.2. Leczenie farmakologiczne.....	30
2.6.3. Leczenie chirurgiczne	35
2.7. Rokowanie i czynniki prognostyczne	36
3. Analiza problemu decyzyjnego	37
3.1. Postępowanie terapeutyczne.....	37
3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej.....	37
3.1.2. Aktualna terapia standardowa w Polsce	40
3.1.3. Podsumowanie.....	40
3.2. Finansowanie terapii	43
3.2.1. Rekomendacje finansowe agencji HTA.....	43
3.2.2. Sposoby finansowania preparatów toksyny botulinowej w Polsce i zagranicą.....	45
3.2.3. Projekt Programu Lekowego	45
3.2.4. Koszty terapii.....	46
3.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	47
3.4. Definiowanie problemu decyzyjnego	51

3.4.1.	Populacja docelowa	51
3.4.2.	Interwencja.....	51
3.4.3.	Komparatory.....	51
3.4.4.	Punkty końcowe	51
4.	Charakterystyka interwencji i komparatorów.....	53
4.1.	Dysport®	53
4.2.	54
4.3.	Alkohol etylowy/fenol	56
5.	Metodyka analizy klinicznej.....	57
5.1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	57
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	57
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy	57
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	59
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	59
5.3.1.	Strategia wyszukiwania	60
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	61
5.3.3.	Selekcja badań klinicznych	61
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	62
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	62
5.5.	Analiza statystyczna wyników.....	63
5.6.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	63
5.7.	Ocena siły dowodów naukowych.....	64
6.	Wyszukiwanie badań klinicznych	65
6.1.	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	65
6.2.	Charakterystyka badań klinicznych.....	68
6.2.1.	Dysport® vs BSC	68
6.2.2.s BSC	73
6.3.	Ocena homogeniczności badań klinicznych	76
6.3.1.	Metodyka.....	77
6.3.2.	Populacja	79
6.3.3.	Interwencja.....	82
6.3.4.	Komparatory.....	83
6.3.5.	Punkty końcowe	84
6.3.6.	Podsumowanie.....	85
7.	Wyniki analizy klinicznej dla preparatu Dysport®	87

7.1.	Napięcie mięśniowe	87
7.2.	Zakres ruchu aktywnego i biernego	91
7.3.	Ogólne funkcjonowanie pacjentów	94
7.3.1.	Funkcjonalność zadaniowa i stopień niesprawności	94
7.3.2.	Odczuwanie bólu.....	99
7.3.3.	Jakość życia.....	99
7.4.	Subiektywna globalna ocena skuteczności terapii.....	101
7.5.	Bezpieczeństwo	101
7.6.	Podsumowanie.....	102
8.	Wyniki analizy klinicznej dla ██████████	105
8.1.	Napięcie mięśniowe	105
8.2.	Zakres ruchu aktywnego i biernego	108
8.3.	Funkcjonowanie ogólne pacjentów	110
8.3.1.	Funkcjonalność zadaniowa i stopień niesprawności	110
8.3.2.	Odczuwanie bólu.....	112
8.3.3.	Jakość życia.....	112
8.4.	Subiektywna ocena skuteczności terapii	114
8.5.	Bezpieczeństwo	114
8.6.	Podsumowanie.....	116
9.	Wyniki porównania preparatów Dysport® i ██████████	118
10.	Skuteczność terapii po kolejnych podaniach leku	122
11.	Efektywność rzeczywista preparatu Dysport®	124
12.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	127
12.1.	Alerty bezpieczeństwa	127
12.2.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	128
13.	Wyniki opracowań wtórnych.....	129
14.	Wnioski końcowe	133
15.	Ograniczenia	135
16.	Dyskusja.....	136
17.	Bibliografia.....	141
18.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na wymogi Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	147
19.	Analiza zgodności badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej z kryteriami włączenia do Programu Lekowego	148

20. Spis tabel.....	149
21. Spis rysunków	151

INDEKS SKRÓTÓW

AAN	Amerykańska Akademia Neurologiczna (<i>American Academy of Neurology</i>)
AE	Działanie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASH	Skala do oceny napięcia mięśniowego (<i>Ashworth Scale</i>)
bd	Brak danych
Bp	Bezpieczeństwo
BTX-A	Toksyna botulinowa typu A (<i>Botulinum toxin type A</i>)
BTX-B	Toksyna botulinowa typu B (<i>Botulinum toxin type B</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CSN	Kanadyjska organizacja ds. Udaru Mózgu (<i>Canadian Stroke Network</i>)
DAS28	Wskaźnik Aktywności Choroby (<i>Disease Activity Score</i>)
EMG	Elektromiografia (<i>Electromyography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
ESO	Europejska organizacja ds. Udaru Mózgu (<i>European Stroke Organisation</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)

FIM	Skala do oceny sprawności funkcjonalnej (<i>Functional Independence Measure</i>)
GABA	Kwas γ -aminomasłowy (<i>Gamma-aminobutyric acid</i>)
GAS	Skala do oceny realizacji celów terapii (<i>Goal Attainment Scale</i>)
GASS	Skala do oceny stanu zdrowia pacjenta ze spastycznością (<i>Global Assessment of Spasticity Scale</i>)
GMFM	Skala do oceny sprawności funkcjonalnej (<i>Gross Motor Functional Measure</i>)
G / GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
MAS	Skala do oceny napięcia mięśniowego (<i>Modified Ashworth Scale</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MRC	Skala stosowana w ocenie funkcjonowania układu mięśniowego (<i>Medical Research Council Scale</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny, lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (1/ARR) (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized clinical trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
NSCG	Grupa ekspertów ds. Terapii Toksyną Botulinową (<i>Neurotoxin Spasticity Consensus Group</i>)
NSF	Australijska fundacja ds. Udaru Mózgu (<i>National Stroke Foundation</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PLC	Placebo
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RCP	Królewskie Kolegium Lekarskie (<i>Royal College of Physicians</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SBU	Szwedzka Agencja HTA
SIGN	Międzyuczelniany Szkocki Zbiór Wytucznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SFNZ	Nowozelandzka Fundacja ds. Udaru (<i>Stroke Foundation of New Zealand</i>)
Sk	Skuteczność
TGA	Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (<i>Therapeutic Goods Administration</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

VAS Wizualna skala analogowa
(*Visual Analogue Scale*)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

Cele

Celem analizy klinicznej była **ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport®** (toksyna botulinowa typu A), stosowanego **w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu**, i porównanie jego efektywności klinicznej względem najlepszej terapii standardowej (BSC – *Best Supportive Care*) oraz aktywnych komparatorów (████████ alkohol etylowy, fenol).

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących preparat Dysport® z wybranymi komparatorami, lub prac zestawiających poszczególne opcje ze sobą lub ze wspólną grupą referencyjną (BSC). Poszukiwano randomizowanych prób klinicznych (RCT).

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 9 621 publikacji (w tym powtarzające się tytuły), na podstawie których do dalszej analizy zakwalifikowano 139 pozycji. ██████████

████████████████████ Nie odnaleziono żadnych badań randomizowanych dla alkoholu etylowego i fenolu. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach, z wyjątkiem dwóch prac, uczestniczyli pacjenci, u których nasilenie spastyczności, mierzone skalą MAS, wynosiło ≥ 2 .

Odnalezione badania RCT w większości przeprowadzone były w schemacie grup równoległych, z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Większość cechowała się bardzo dobrą lub dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Jadad (4 lub 5 pkt na 5 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji był brak podwójnego zaślepienia i/lub brak pełnej informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania. ██████████

Skuteczność kliniczna

Wyniki dla porównania preparatu Dysport® względem BSC, po 1 podaniu leku

Analiza kliniczna, przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że **preparat Dysport® dodany do BSC, przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych**. Stosowanie preparatu Dysport® prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej:

- **wzrostem prawdopodobieństwa dowolnej redukcji MAS** w kończynie górnej ogółem, po 4 tyg. od infuzji preparatu w dawce 500–1000 U (RR = 1,25 [1,01; 1,56])
- **wzrostem prawdopodobieństwa znacznej redukcji MAS** w kończynie górnej ogółem, po 4 tyg. od infuzji preparatu w dawce 500–1000 U (RR = 3,51 [1,21; 10,20])

- **redukcją średniego napięcia mięśniowego wg skali MAS:**
 - w palcach – po 4 tyg. od iniekcji ($p < 0,001$) i łokciu – po zastosowaniu dawki 1000 U ($p < 0,002$)
 - w palcach (MD = -7,13 [-12,51; -1,75]) oraz nadgarstku (MD = -11,32 [-16,14; -6,51]) – po 12–16 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500–1000 U
 - w łokciu – po 12–16 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500 U (MD = -13,00 [-21,19; -4,81])
- **wzrostem zakresu ruchu:**
 - aktywnego w palcach – po 4 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 1000 U (RR = 1,72 [1,08; 2,72]),
 - biernego w nadgarstku po 4 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500–1000 U (MD_{500–1000U} = 9,09 [0,06; 18,13]).

Istotną statystycznie przewagę preparatu Dysport® nad BSC obserwowano także w zakresie **redukcji bólu, poprawy funkcjonalności ogólnej oraz zadaniowej**. Znamiennej statystycznie **poprawie uległa także jakość życia** w wybranych domenach, uwzględniających: komunikację, codzienne czynności, ból oraz dyskomfort czy funkcjonowanie ogólne.

Wyniki dla porównania [REDAKTOWANE] względem BSC, po 1 podaniu leku

Analiza kliniczna przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że [REDAKTOWANE] **dodany do BSC, przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych**. Stosowanie [REDAKTOWANE] prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej:

- **redukcją napięcia mięśniowego:**
 - w nadgarstku (MD = -0,67 [-1,09; -0,25]) oraz łokciu (MD = -0,57 [-0,96; -0,18]) – po 4 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 75–300 U
 - w palcach (MD = -0,66 [-0,95; -0,37]) oraz nadgarstku (MD = -0,74 [-1,00; -0,47]) – po 12–16 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 200–240 U.

Istotną statystycznie przewagę [REDAKTOWANE] nad BSC obserwowano także w zakresie **funkcjonalności zadaniowej oraz poprawy jakości życia** w domenie dotyczącej funkcjonowania społecznego. Analiza zebranych danych wykazała także brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy [REDAKTOWANE] a BSC w odniesieniu do zakresu ruchu aktywnego i biernego, odczuwania bólu oraz funkcjonowania ogólnego.

Porównanie pośrednie preparatu Dysport® [REDAKTOWANE] po 1 podaniu

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Skuteczność terapii po kolejnych podaniach

Dane na temat skuteczności kolejnych podań preparatu Dysport® i [REDAKTOWANE] pochodziły z 3 badań RCT. Porównawcza ocena efektów terapeutycznych obu preparatów była możliwa jedynie dla redukcji napięcia

mięśniowego mierzonego skalą MAS po drugim podaniu toksyny. [REDACTED]

Bezpieczeństwo kliniczne

Wyniki **analizy bezpieczeństwa** wykazały, że stosowanie [REDACTED] w porównaniu z BSC nie zwiększa ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, w tym także: ciężkiego, poważnego oraz prowadzącego do utraty z badania. [REDACTED]

Analiza efektywności rzeczywistej

Ocenę efektywności rzeczywistej preparatu Dysport® przeprowadzono na podstawie nierandomizowanej, prospektywnej próby klinicznej, uwzględniającej 51 pacjentów. Analiza danych wykazała, że we wszystkich 3 cyklach terapii (1 cykl odpowiada 1 podaniu preparatu) znamiennej statystycznie redukcji ulegało napięcie mięśniowe, ogólny stopień niepełnosprawności (skala PDS), ogólny stopień niepełnosprawności stanowiącej obciążenie dla opiekuna (skala CBS), a także dolegliwości bólowe. Korzyści terapeutyczne z zastosowania preparatu Dysport® obserwowano także w odniesieniu do wzrostu zakresu ruchu aktywnego i biernego, mierzonego w obrębie kończyny górnej. Jednocześnie wyniki odnalezionego badania potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa preparatu Dysport®, opisywany w badaniach eksperymentalnych.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona na podstawie alertów i ostrzeżeń wydanych przez wybrane agencje zajmujące się monitorowaniem bezpieczeństwa leków, wskazała na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej poza miejsce podania, co może skutkować wzrostem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak: osłabienie mięśni, problemy z przełykaniem (dysfagia), zachłyśnięcie lub niewydolność oddechowa.

Wnioski końcowe

[REDACTED]

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej była **ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport®** (toksyna botulinowa typu A), stosowanego **w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu**, i porównanie jego efektywności klinicznej względem najlepszej terapii standardowej (BSC – *Best Supportive Care*) oraz aktywnych komparatorów [██████████] alkohol etylowy, fenol).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia	
Populacja	Dorośli pacjenci z poudarową (udar/udary mózgu niedokrwienny lub krwotoczny) spastycznością kończyny górnej o stopniu nasilenia umiarkowanym lub wyższym, wyrażoną oceną napięcia mięśniowego w skali MAS ≥ 2 w przynajmniej jednej grupie mięśniowej	
Interwencja	Dysport® (Toksyna botulinowa typu A, BTX-A)	
Komparatory	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Zgodne ze standardową w Polsce praktyką</u> <ol style="list-style-type: none"> a. BSC (<i>Best Supportive Care</i>): najlepsza terapia podtrzymująca (rehabilitacja z lub bez doustnych środków antyspastycznych) 2. <u>Aktywne terapie wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej*</u> <ol style="list-style-type: none"> b. Alkohol etylowy (podanie miejscowe) c. Fenol (podanie miejscowe) <p style="text-align: center;"><i>*W Polsce aktualnie żadna terapia aktywna nie jest finansowana ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu</i></p>	
Punkty końcowe	Skuteczność	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS lub ASH 2. Zakres ruchu aktywnego (AROM) lub biernego (PROM) 3. Ocena funkcjonalności/sprawności ogólnej i zadaniowej 4. Ocena bólu w spoczynku i w trakcie wykonywania ruchu 5. Subiektywna ocena skuteczności terapii wg pacjenta i/lub opiekuna 6. Jakość życia
	Bezpieczeństwo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Działania niepożądane ogółem 2. Szczegółowe działania niepożądane

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Spastyczność to zaburzenie funkcji ruchowych, będące następstwem uszkodzenia układu nerwowego. [3] Do niedawna w literaturze medycznej obowiązywała definicja opracowana przez Lance'a w 1980 r., mówiąca że spastyczność: „to zaburzenie ruchowe charakteryzujące się wzmożeniem tonicznych odruchów na rozciąganie (napięcia mięśniowego) w zależności od szybkości rozciągania, co wynika z odhamowania odruchu rozciągowego jako składowej uszkodzenia motoneuronów na wyższym poziomie”. [4–6] Definicja ta była jednak zbyt ogólna i opisywała raczej zespół uszkodzenia górnego motoneuronu, niż samą spastyczność, która wg Barnesesa jest jedynie jego elementem (Tabela 2). Uaktualnioną definicję tego schorzenia zaproponowali Pandyan i wsp., zgodnie z którą spastyczność to: „**zaburzenie czuciowo-ruchowe, powstałe na skutek uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, objawiające się mimowolną, okresową lub stałą aktywnością mięśni**” [6, 7] Cechą charakterystyczną spastyczności jest stopniowy wzrost napięcia mięśnia w zajętej kończynie, zależny od szybkości jego rozciągania, ustępujący gwałtownie w czasie biernego rozciągania (tzw. objaw scyzorykowy). [4] Ze względu na nasilenie choroby wyróżnia się 2 formy spastyczności:

- **zogniskowaną** (jedno- lub wieloogniskową) – ograniczoną do niewielkiej części ciała, np. dłoni lub kończyny górnej,
- **uogólnioną** – obejmującą większy obszar ciała. [8]

Tabela 2.
Objawy zespołu uszkodzenia górnego motoneuronu wg Barnesesa 2001 [4, 9]

Zespół uszkodzenia górnego motoneuronu	
OBJAWY UJEMNE	OBJAWY DODATNIE
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Osłabienie mięśni ✓ Utrata sprawności (zręczności) ✓ Męczliwość 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nasilenie odruchów ścięgniastych ✓ Klonusy ✓ Odruch Babińskiego (pozytywny) ✓ Spastyczność ✓ Skurcz zginaczy ✓ Skurcz prostowników ✓ Odruch masowy ✓ Dyssynergia skurczów mięśni podczas ruchu ✓ Reakcje stowarzyszone i spastyczna dystonia

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Epidemiologia udarów mózgu

Zapadalność na udar mózgu

Udar mózgu jest obecnie jedną z najczęstszych przyczyn zgonu oraz inwalidztwa. Zgodnie z danymi WHO każdego roku ok. 15 mln ludzi na świecie doświadcza udaru mózgu, 5 mln osób umiera w jego następstwie, a kolejne 5 mln pozostaje trwale niepełnosprawnymi. [10] Średni czas przeżycia po udarze waha się od 2–3 lat w krajach Afryki czy południowo-wschodniej Azji, do 6–8 lat w Stanach Zjednoczonych. [11] Zdecydowaną większość stanowią udary niedokrwienne (87-89%), podczas gdy udary krwotoczne raportowane są z częstością 9–10%, a podpajęczynówkowe – ok. 2–3%. [12, 13]

Wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych wskazują na istotne zmiany wskaźników zapadalności udaru mózgu w czasie oraz na znaczne różnice w zapadalności w różnych regionach świata. [14, 15] W ciągu ostatnich 4 dekad zaobserwowano spadek zapadalności na udar mózgu o ok. 42% w państwach o wysokim/przeciętnym poziomie dochodu na mieszkańca oraz wzrost o ponad 100% w państwach o niskim oraz średnim poziomie dochodu na mieszkańca. [15] Prawdopodobną przyczyną spadku zapadalności na udar mózgu w państwach o wysokim dochodzie na mieszkańca jest poprawa świadomości społecznej, dotyczącej czynników ryzyka udaru, oraz mającą z tym bezpośredni związek – większą skutecznością prewencji pierwotnej udaru. Ponad dwukrotny wzrost zapadalności na udar w państwach o niskim oraz średnim poziomie dochodu na mieszkańca tłumaczony jest wzrostem rozpowszechnienia czynników ryzyka udaru mózgu oraz zwiększeniem wykrywalności udaru mózgu poprzez dostęp do bardziej skutecznych metod diagnostycznych. [15]

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu rośnie wraz z wiekiem, ulegając podwojeniu w każdej kolejnej dekadzie po 55. roku życia. Według danych amerykańskich roczny wskaźnik zapadalności na udar wynosi od 30 do 120 na 100 tys. osób w wieku 35–44 lat oraz od 670 do 970 na 100 tys. osób w wieku 65–74 lat. Udary mózgu występują również u dzieci, jednak zapadalność jest znacznie niższa niż w przypadku dorosłych (1-2,5 na 100 tys. osób). [16] Ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest znacznie wyższe u osób, u których zdarzenie to wystąpiło w przeszłości. Ponowne udary stanowią 20–25% wszystkich udarów mózgu. [13, 17–19]

Pomimo obserwowanego w państwach rozwiniętych spadku wskaźnika zapadalności udaru mózgu w poszczególnych grupach wiekowych, ze względu na postępujące starzenie się społeczeństw poszczególnych państw, całkowita liczba występujących udarów ulega zwiększeniu. [10] Według prognoz WHO liczba udarów w okresie między 2000 a 2025 r. w państwach Unii Europejskiej może wzrosnąć o około 35%. [20]

Zapadalność na udar mózgu w Polsce

Dane raportowane w publikacjach przedstawiających wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce wskazują, że **współczynnik zapadalności na udar mózgu wynosi od 90 do 152 na 100 000 osób wśród kobiet, oraz od 171 do 218 na 100 000 osób wśród mężczyzn**. Obserwowana rozpiętość wyników uzyskiwanych w poszczególnych badaniach spowodowana jest różnicami w zakresie metodyki przeprowadzania badań oraz okresów, w jakich badania były przeprowadzane (Tabela 3).

Tabela 3.
Współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce

Badanie/rejestr	Okres badania	Liczebność populacji ogólnej	Współczynnik zapadalności (na 100 000 osób)	
			Mężczyźni	Kobiety
Badanie Pol-Monica (Sarti 2003 [21]) ^a	1984-1987	201 541 ^b	171	90
	1991-1994		171	93
Krakowski Rejestr Udarowy (Słowik 2007 [18])	1999/2000	589 820	218	152
Rejestr chorych leczonych w Zabrze (Wawrzyńczyk 2011 [19])	2005-2006	191 247	211	130

a) Populacja badania ograniczona do pacjentów poniżej 65. r.ż.;

b) Średnia liczebność populacji ogólnej przez cały okres badania (1984-1994).

Niemniej autorzy publikacji odnoszących się do zagadnienia epidemiologii udaru mózgu w Polsce wskazują, że aktualnie roczna liczba udarów mózgu w Polsce wynosi 60–70 tys. (zapadalność na poziomie 156–182/100 tys. osób). [12, 18, 19, 22–26] W okresie do 2025 r. przewidywany jest wzrost liczby nowych zachorowań na udar mózgu do poziomu 83–97 tys. rocznie (zapadalność na poziomie 216–252/100 tys. osób). [22]

Innym potencjalnym źródłem informacji o liczbie udarów występujących w Polsce w ciągu roku są statystyki JGP prezentowane na stronach internetowych NFZ. [27] Jednocześnie informacje te należy uznać za najbardziej wiarygodne ze względu na fakt, iż w chwili obecnej stanowią najbardziej aktualne źródło danych obejmujące obszar całego kraju. Raportowane dane dotyczące liczby hospitalizacji dla poszczególnych grup JGP związanych z udarem (A48–A51) wskazują, że liczba udarów w latach 2009, 2010 i 2011 wyniosła odpowiednio ok. 90 tys., 88 tys. i 87 tys. (zapadalność na poziomie 226–234/100 tys. osób). Wyniki takie uzyskane zostały przy założeniu, że po wykluczeniu hospitalizacji planowych, każdemu przypadkowi udaru odpowiada jedna hospitalizacja.

Śmiertelność związana z udarem mózgu w Polsce

Dane dotyczące śmiertelności wśród pacjentów po przebytych udarach mózgu przedstawiono w kilku publikacjach opisujących wyniki polskich badań epidemiologicznych. Zestawienie danych ze wspomnianych publikacji przedstawiono w tabeli poniżej. Wynika z nich, że ryzyko zgonu w okresie ok. miesiąca po przebytych udarach mózgu wynosi od 15,2% do 18,6%, a w okresie 3 mies. po udarze

od 25,2% do 28,1%, natomiast w ciągu pierwszego roku po przebytych udarach częstość raportowanych zgonów waha się w przedziale od 32,9% do 39,7% (Tabela 4).

Tabela 4.
Śmiertelność związana z udarem mózgu w Polsce

Badanie/rejestr	Okres badania	Liczba pacjentów po udarze	Śmiertelność		
			28/30-dniowa	90-dniowa	Roczna
Krakowski Rejestr Udarowy (Słowik 2007 [18])	1999/2000	1 096	17,8%	28,1%	39,7%
Rejestr chorych leczonych w Zabrze (Wawrzyńczyk 2011 [19])	2005–2006	731	18,3%	bd	bd
Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu (Niewada 2006 [28] ^a)	2001–2002	8 736	15,2% ^a	bd	bd
	2007–2008	bd	18,6%	25,2%	32,9%

a) Dane z lat 2007–2008 uzyskane bezpośrednio od autorów rejestru. [29]

2.2.2. Epidemiologia spastyczności

Nie odnaleziono badań, w których oceniana byłaby częstość występowania spastyczności kończyny górnej czy też spastyczności ogółem w populacji pacjentów po udarze mózgu w Polsce. Badania przeprowadzone na populacjach zagranicznych wskazują, że spastyczność rozwija się u 18–43% pacjentów po udarze. [17, 30–36] Zakres czasu od wystąpienia udaru, dla którego oceniana była częstość występowania spastyczności w uwzględnionych badaniach, wynosił od 1 do 12 mies. Czas od wystąpienia udaru jest potencjalną przyczyną różnic uzyskiwanych w poszczególnych badaniach. Z jednej strony dłuższy czas po udarze może wpływać na wzrost odsetka osób, u których rozwinęła się spastyczność, z kolei na skutek prowadzenia skutecznej terapii spastyczności, wraz z upływem czasu, częstość jej występowania mogłaby ulegać zmniejszeniu. Skrajne wartości, tj. częstość występowania spastyczności na poziomie 18% i 43%, uzyskane zostały dla okresów odpowiednio 12 i 6 mies. po udarze. [30, 33]

Szacowana częstość występowania spastyczności kończyny górnej wśród pacjentów po udarze wynosi od 17% do 36%. [30, 31, 33–35] Wyniki badań, w których oceniano jednocześnie częstość występowania spastyczności ogółem oraz spastyczności kończyny górnej wskazują natomiast, że spastyczność kończyny górnej stanowi ok. 83–96% wszystkich przypadków spastyczności po udarze. [30, 31, 33–36] Spastyczność kończyny górnej o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt w skali MAS rozwija się z kolei u 5–23% pacjentów po udarze (28–64% pacjentów ze spastycznością kończyny górnej). [31, 34–37]

2.3. Etiologia i patogeneza

2.3.1. Etiologia i czynniki ryzyka

Spastyczność to schorzenie o złożonej etiologii, które może występować w następstwie różnych jednostek oraz zespołów chorobowych. [4] Najczęstszymi przyczynami tego schorzenia są:

- udary mózgu (niedokrwienne i krwotoczne: krwotok śródmózgowy i podpajęczynówkowy),
- mózgowo-porażenie dziecięce,
- urazy czaszkowo-mózgowe i kręgosłupowo-rdzeniowe,
- stwardnienie rozsiane,
- nabyte uszkodzenia rdzenia (naczyniowe, zapalne, guzy),
- uszkodzenie rdzenia kręgowego uwarunkowane genetycznie (np. paraplegie spastyczne),
- choroba neuronu ruchowego,
- anoksja mózgu (np. po reanimacji),
- wirusowe zapalenie mózgu. [4, 5]

Dane na temat czynników związanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia spastyczności po przebytych udarze mózgu nadal nie zostały w pełni poznane. [38] Przeprowadzone w ostatnich latach dwa badania (Leathley 2004, Wissel 2010) pozwoliły na identyfikację kilku z nich. [17, 36, 38] W pracy Leathley 2004, jako czynniki ryzyka rozwoju spastyczności wskazano: niski wskaźnik Barthel (*Barthel Index*) w 7. dniu po udarze mózgu oraz stosunkowo wcześniej występujące osłabienie kończyny górnej lub dolnej. [17] Z kolei czynnikami ryzyka związanymi z wystąpieniem poważnej niepełnosprawności spowodowanej spastycznością były: niski wskaźnik Barthel w 7. dniu po udarze mózgu, zmiany w lewej części ciała oraz nałóg nikotyny obecnie lub w wywiadzie (Tabela 5). [17] W pracy Wissel 2010, jako czynniki ryzyka poważnej spastyczności, wskazano: niski wskaźnik Barthel, niedowład kończyny, zajęcie ≥ 2 stawów, hemispastyczność oraz napięcie mięśniowe (MAS ≥ 2). Nie obserwowano natomiast zależności pomiędzy wystąpieniem poważnej spastyczności a wiekiem, płcią, czy nałogiem nikotynowym (Tabela 5). [36]

Tabela 5.
Czynniki ryzyka wystąpienia spastyczności poudarowej na podstawie badań obserwacyjnych

Objawy	Leathley 2004 [17]	Wissel 2010 [36]
Spastyczność	<ul style="list-style-type: none"> • niski wskaźnik Barthel po udarze • wcześniej występujące osłabienie kończyny górnej lub dolnej 	ND

Objawy	Leathley 2004 [17]	Wissel 2010 [36]
Poważna spastyczność	<ul style="list-style-type: none"> niski wskaźnik Barthel po udarze wcześnie występujące osłabienie kończyny górnej lub dolnej nałóg nikotynowy obecnie lub w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> umiarkowane napięcie mięśniowe (MAS ≥ 2) po udarze mózgu hemispastyczność zajęcie ≥ 2 stawów w okresie 4–12 tyg. po udarze mózgu niedowład kończyny w dowolnym punkcie czasowym po udarze niski wskaźnik Barthel po udarze

2.3.2. Patogeneza

Patomechanizm powstawania spastyczności jest obecnie słabo poznany. [4, 25] Spastyczność jest zjawiskiem skomplikowanym, którego nie da się wytłumaczyć pojedynczymi zaburzeniami. [4] Obecnie za źródło spastyczności uznaje się uszkodzenie na poziomie półkul, pnia mózgu lub rdzenia kręgowego, objawiające się wzrostem napięcia mięśni, patologicznymi zmianami w stawach, a nawet deformacjami kostnymi. [4] Spastyczność rozwija się zwykle w różnym tempie od przebytego udaru, raportowane są przypadki, w których pierwsze symptomy pojawiają się w już ciągu kilku dni od przebytego uszkodzenia, ale może się również rozwijać znacznie wolniej, w ciągu kilku tygodni lub nawet miesięcy. [4]

Regulacja napięcia mięśniowego w prawidłowym stanie fizjologicznym uzależniona jest od ośrodków nadrženiowych oraz ośrodków rdzeniowych (Tabela 6). Za główną przyczynę rozwoju spastyczności uznaje się zaburzenie równowagi pomiędzy dwoma mechanizmami kontrolującymi – pobudzającym i hamującym – interneurony i motoneurony rdzenia kręgowego. Wśród najważniejszych dróg regulujących napięcie mięśniowe, których uszkodzenie powoduje pojawienie się spastyczności, wyróżnia się ośrodki nadrženiowe: hamujące (grzbietowa droga siatkowo-rdzeniowa) oraz pobudzające (brzuszo-przyśrodkowa droga siatkowo-rdzeniowa, przedsiolkowo-rdzeniowa). [39]

Sam mechanizm powstawania spastyczności jest zjawiskiem złożonym, związanym z:

- utratą funkcji hamujących** przez interneurony, czego następstwem jest nadpobudliwość motoneuronów rdzenia – zjawisko to opisywane jest jako utrata kontroli przez ośrodki nadrženiowe;
- nadmierną nadpobudliwością motoneuronów α** , spowodowaną zmianami w strukturze błon komórkowych z powodu „odcięcia” kontroli od górnego neuronu ruchowego;
- powstawaniem licznych zakończeń na powierzchni motoneuronów.** [39]

Długotrwały wzrost napięcia mięśniowego może doprowadzić do zmian w mechanicznych właściwościach mięśni i przyczynić się do rozwoju utrwalonych przykurczów. W następstwie rozwoju spastyczności dochodzi do zeszywnienia i zwłóknienia mięśni. Powikłania te powstają na skutek zmian strukturalnych we włóknach mięśniowych, wynikających ze skracania się włókien mięśniowych i/lub powstawania dodatkowych połączeń między włóknami aktyny i miozyny. Również zmiany

w obrębie tkanki łącznej przyczyniają się do powstawania trwałych przykurczów, niepoddających się terapii.[4, 39]

Warto dodać, iż znaczącą rolę w patogenezie spastyczności odgrywają także neuroprzebieżniki, które uczestniczą w regulacji napięcia mięśniowego, w różnych łukach odruchowych (Tabela 6). Do najważniejszych neuroprzebieżników należą GABA oraz glicyna, które wykazują działanie hamujące w układzie nerwowym. W przebiegu spastyczności ich stężenie jest znacznie obniżone. Obecnie w leczeniu pacjentów ze spastycznością wykorzystywana jest farmakologiczna regulacja stężenia tych neuroprzebieżników np. poprzez zastosowanie doustnych środków antyspastycznych. [4]

Tabela 6.
Ośrodki kontroli regulacji napięcia mięśniowego – drogi i neuroprzebieżniki [4, 6, 39]

	Ośrodki	Neuroprzebieżniki/Neurotransmitery
Nadrzeniowe	Droga piramidowa	Aminokwasy pobudzające (głównie kwas glutaminowy)
	Droga siatkowo-rdzeniowa	Norepinefryna, dopamina, serotonina
	Droga przedsionkowo-rdzeniowa	Aminokwasy pobudzające
	Droga czerwienno-rdzeniowa	Aminokwasy pobudzające
Rdzeniowe	α -motoneurony (zakończenia)	Acetylocholina
	Interneurony hamujące	Glicyna
	Interneurony pobudzające	Aminokwasy pobudzające
	Interneurony hamujące (presynaptyczne aksoaksalne)	GABA
	Drogi polisynaptyczne (wewnątrzrdzeniowe)	Aminokwasy pobudzające, serotonina, substancja P

2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia nasilenia spastyczności

2.4.1. Rozpoznanie

Jedną z najważniejszych metod wykrywania spastyczności u chorych z uszkodzeniem górnego motoneuronu jest badanie fizykalne, które uzupełniane jest przez szereg badań umożliwiających ocenę nasilenia spastyczności. [6] W diagnostyce pacjenta z podejrzeniem spastyczności uwzględnia się takie elementy, jak: wizualna ocena ruchu i chodu pacjenta, badanie palpacyjne zajętej kończyny, ocena zakresu ruchu, ocena głębokich odruchów ścięgniowych, ocena odruchu Babińskiego, ocena występowania klonusów oraz tzw. objawu scyzorykowego oraz spastycznego chwytu. [5] Równie ważnym elementem procesu diagnostycznego jest tzw. diagnostyka różnicowa, która jest ukierunkowana na odróżnienie spastyczności od innych form zaburzeń mięśniowych, takich jak sztywność mięśniowa, obrona mięśniowa (która może towarzyszyć innym chorobom układu ruchu lub występować na skutek zmian zapalnych narządów wewnętrznych) oraz przykurczu mięśni. [4] Najważniejsze różnice pomiędzy spastycznością a sztywnością mięśni, a także pozostałymi formami wzmożonego napięcia mięśniowego, przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 7; Tabela 8).

Tabela 7.
Porównanie objawów klinicznych spastyczności i sztywności mięśni [6]

Obszar	Spastyczność	Sztywność
Rodzaj uszkodzenia	Uszkodzenie górnego motoneuronu	Uszkodzenie układu pozapiramidowego
Napięcie mięśniowe	Wzmoczone tylko przy rozciąganiu mięśnia Zależne od szybkości rozciągania W spoczynku prawidłowe	Wzmoczone, niezależne od szybkości rozciągania mięśnia, także w spoczynku Drżenia spoczynkowe
Opór przy badaniu	Objaw „syczorykowy”	Objaw „koła zębatego”, Objaw „rury łożwianej”
Odruchy głębokie	Wygórowane Rozszerzona strefa wywołania	Niewzmoczone
Objawy piramidowe	m.in. objaw Babińskiego	Ujemne
Postawa ciała	Pozycja Wernickego-Manna, Tetra- lub parapareza Zależnie od typu uszkodzenia	Brak współruchów, Akineza lub bradykineza Propulsja i retropulsja

Tabela 8.
Stany wzmoczonego napięcia mięśniowego [4]

Rodzaj wzmoczonego napięcia mięśniowego	Charakterystyka
Spastyczność	Wzrost napięcia mięśniowego w zajętej kończynie, narastający i nagle ustępujący podczas jej biernego rozciągania (objaw „syczorykowy”). Opór narasta proporcjonalnie do amplitudy i szybkości ruchu
Dystonia	Przetrwale skurcze mięśni, powodujące powtarzalne, powolne ruchy ciała lub części ciała, o charakterze skręcającym, niekiedy utrwalone
Sztywność	Wzmoczone napięcie mięśniowe przez cały czas trwania ruchu, bez objawu „syczorykowego”, określane niekiedy jako sztywność „rury łożwianej”, czasem z objawami skokowego obniżenia napięcia mięśniowego - tzw. objaw koła zębatego
Miotonia	Niekontrolowane, powtarzające się napady wzmoczonego napięcia mięśniowego, z niemożnością rozkurczu mięśnia po ruchu dowolnym. Napięcie zmniejsza się w miarę trwania wysiłku. W badaniu elektromiograficznym – ciąg wyładowań elektrycznych
Przykurcz	Utrwalony stan napięcia mięśniowego, z wtórnymi zmianami w mięśniu (zwłóknienie, zwapnienie), aparacie stawowym; ruchy bierne niemożliwe do wykonania (etap końcowy nieleczzonej spastyczności, ale także tzw. niedowładu wiotkiego, gdy dochodzi do skrócenia ścięgien)

2.4.2. Metody oceny nasilenia spastyczności

Diagnostyka pacjenta z podejrzeniem spastyczności ukierunkowana jest na identyfikację mięśni nadaktywnych oraz określenie wpływu schorzenia na funkcjonowanie pacjenta, mobilność, codzienną aktywność życiową oraz aktywność zawodową. W diagnostyce nasilenia spastyczności stosowanych jest wiele zróżnicowanych metod (Tabela 11), które umownie dzieli się na: kliniczne, biomechaniczne, elektrofizjologiczne oraz inne metody oceny spastyczności.

Metody kliniczne

Kliniczna ocena nasilenia spastyczności najczęściej opiera się na skalach pomiarowych. Narzędzia te wykorzystywane są w celu: określenia oporu podczas wykonywania ruchu biernego, oceny zakresu

ruchu i postawy ciała w spoczynku, a także oceny innych zjawisk towarzyszących spastyczności, np. gwałtownych skurczy. [6]

Do oceny napięcia mięśniowego najczęściej wykorzystywane są **skala Ashwortha (ASH)** oraz **zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS)** (Tabela 9, Tabela 10). Skala Ashwortha to 5-stopniowa skala, która przyjmuje wartości od 0 do 4, gdzie wartość 0 oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego, a wartość 4 maksymalne napięcie mięśniowe, opisywane jako kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście. Z kolei zmodyfikowana skala Ashwortha wyróżnia 6 stopni napięcia mięśniowego i zawiera dodatkowy stopień (1+), pośredni pomiędzy stopniami 1 i 2. Wprowadzenie dodatkowego stopnia nasilenia związane było z poszerzeniem zakresu oryginalnej skali o ocenę szybkości poruszania kończyną. Badanie napięcia mięśniowego kończyny górnej przeprowadza się u pacjenta w pozycji siedzącej lub stojącej, natomiast badanie kończyny dolnej w pozycji leżącej na plecach. Dla zachowania obiektywizmu oceny napięcia mięśniowego zalecane jest wykonywanie badania u pacjenta w dniu, w którym nie stosowano zabiegów rehabilitacyjnych, najlepiej o tej samej porze dnia. [4] Zgodnie z opinią ekspertów w praktyce klinicznej przyjmuje się, że stopnie nasilenia napięcia mięśniowego, wyrażonego w skali ASH, są zbieżne ze stopniami nasilenia wyrażonego w skali MAS w zakresie wartości ≥ 2 . [40]

W badaniu nasilenia innych objawów towarzyszących spastyczności uwzględnia się ponadto:

- odruchy ścięgniste (skala oceny odruchów ścięgnistych),
- częstość spazmów mięśniowych (skala Penna, skala Snowa),
- ból (skala VAS),
- siła mięśniowa (test Lovetta, skala MRC).

Zestawienie narzędzi wykorzystywanych w ocenie klinicznej przedstawia Tabela 11.

Tabela 9.
Opis stopni napięcia mięśniowego wg skali Ashwortha [4]

Punkty	Skala Ashwortha (ASH)
0	Bez większego napięcia mięśniowego
1	Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymywanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia lub wyprostu
2	Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością
3	Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania
4	Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście

Tabela 10.
Opis stopni napięcia mięśniowego wg zmodyfikowanej skali Ashwortha [4]

Punkty	Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS)
0	Napięcie prawidłowe lub obniżone
1	Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania

Punkty	Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS)
1+	Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia, objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie
2	Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo się poruszać
3	Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania
4	Dotknięta część (części) sztywna w zgięciu i wyproście

Tabela 11.
Kliniczne metody oceny spastyczności z uwzględnieniem zakresu oceny

Skala	Cechy charakterystyczne	Dodatkowe uwagi
Napięcie mięśniowe		
Skala ASH (Skala Ashworth)	Skala 5-stopniowa	Zalecana u osób dorosłych
Skala MAS (zmodyfikowana skala Ashworth)	Skala 6-stopniowa	Zalecana u osób dorosłych
Skala Tardieu	ND	Zalecana u dzieci
Skala napięcia mięśni przywodzicieli (<i>Adductor Tone Rating Scale</i>)	Skala 5-stopniowa	Stosowana u chorych z niedowładem spowodowanym uszkodzeniem rdzenia kręgowego lub ze stwardnieniem rozsianym
Odruchy ścięgnięte i spazmy mięśniowe		
Skala oceny odruchów ścięgniętych	Skala 5-stopniowa	–
Skala Penna (<i>Penn Spasm Frequency Scale Score</i>)	Skala 5-stopniowa	–
Skala Snowa	Skala 5-stopniowa	–
Ból		
Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)	Skala 11-stopniowa	–
Siła mięśniowa		
Test Lovetta	Ocena orientacyjna	Chorzy z nieznaczną spastycznością ^a
Skala MRC (<i>Medical Research Council Scale</i>)	Skala 6-stopniowa	–

a) u chorych ze wzmożonym napięciem o charakterze spastycznym test Lovetta nie ma zastosowania ze względu na brak możliwości wykonania ruchu zamierzonego oraz występujące ograniczenia zakresu ruchu w tej grupie chorych.

Metody elektrofizjologiczne

Badania elektrofizjologiczne ze względu na obiektywizm oceny wykorzystywane są zarówno w diagnostyce schorzenia, jak również w ocenie nasilenia spastyczności, jednakże istotnym ograniczeniem ich zastosowania jest czasochłonność, brak dostępności do odpowiedniego sprzętu oraz brak przeszkolonego personelu. Podstawowym elementem badań elektrofizjologicznych jest ocena odpowiedzi neurofizjologicznej na zastosowane bodźce elektryczne (ocena fali F, odruch Hoffmana) oraz podczas wykonywania ruchów biernych i czynnych (test wahadła lub EMG). W badaniach elektrofizjologicznych najczęściej ocenia się: pobudliwość motoneuronów α , hamowanie presynaptyczne, hamowanie zwrotne komórek Renshawa, aktywność polisynaptyczną oraz hamowanie zwrotne. [4, 6]

Metody biomechaniczne

Metody biomechaniczne wykorzystywane są do oceny oporu w czasie wykonywania ruchu w stawie. W ramach metod biomechanicznych wykorzystywane są badania manualne oraz badania goniometryczne. Do najczęściej stosowanych technik należy test wahadła Wartenberga, który umożliwia ocenę ruchu wahadłowego w stawie w wybranej płaszczyźnie. [6] Badanie to może być łączone z EMG lub z zastosowaniem kamer wideo z optoelektronicznymi przetwornikami, umożliwiającymi analizę cyfrową. [6]

Inne metody oceny spastyczności

Ocena spastyczności nie powinna ograniczać się jedynie do uzyskania informacji na temat stopnia zaawansowania spastyczności, ale powinna także uwzględniać ocenę funkcjonowania chorego, w tym również jego zdolności do wykonywania codziennych czynności. [4] W praktyce klinicznej bowiem zdarza się bardzo często, że pacjent jest w stanie prawidłowo funkcjonować, z właściwym wzorcem ruchowym, pomimo stwierdzonych w klasycznych badaniach objawów spastyczności. [6] W wyborze odpowiedniej terapii bardzo ważna jest zarówno ocena napięcia mięśniowego podczas codziennych czynności, jak również uwzględnienie wszystkich objawów towarzyszących oraz specyfiki choroby. [6]

W zależności od rodzaju schorzenia, a także celów diagnostycznych, w praktyce wykorzystywane są różnorodne skale do oceny sprawności pacjenta. Do najczęściej stosowanych należą:

- skale ADL (*Activities of Daily Living*),
- wskaźnik Barthel,
- skala FIM (*Functional Independence Measure*),
- wskaźnik FAI (*Frenchay Activities Index*),
- wskaźnik mobilności Rivermead (*Modified Rivermead Mobility Index*),
- test 9-kołów (*9-Hole Peg Test*),
- skala PGC (*Instrumental Activities of Daily Living*),
- inne wymieniane w literaturze.[4, 6, 41]

2.5. Objawy i obraz kliniczny

Spastyczność to schorzenie, któremu towarzyszy wiele różnorodnych objawów klinicznych. Objawy te dzielone są na dodatnie oraz negatywne. Do objawów dodatnich zaliczane są: wygórowane odruchy ścięgniste; wzmożony opór podczas szybkiego, biernego ruchu; skurcze kloniczne mięśni (klonusy); natomiast do objawów negatywnych należą: obniżenie siły mięśniowej, ograniczenie mobilności, utrata wykonywania odruchu zamierzonego na rzecz utrwalonych patologicznych wzorców ruchowych. Cechą charakterystyczną spastyczności jest tzw. objaw scyzorykowy, polegający na narastaniu oporu w zmienionej chorobowo kończynie do pewnego punktu, po którym obserwowane napięcie ustępuje. [4, 6] Ponadto wśród innych objawów obserwowanych w przebiegu spastyczności wymienia się: utratę

selektywnej kontroli nad pojedynczymi ruchami, utratę sprawności oraz możliwości frakcjonowania ruchów palców. [42]

W zależności od rodzaju uszkodzenia układu nerwowego spastyczność może przybierać różnorodne formy kliniczne. [4] Z tego powodu odmienne wzorce spastyczności obserwuje się u chorych po udarze mózgu, chorych cierpiących na stwardnienie rozsiane czy też mózgowie porażenie dziecięce. [4, 42] Charakterystyczna dla pacjentów po udarze mózgu jest tzw. postawa Wernickego-Manna, manifestująca się przywiedzeniem i rotacją wewnętrzną kończyny górnej, zgiętej w stawie łokciowym i nadgarstkowym oraz w stawach śródrečno-międzyfalczkowych, z towarzyszącą pronacją przedramienia. Z kolei konsekwencją nadmiernej aktywności mięśnia piersiowego większego może być ból i podwichnięcia w stawie ramiennym. [4] Szczegółowe zestawienie wzorców klinicznych występujących u pacjentów ze spastycznością poudarową kończyny górnej zebrano poniżej (Tabela 12).

Należy dodać, iż poudarowa spastyczność kończyny górnej stanowi poważne ograniczenie w życiu pacjenta. Pod względem klinicznym może być przyczyną znacznego pogorszenia jakości życia wynikającego z: ograniczenia funkcji, bólu i dyskomfortu, trudności w rehabilitacji, trudności w ubieraniu się lub utrzymaniu higieny, a pod względem medycznym może stać się przyczyną wielu powikłań, w tym: zespołu cieśni nadgarstka, zaniku mięśni i dalszego ograniczenia funkcji, trwałych przykurczów oraz zakrzepicy żyłnej. [4]

Tabela 12.
Opis wzorców klinicznych spastyczności kończyny górnej wg Mayera [4]

Kończyna górna	Zajęte mięśnie
Przywiedzenie i rotacja wewnętrzna w stawie ramiennym	<ul style="list-style-type: none"> • Piersiowy większy • Najszerszy grzbietu • Obły większy • Podłopatkowy
Zgięcie w stawie łokciowym	<ul style="list-style-type: none"> • Ramiennie-promieniowy • Dwugłowy ramienia • Ramienny
Pronacja przedramienia	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrotny czworoboczny • Nawrotny obły
Zgięcie nadgarstka	<ul style="list-style-type: none"> • Zginacz nadgarstka promieniowy • Zginacz nadgarstka łokciowy • Zginacze palców (powierzchniowy i głęboki)
Zgięcie palców	<p>Z wyjątkiem stawów międzypaliczkowych dalszych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zginacz palców powierzchniowy <p>Wszystkie stawy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zginacz palców głęboki
Zgięcie i przywiedzenie kciuka	<ul style="list-style-type: none"> • Przywodziciel kciuka • Zginacz długi kciuka • Mięśnie kłębu (przeciwstawiacz kciuka)

2.6. Metody leczenia spastyczności

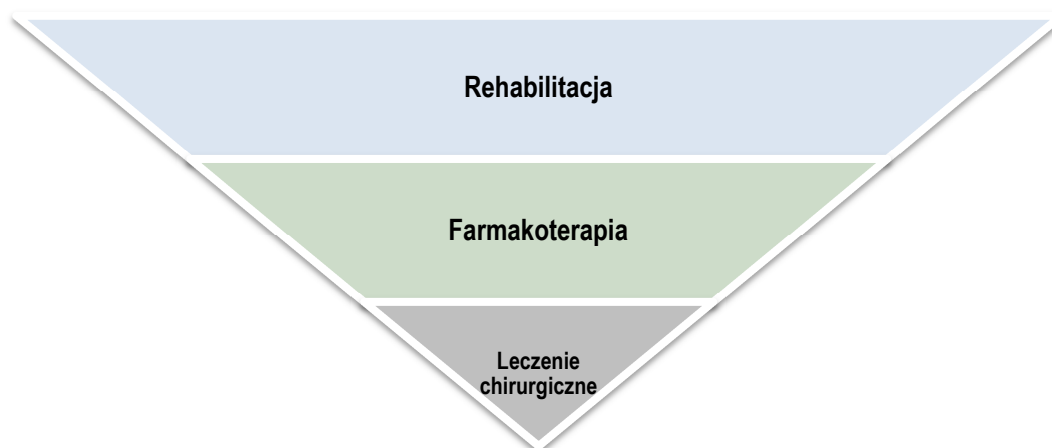
Rozpoznanie spastyczności nie stanowi kryterium decydującego o rozpoczęciu terapii. W rzadkich przypadkach odstępianie od leczenia może być jedynym słusznym postępowaniem, np. gdy spastyczność kończyny dolnej umożliwia zachowanie pionizacji ciała, lub gdy pacjent przy współistniejącym upośledzeniu siły nauczył się wykorzystywać w pożądanym sposób odruchy spastyczne w codziennych czynnościach. Częściej jednak spastyczność stanowi istotne ograniczenie w codziennym funkcjonowaniu pacjenta, szczególnie gdy spastycznością dotknięta jest ręka, stając się przyczyną bólu oraz trudności podczas zabiegów pielęgnacyjnych i rehabilitacyjnych. [4, 6, 41] Nieleczona spastyczność może stać się przyczyną poważnych powikłań, np. rozwoju zespołu cieśni nadgarstka.

Strategia postępowania w przypadku leczenia spastyczności jest uzależniona od indywidualnych potrzeb pacjenta, dlatego wybór odpowiedniej metody leczenia musi zostać poprzedzony dokładną oceną, dokonaną po określeniu dynamiki choroby, lokalizacji i poziomu uszkodzenia, rozległości i nasilenia zespołu objawów oraz masy mięśni objętych spastycznością. Należy dokładnie rozważyć cel leczenia i potencjalne inne jego skutki tak, by uniknąć powikłań mogących wyniknąć z działań niepożądanych bądź kumulacji i interakcji stosowanych równocześnie środków. [4]

Głównym celem terapii spastyczności kończyny górnej jest poprawa funkcji chwytnej i zdolności do manipulacji kończyny, zmniejszenie bólu oraz zwiększenie samodzielności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności (np. ubieranie, jedzenie sztućcami itd.), a także ograniczenie rozwoju powikłań, np. utrwalonych przykurczów, uniemożliwiających wykonywanie ruchów biernych. [4, 6, 41]

Podstawową formą leczenia spastyczności jest rehabilitacja, która w zależności od nasilenia objawów chorobowych, może być uzupełniana przez leczenie farmakologiczne. U osób, u których wykorzystano wszelkie dostępne metody leczenia farmakologicznego, stosuje się leczenie chirurgiczne. [4] W kolejnych rozdziałach opisano poszczególne formy terapii spastyczności.

Rysunek 1.
Metody leczenia spastyczności [6]



2.6.1. Rehabilitacja

Rehabilitacja definiowana jest jako proces medyczno-społeczny, którego podstawą jest zespół działań zmierzających do przywrócenia osobie niepełnosprawnej częściowej lub całkowitej sprawności fizycznej, psychicznej oraz społecznej. Zgodnie z obowiązującymi standardami terapeutycznymi rehabilitacja stanowi kluczowy element opieki nad pacjentami po przebytych udarze mózgu i jest rozpoczynana jeszcze w trakcie pobytu na oddziale szpitalnym, i kontynuowana w środowisku pacjenta. [43] W zależności od indywidualnych potrzeb chorego w skład postępowania rehabilitacyjnego mogą wchodzić następujące elementy: edukacja pacjenta, kinezyterapia, fizykoterapia (w tym elektrostymulacja), terapia zajęciowa, psychoterapia, nauka mowy oraz zaopatrzenie ortopedyczne (Tabela 13). [43] Sposób leczenia powinien być dobrany indywidualnie. W rehabilitacji pacjentów ze spastycznością dużą uwagę poświęca się: poprawie funkcji rąk, ćwiczeniom czynności dnia codziennego pionizacji, nauce chodu oraz opiece psychologicznej, która ma na celu wzrost zaangażowania w proces terapeutyczny oraz reintegrację pacjenta ze społeczeństwem. [6]

Fizjoterapia jest obecnie jedną z najczęściej wykorzystywanych form rehabilitacji pacjentów ze spastycznością. Metoda ta, pomimo ograniczonych dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność kliniczną, cieszy się sporą popularnością, co najpewniej wynika z niewielkiej inwazyjności oraz korzystnego profilu bezpieczeństwa. Cele fizjoterapii w leczeniu spastyczności można podzielić na 3 kategorie, które obejmują: stopień uszkodzenia fizjologicznego i anatomicznego (poziom I), ograniczenie funkcji ciała (poziom II) oraz aktywność i uczestnictwo (poziom III). Głównymi celami fizjoterapii na poziomie I są: reedukacja, likwidacja bólu i przywrócenie elastyczności mięśnia; na poziomie II: przywrócenie prawidłowej siły i szybkości skurczu mięśnia, a także płynności ruchów i wytrzymałości oraz właściwej koordynacji z innymi zespołami mięśniowymi, natomiast na poziomie III fizjoterapia skupia się na przywróceniu umiejętności wykorzystania ruchu w praktyce (np. sznurowania butów, posługiwanie się sztućcami itd.). [4] Ponadto wielu ekspertów zwraca uwagę na fakt, iż w leczeniu spastyczności bardzo ważna jest odpowiednia pozycja ciała – fizjoterapeuta powinien edukować pacjenta, uczyć go utrzymania prawidłowej pozycji ciała, prawidłowego siedzenia oraz przygotować do ewentualnego oprotezowania. W ramach fizjoterapii stosowane są różnorodne zabiegi i procedury terapeutyczne kinezyterapii i fizykoterapii (Tabela 13). [4, 43]

Obecnie coraz częściej w rehabilitacji wykorzystywane są tzw. inteligentne roboty, których zadaniem jest ułatwienie i przyspieszenie uzyskania sprawności ruchowej pacjenta. Urządzenia te zostały stworzone na podstawie najbardziej aktualnych koncepcji rehabilitacji i stanowią dodatkowy element terapii. W przypadku spastyczności kończyny górnej stosowane są: *Bi-Manu-Track* oraz *Nudelholz*. Jednak z uwagi na fakt, że stanowią one nową metodę leczenia konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań potwierdzających ich efektywność kliniczną. [4]

Tabela 13.
Elementy postępowania rehabilitacyjnego u pacjentów po udarze mózgu

Rehabilitacja pacjentów po udarze mózgu		
Edukacja pacjenta i jego rodziny	-	
Rehabilitacja	Odtwarzanie lub kompensacja utraconego funkcjonowania ruchowego z wykorzystaniem metod: <ul style="list-style-type: none"> • specjalistycznych, np. PNF • tradycyjnych (ćwiczenia bierne i czynne, pionizacja) • metody <i>biofeedback</i> • relaksacyjnych • instrumentalnych 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrostymulacje • Ultradźwięki • Impulsowe pole elektromagnetyczne • Kriostymulacja • Promieniowanie podczerwone • Masaż ręczny, wirowy, pneumatyczny 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Zajęcia ukierunkowane na naukę czynności dnia codziennego 	
	Psychoterapia	-
	Nauka mowy	-
	Zaopatrzenie ortopedyczne	-

2.6.2. Leczenie farmakologiczne

2.6.2.1. Leczenie doustne

Doustne środki regulujące napięcie mięśniowe to najczęściej stosowana forma farmakoterapii w leczeniu spastyczności. Wybór odpowiedniego leku uzależniony jest od stopnia nasilenia schorzenia oraz mechanizmu działania preparatu. Leczenie doustnymi środkami antyspastycznymi ma szczególne znaczenie w przypadku uogólnionych form spastyczności, a w przypadkach nasilonej spastyczności może stanowić element uzupełniający leczenie miejscowe. [4–6, 44] Leczenie doustne ze względu na działanie ogólnoustrojowe obarczone jest wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, nierzadko ograniczających zastosowanie poszczególnych preparatów. W ramach leczenia doustnego w terapii spastyczności stosowane są: benzodiazepiny (diazepam, tetrazepam), baklofen, tizanidyna, tolperizon, klonidyna, metokarbamol, fenobarbital, gabapentyna i lamotrygina, dantrolen, hydantoina i jej pochodne, tymoksyamina oraz meprobamat (Tabela 14).

Tabela 14.
Charakterystyka najczęściej stosowanych leków doustnych [4–6]

Lek	Mechanizm działania	Właściwości preparatu	Uwagi dodatkowe
Diazepam, Tetrazepam	Agoniści GABA-benzodwuzazepiny	Zakres działania: <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszają napięcie, odruchy, skurcze, drgawki Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> Oslabiają percepcję i koordynację Senność, ataksja, ryzyko uzależnienia, zespoły odstawiennne 	<ul style="list-style-type: none"> Metabolizowane przez wątrobę
Baklofen	Agoniści GABA	Zakres działania: <ul style="list-style-type: none"> Zmniejsza napięcie, odruchy, skurcze, skurcze zgięciowe, klonusy Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> Senność, objawy psychotyczne, nudności, ataksja, alergje skórne, spadek siły mięśni, obniżenie ciśnienia 	<ul style="list-style-type: none"> Najczęściej stosowany w przypadku bolesnych skurczów i klonusów Utrudnia kontrolę padaczki Metabolizowany przez nerki
Tolperizon	Antagonista kwasu glutaminowego	Zakres działania: <ul style="list-style-type: none"> Zmniejsza napięcie, odruchy, ból ośrodkowo i obwodowo Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> Nudności, zawroty głowy, obniżenie ciśnienia 	<ul style="list-style-type: none"> Metabolizowany przez nerki
Tizanidyna	Stymulator receptorów α2-adrenergiczny	Zakres działania: <ul style="list-style-type: none"> Zmniejsza odruchy mono- i polisynaptyczne, współruchy, ból i skurcze Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> Sedacja, suchość w ustach, omamy, obniżenie ciśnienia, hepatotoksyczność 	<ul style="list-style-type: none"> Metabolizowany przez wątrobę

2.6.2.2. Leki miejscowe

Leczenie z wykorzystaniem środków terapeutycznych podawanych miejscowo jest obecnie najskuteczniejszą formą terapii zogniskowanej spastyczności. Leczenie miejscowe polega na podaniu preparatu leczniczego bezpośrednio do zmienianego chorobowo mięśnia. W ramach tej terapii najczęściej stosowana jest **toksyna botulinowa – neurotoksyna**. Wykazuje ona powinowactwo do zakończeń neuronów cholinergicznycn, działa poprzez hamowanie uwalniania acetylocholin z zakończeń presynaptycznych w obrębie obwodowego układu nerwowego. Podanie miejscowe toksyny botulinowej daje możliwość selektywnego wyłączenia grup mięśniowych, dzięki czemu terapii tej nie towarzyszą ośrodkowe działania niepożądane, takie jak obniżenie sprawności psychofizycznej oraz sedacja. [6] Toksyna obniża napięcie mięśniowe, zwiększa zakres ruchów biernych, zmniejsza ból i ogranicza nasilenie mimowolnych skurczów, oraz ułatwia rehabilitację. [4, 45] W leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze u dorosłych najczęściej stosuje się toksynę botulinową typu A, której budowę i własności biochemiczne opisano szerzej w Rozdz. poniżej (2.6.2.2.1) W Polsce na rynku farmaceutycznym w terapii spastyczności poudarowej kończyny górnej dostępne od dawna są dwa preparaty toksyny botulinowej typu A – Dysport® oraz Botox®. W ostatnim czasie (dane z grudnia 2012 r.) rejestrację w przedmiotowym wskazaniu uzyskał jeszcze jeden preparat toksyny botulinowej – Xeomin®, dopuszczony do obrotu w procedurze lokalnej (przez URPL).

W ramach leczenia miejscowego stosuje się również inne metody, takie jak blokada fenolowa lub alkoholowa nerwów obwodowych. Alkohol etylowy lub fenol, podane miejscowo, wywołują

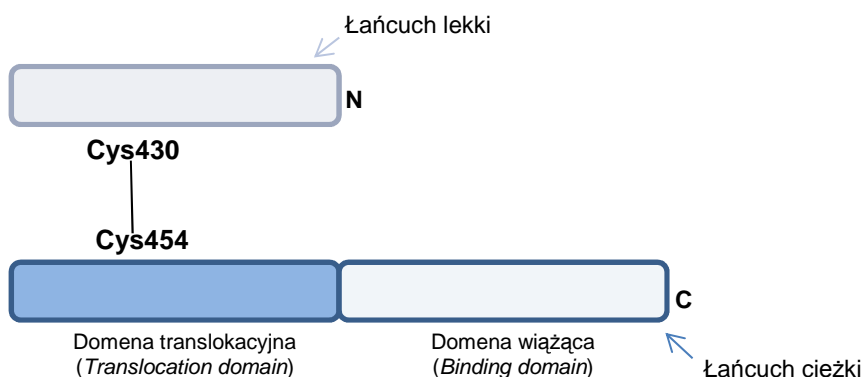
nieselektywną denaturację białek, co skutkuje koagulacją nerwu i martwicą mięśnia. Do zalet takiej chemicznej denerwacji należy zaliczyć: niski koszt leczenia, szybki efekt oraz stosunkowo długi czas działania (do 36 mies. w przypadku fenolu, do 120 mies. w przypadku alkoholu). Pomimo wspomnianych zalet, terapia ta obarczona jest wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym podrażnienia skóry i przewlekłych dolegliwości bólowych w miejscu podania, martwicy leczonych mięśni oraz trwałego porażenia z zaburzeniami czucia. [4, 6]

2.6.2.2.1. Toksyna botulinowa typu A

Budowa strukturalna toksyny botulinowej

Toksyna botulinowa to neurotoksyna egzogenna wytwarzana przez bakterie z rodzaju *Clostridium*. Naturalnie występująca toksyna to polipeptyd zbudowany z dwóch łańcuchów peptydowych – lekkiego (ok. 50 kD) i ciężkiego (ok. 100 kD), połączonych wiązaniem dwusiarczkowym. W skład cząsteczki wchodzi również atom cynku, który związany jest przez konserwatywną część łańcucha lekkiego (*Zn²⁺ binding motif*). Wszystkie toksyny wytwarzane przez bakterie z gatunku *Clostridium botulinum* produkowane są w postaci protoksyny związanej z białkami nietoksycznymi, takimi jak: hemaglutynina czy niehemaglutyniny. [4, 46, 47] Białka te pełnią rozliczne funkcje, wśród których najczęściej wymienia się funkcję ochronną przed czynnikami zewnętrznymi, np. niskim pH. [46] Obecnie znanych jest 7 serotypów toksyny (A do G), spośród których najlepiej poznaną i posiadającą najszersze zastosowanie w medycynie jest toksyna botulinowa typu A. W zależności od szczepu bakterii *Clostridium botulinum*, która wytwarza wspomnianą neurotoksynę typu A, rozróżnia się 4 podtypy toksyny – od A1 do A4, które różnią się nieznacznie składem aminokwasowym łańcuchów peptydowych. [4] Na rysunku poniżej przedstawiono poglądową strukturę cząsteczki toksyny botulinowej (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Poglądowa struktura cząsteczki toksyny botulinowej [47]



Biochemiczne porównanie preparatów toksyny botulinowej typu A

Zarejestrowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu preparaty zawierające toksynę botulinową typu A mają zbliżony mechanizm działania (Rozdz. 4), jednakże występują pomiędzy nimi różnice wynikające z budowy chemicznej, siły działania oraz wartości parametrów farmakokinetycznych. Autorzy licznych opracowań podkreślają fakt, iż pomimo tego, że preparaty te zawierają tę samą substancję czynną (toksynę botulinową typu A), powinny być traktowane jako odrębne produkty lecznicze o odmiennych schematach ostrzyknięć, zalecanych rozcieńczeniach czy profilach bezpieczeństwa. [4, 48] Największe różnice pomiędzy preparatami wynikają z odmiennego sposobu produkcji oraz wykorzystywanej metody stabilizacji cząsteczki. (Tabela 15). W zależności od rodzaju białek tworzących kompleks toksyny preparaty mają różną masę cząsteczkową. Preparat Botox®, o największej masie, zawiera cząsteczkę toksyny odpowiadającą toksynie występującej naturalnie, preparat Dysport® zawiera cząsteczkę o mniejszej masie cząsteczkowej, gdyż w jego skład wchodzi jedynie fragment kompleksu naturalnie występującej toksyny, zaś preparat Xeomin® zawiera tylko BTX-A, bez towarzyszących białek. Obecność nietoksycznych białek może wpływać na adhezję toksyny w części presynaptycznej, stabilizację struktury cząsteczki oraz ograniczać rozprzestrzenianie się toksyny poza miejsce podania. [4]

Aktywność biologiczna preparatów toksyny botulinowej wyrażana jest w postaci międzynarodowych jednostek mysich – MU (*mouse unit*). Jednostki aktywności biologicznej, LD₅₀ uzyskuje się przez określenie ilości toksyny podanej dootrzewnowo, potrzebnej do uśmiercenia 50% populacji myszy *Swiss Webster* o masie 18–20 g. **Wartość jednostki aktywności biologicznej dla poszczególnych preparatów jest indywidualna**, czego bezpośrednią przyczyną są różnice w metodzie produkcji leków. [48] Próba ustalenia przelicznika aktywności biologicznej preparatów BTX-A była przedmiotem licznych analiz. Do chwili obecnej brak jest jednak spójnego stanowiska w tym zakresie pomiędzy autorami poszczególnych opracowań. [4, 48] W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze różnice biochemiczne pomiędzy dostępnymi preparatami toksyny botulinowej typu A (Tabela 15).

Tabela 15.
Porównanie preparatów (Dysport®, Botox® i Xeomin®) zawierających toksynę botulinową typu A [48]

Parametr	Dysport®	Botox®	Xeomin®
Szczep bakterii/ podtyp BTX- A	NCTC 2916/ BD	Hall/A1	Hall/A1
Liczba jednostek mysich w opakowaniu	500	100	100
Masa cząsteczkowa (kDa)	>500	900	150
Ilość białka neurotoksyny w fiołce	12,5 ng (4,35 ng)	< 5 ng	0,6 ng
Ilość białka aktywnej toksyny	BD	0,8 ng	0,6 ng
Składniki dodatkowe	0,125 mg 20% albuminy 2,5 mg laktozy	0,5 ng 20% albuminy 0,9 mg NaCl	1 mg 20% albuminy 4,7 mg sacharozy
Postać	Liofilizowany	Suszony próżniowo	Liofilizowany
Bufoiry	Żelatynowo-fosforanowy	Sól fizjologiczna	Sól fizjologiczna

Parametr	Dysport®	Botox®	Xeomin®
Przechowywanie postaci nierozcieńczonej	2 lata w temperaturze 2–8°C	3 lata w temperaturze 2–8°C	3 lata w temperaturze <25°C

2.6.2.3. Leczenie dokanałowe

Leczenie dokanałowe to inwazyjna metoda leczenia stosowana u pacjentów z ciężką, zaawansowaną spastycznością, zwłaszcza w sytuacjach, gdy wcześniej zastosowane formy terapii okazały się nieskuteczne. Leczenie dokanałowe polega na podskórnym umieszczeniu w powłokach jamy brzusznej programowalnej pompy połączonej drenem, uchodzącym do przestrzeni podpajęczynówkowej kanału kręgowego. W pompie znajduje się zbiornik na lek oraz elektroniczny układ dozujący. Najczęściej za pomocą opisanego systemu podawany jest baklofen. Zastosowanie pompy umożliwia uzyskiwanie wysokich stężeń tego leku w obrębie rdzenia kręgowego, gdzie zlokalizowane są receptory GABA-B, co z kolei pozwala na zastosowanie znacznie niższych dawek (ok. 100-krotnie) niż przy podawaniu doustnym. Wszczepienie pompy powinno być poprzedzone tzw. testem baklofenowym, w oparciu o wyniki którego podejmowana jest decyzja o możliwości zastosowania omawianego systemu w leczeniu spastyczności. Test polega na podaniu raz na dobę baklofenu dokanałowo w narastającym stężeniu dawek przez kolejne 3 dni. Podstawą do implantacji pompy jest skuteczność niskich dawek leku ($\leq 100 \mu\text{g}$), z kolei nieskuteczność po dawce $100 \mu\text{g}$ wyklucza wszczepienie pompy ze względu na prawdopodobieństwo, że istniejące przykurcze mają charakter utrwalony. [4]

Przez okres 3–6 mies. po implantacji pompy trwa dopasowanie dawki leku do indywidualnych potrzeb pacjenta. Wielkość dawki stabilnej i skutecznej waha się w zakresie $100\text{--}1200 \mu\text{g/d}$. [4] Warto dodać, iż w przeciwieństwie do leczenia chirurgicznego wszczepienie pompy jest zabiegiem odwracalnym. [4] Leczenie dokanałowe za pomocą pompy baklofenowej cechuje się bardzo dobrą skutecznością kliniczną, przy jedocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Po wszczepieniu pompy obserwowano zarówno powikłania związane z aparaturą (np. zgięcie/przesunięcie/niedrożność drenu oraz inne), jak również działania niepożądane będące następstwem stosowania leku (senność, hipotonia, bóle głowy oraz inne). [4]

Alternatywnie do leczenia dokanałowego z wykorzystaniem baklofenu możliwe jest także dokanałowe podanie fenolu. Efektem jego działania jest wiotkie porażenie mięśni, utrzymujące się przez okres 3–12 mies. Terapia fenolem obarczona jest licznymi działaniami niepożądanymi, spośród których najczęściej wymienia się: zaburzenia czynności pęcherza moczowego, zwieracza odbytu i zaburzenia czucia, dlatego też tę metodę terapii stosuje się głównie u chorych, u których zaburzenia te już wystąpiły i doszło do ich utrwalenia. Zastosowanie fenolu może wiązać się także z podwyższonym ryzykiem wystąpienia silnego bólu poniżej poziomu podania. [45, 49]

2.6.3. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne, jako forma terapii spastyczności, jest obecnie stosunkowo rzadko wykorzystywane. Zabiegi chirurgiczne wykonuje się w głównie w przypadkach przewlekłej i nasilonej spastyczności, po nieskuteczności wszystkich innych niechirurgicznych form terapii. Leczenie chirurgiczne może obejmować 4 poziomy: rdzeń kręgowy, mózg, nerwy obwodowe oraz mięśnie. Aktualnie znanych jest kilka udokumentowanych technik operacyjnych, które można podzielić na: **neurochirurgiczne** oraz **ortopedyczne**, przy czym to ostatnie znajduje zastosowanie głównie w leczeniu spastyczności kończyny dolnej. [39] Wybór odpowiedniego zabiegu chirurgicznego podyktowany jest stanem zdrowia pacjenta oraz obrazem klinicznym spastyczności. [49]

W ramach leczenia neurochirurgicznego stosowane są:

- **obwodowa rizotomia** polegająca na przecięciu korzeni nerwowych pomiędzy poziomami L2 do S1,
- **obwodowa neurektomia** polegająca na przecięciu nerwów obwodowych,
- **mikrochirurgiczna DREZ-omia** polegająca na wykonaniu nacięcia w bruzdzie grzbietowo-bocznej rdzenia kręgowego,
- **technika ośrodkowej ablacji:**
 - kordektomia
 - ablacja mięśni (miotomia),
 - procedury stereotaktyczne,
- **wszczepianie stymulatorów** mózdkowych i rdzeniowych. [45, 49]

Obecnie odstępuje się od stosowania zabiegów stereotaktycznych wykonywanych na różnych obszarach mózgowia (gałka biała, jądro brzuszne wzgórza, mózdzek) ze względu na ich niską skuteczność. Z kolei za najbardziej skuteczną metodę leczenia neurochirurgicznego uznaje się wybiórczą rizotomię grzbietową, której celem jest zmniejszenie nasilenia spastyczności poprzez częściową poprawę równowagi między obwodami w łuku odruchowym. Technika ta najczęściej wykorzystywana jest przy leczeniu ciężkiej spastyczności kończyn dolnych. [6, 39]

W ramach leczenia ortopedycznego określanego inaczej chirurgią kostno-mięśniową stosowane są:

- **zwolnienie przykurczu** polegające na przecięciu ścięgna związanego z mięśniem objętym przykurczem,
- **przeniesienie ścięgna** polegające na przesunięciu miejsca przyczepu ścięgna w nowe miejsce,
- **osteotomia** polegająca na usunięciu fragmentu kości, w celu poprawy jej kształtu oraz poprawy mechaniki w obrębie stawu,
- **artrodeza** polegająca na operacyjnym wywołaniu osteogenezy w celu trwałego usztywnienia stawu. [5, 39, 50]

2.7. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Poudarowa spastyczność kończyny górnej stanowi istotny problem kliniczny, którego skutkiem jest wzrost napięcia mięśniowego oraz opór mięśni w zajętej kończynie na ruch. Spastyczność kończyny górnej, jeśli nie jest odpowiednio leczona, może prowadzić do wielu poważnych schorzeń, w tym m.in. do utraty zakresu ruchu w zajętych stawach, co określane jest przykurczem. Z kolei rozwój przykurczy zwykle prowadzi do ograniczenia funkcjonalności zadaniowej kończyny. [51]

Brak jest wiarygodnych doniesień naukowych na temat czynników prognostycznych dotyczących spastyczności poudarowej kończyny górnej. Autorzy nielicznych prac poglądowych sugerują, iż stopień nasilenia choroby, obecność powikłań związanych ze schorzeniem, a także czas rozpoczęcia terapii mogą stanowić istotne czynniki prognostyczne w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze u dorosłych. [4, 25, 38, 52, 53] Dodatkowym czynnikiem prognostycznym poprawy sprawności ruchowej jest wystąpienie spastyczności oraz jej ewolucja. Ponadto stwierdzono, że najlepsze rokowania w osiągnięciu prawidłowego napięcia mięśni mają ogniskowe i niepostępujące uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. [4] Dane te jednak wymagają potwierdzenia w wiarygodnych doniesieniach naukowych.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Postępowanie terapeutyczne

3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością poudarową zlokalizowaną w obrębie kończyny górnej przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie **13** dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne obowiązujące w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu

Analizowany obszar	Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie wytyczne			
Postępowanie w udarze mózgu oraz powikłaniach poudarowych	PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne ^a)	2012	[54]
Stosowanie toksyny botulinowej typu A w spastyczności	Polska interdyscyplinarna grupa ekspertów	2004	[53]
Zagraniczne wytyczne			
Postępowania w udarze mózgu oraz powikłaniach poudarowych	SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)	2010	[55]
	ESO (<i>European Stroke Organization</i>)	2008 (2009)	[56, 57]
	NSF (<i>Australia: National Stroke Foundation</i>)	2010	[58]
	SFNZ (<i>Stroke Foundation of New Zealand</i>)	2010	[59]
	CSN (<i>Canadian Stroke Network</i>)	2010	[51]
	VA/DoD (<i>The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense</i>)	2010	[60]
	Europejska Grupa Ekspertów	2009	[52]
Stosowanie toksyny botulinowej typu A w spastyczności	NSCG (<i>Neurotoxin Spasticity Consensus Group</i>)	2006	[61]
	AAN (<i>American Academy of Neurology</i>)	2008	[62, 63]

Analizowany obszar	Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Postępowania w spastyczności	RCP (Royal College of Physicians)	2009	[64]
	Stanowisko Eksperta (Barnes 2005)	2005	[49]

a) Opracowane przez grupę ekspertów sekcji chorób naczyniowych.

3.1.1.1. Polskie zalecenia postępowania terapeutycznego

Zidentyfikowano dwa dokumenty dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów ze spastycznością, w tym jedno opracowanie zawierające szczegółowe rekomendacje odnośnie do terapii toksyną botulinową (konsensus grupy ekspertów), oraz drugie – uwzględniające ogólne zalecenia w zakresie rehabilitacji poudarowej (wytyczne PTN). [53, 54]

Zgodnie z wytycznymi PTN jednym z najistotniejszych elementów rehabilitacji pacjenta po udarze mózgu jest prewencja oraz wczesne rozpoznawanie i leczenie chorób współistniejących, w tym także powikłań poudarowych (m.in. spastyczności). Według wytycznych PTN leczenie spastyczności jest procesem interdyscyplinarnym, w którym istotną rolę odgrywa fizjoterapia i leczenie farmakologiczne. Wybór właściwej opcji farmakoterapeutycznej zależy od stopnia nasilenia oraz rozprzestrzeniania spastyczności. Napięcie mięśniowe o charakterze uogólnionym, bez wyraźnego zogniskowania (tj. bez ograniczania do wybranych grup mięśni) powinno być regulowane za pomocą doustnych środków antyspastycznych, wśród których PTN wymienia baklofen oraz tizanidynę. W przypadku spastyczności zogniskowanej PTN rekomenduje terapię miejscową, przede wszystkim za pomocą toksyny botulinowej, która zapewnia selektywną inaktywację napięcia mięśniowego, bez wpływu na mięśnie sąsiednie. Zalecenia dotyczące stosowania **toksyny botulinowej typu A**, z uwagi na jej wskazania rejestracyjne w Polsce, zawężone zostały przez PTN do spastyczności kończyny górnej. W terapii innych form przykurczy mięśniowych – których nie obejmuje wskazanie dostępnych na rynku polskim preparatów toksyny botulinowej lub w przypadku, gdy preparaty te są niedostępne – PTN rekomenduje rozważenie zastosowania alkoholu etylowego lub fenolu. Dodatkowo leczenie miejscowe toksyną botulinową powinno zostać uzupełnione przez rehabilitację oraz ewentualnie zaopatrzenie ortotyczne. [54] Stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie stosowania toksyny botulinowej pokrywa się z zaleceniami PTN, ponadto eksperci podkreślają, iż największe korzyści z zastosowania tej formy leczenia obserwuje się, gdy podanie toksyny botulinowej miało miejsce w krótkim odstępie czasu od wystąpienia pierwszych objawów spastyczności. Stosowanie toksyny botulinowej nie wyklucza także jednoczesnego stosowania leków doustnych. [53]

3.1.1.2. Zagraniczne zalecenia postępowania terapeutycznego

Odnaleziono łącznie jedenaście dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej, opracowane przez towarzystwa naukowe i organizacje działające zagranicą. W trzech opracowaniach zawarto szczegółowe rekomendacje odnoszące się wyłącznie do stosowania toksyny botulinowej, natomiast w pozostałych przedstawiono ogólne zalecenia z zakresu postępowania w spastyczności.

Odnalezione dokumenty prezentują zasadniczo spójny algorytm postępowania terapeutycznego, stąd też – analizę odnalezionych rekomendacji – przeprowadzono w sposób zbiorczy. [49, 51, 52, 55–64]

Większość zagranicznych dokumentów, podobnie jak wytyczne polskie, wskazuje na fakt, iż leczenie spastyczności będącej następstwem przebytego udaru mózgu jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w którym istotną rolę odgrywają różnorodne formy leczenia, w tym m.in. rehabilitacja i leczenie farmakologiczne. W opracowaniach zagranicznych – jako opcję postępowania terapeutycznego – wymieniono również leczenie chirurgiczne. [49, 64] Wybór odpowiedniej formy terapii uzależniony jest od stopnia nasilenia spastyczności poudarowej oraz dostępności określonych form leczenia, a także od zdefiniowanych u danego pacjenta celów leczenia. [49, 64]

Podstawową formą terapii w przypadku spastyczności poudarowej jest rehabilitacja, która w wybranych sytuacjach klinicznych może być uzupełniana przez leczenie farmakologiczne. Większość towarzystw zagranicznych, podobnie jak polskie wytyczne, wyróżnia dwa podejścia terapeutyczne w zależności od charakteru spastyczności. [51, 58–60, 64]

Przykurcze niezogniskowane (spastyczność uogólniona) stanowią podstawę do rozważenia terapii doustnymi lekami regulującymi napięcie mięśniowe (RCP, CSN, Va/DoD), wśród których wymieniane są przede wszystkim baklofen oraz tizanidyna (CSN, Va/DoD). [51, 60, 64] Opcją niewskazaną w uogólnionej terapii doustnej są diazepam i inne benzodiazepamy z uwagi na utrudnianie procesu regeneracyjnego po udarze (CSN, Va/DoD). [51, 60] Wskazuje się, że terapia doustna ma ograniczone zastosowanie z uwagi na brak jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność w znoszeniu napięcia mięśniowego (SIGN), oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa (ESO, NSF, SFNZ, Barnes 2005). [49, 55–59]

Terapia **spastyczności zogniskowanej** (jedno- lub wielogniskowej), w tym w obrębie kończyny górnej, polega na stosowaniu leczenia miejscowego. Wszystkie wytyczne jednomyślnie rekomendują wdrożenie chemodenerwacji z wykorzystaniem **toksyny botulinowej typu A**. [49, 51, 52, 55–64] Terapia miejscowa toksyną botulinową typu A zalecana jest również w sytuacji, gdy schorzenie jest przyczyną bólu i/lub stanowi istotne ograniczenie w codziennym funkcjonowaniu (ESO, AAN, europejska grupa ekspertów, NSF i SFNZ, RCP, SIGN, NSCG, Barnes 2005, CSN). [49, 51, 56–59, 61–63] Wówczas toksynę botulinową należy stosować w monoterapii lub terapii skojarzonej z lekami doustnymi (VA/DoD). [60] Każdorazowo jej zastosowanie powinno zostać **uzupełnione odpowiednio dobraną rehabilitacją**. (ESO, SIGN, VA/DoD, europejska grupa ekspertów, NSCG). [52, 55–57, 60, 61] Większość wytycznych nie wskazuje, który spośród dostępnych preparatów toksyny botulinowej jest opcją preferowaną. W większości wytycznych nie sformułowano zaleceń odnośnie do terapii fenolem i alkoholem etylowym w leczeniu miejscowym spastyczności kończyny górnej, wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne RCP, które zalecają stosowanie fenolu alternatywnie do terapii toksyną botulinową, oraz rekomendacje opracowane przez eksperta (Barnes 2005), w których zaleca się podawanie alkoholu etylowego i fenolu w sytuacji ograniczonego zastosowania toksyny botulinowej. Dodatkowo wytyczne NSF i SFNZ w przypadku spastyczności kończyny górnej

dopuszczają stosowanie elektrostymulacji i/lub EMG *biofeedback*, z zastrzeżeniem, że skuteczność tej terapii nie została w pełni potwierdzona. [58, 59]

W przypadkach zaawansowanej spastyczności (nieskuteczność maksymalnych dawek preparatów stosowanych doustnie i miejscowo) niektóre wytyczne zalecają leczenie dokanałowe z wykorzystaniem baklofenu i/lub fenolu (RCP, Barnes 2005), podczas gdy pozostałe organizacje nie zajęły stanowiska odnośnie do tej formy leczenia ze względu na niską wiarygodność metodologiczną dostępnych doniesień naukowych (SIGN). [49, 55, 64] Leczenie chirurgiczne rekomendowane jest natomiast w sytuacji, gdy wyczerpano wszystkie inne dostępne niechirurgiczne metody terapeutyczne (Va/Dod, RCP). [49, 60]

3.1.2. Aktualna terapia standardowa w Polsce

Uzyskanie informacji na temat aktualnej praktyki w leczeniu chorych ze spastycznością kończyny górnej w Polsce jest utrudnione ze względu na znaczne zróżnicowanie etiologiczne omawianego schorzenia, jak również brak doniesień naukowych opisujących to zagadnienie. Dlatego też potrzebne informacje uzyskano, opierając się na opinii ekspertów opisanych w stanowisku Rady Konsultacyjnej AOTM nr 23/07/2009 z 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania preparatów Dysport® i Botox®. [65]

Zgodnie ze stanowiskami ekspertów zawartymi w dokumentach opublikowanych przez AOTM [65] obecna terapia standardowa w Polsce, w przypadku chorych ze spastycznością poudarową kończyny górnej, polega na zastosowaniu rehabilitacji uzupełnianej przez leczenie farmakologiczne. Zdaniem ekspertów, w ramach leczenia farmakologicznego, stosowane są doustne środki farmakologiczne o działaniu ogólnoustrojowym oraz leki podawane dokanałowo. Do najczęściej stosowanych doustnych środków antyspastycznych należą: tizanidyna, baklofen, diazepam, tetrazepam, tolperizon; natomiast spośród leków podawanych dokanałowo najczęściej stosuje się baklofen. [65] Z kolei na podstawie opublikowanego stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM nr 81/2011 z 19 września 2011 r. leczenie dokanałowe za pomocą pompy baklofenowej stosuje się w przypadku spastyczności odpornej na leczenie farmakologiczne. Należy również dodać, że utworzony na podstawie rekomendacji Rady Konsultacyjnej AOTM program lekowy nie przewiduje leczenia pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu. [66]

3.1.3. Podsumowanie

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie opisują zasadniczo spójny algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

1. Według wytycznych terapia spastyczności jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w którym kluczową rolę odgrywa odpowiednio dobrana rehabilitacja oraz leczenie farmakologiczne.

2. W zależności od stopnia nasilenia spastyczności farmakoterapia może przyjmować następujące formy:
 - leczenie doustne,
 - leczenie miejscowe,
 - leczenie dokanałowe.
3. Leczenie doustnymi środkami anty-spastycznymi rekomendowane jest w przypadku uogólnionej spastyczności. W ramach tej formy terapii zalecane jest stosowanie baklofenu lub tizanidyny. Wskazuje się jednak na pewne ograniczenia terapii doustnej, w tym niekorzystny profil bezpieczeństwa oraz niepotwierdzoną skuteczność kliniczną.
4. Leczenie miejscowe rekomendowane jest w przypadku spastyczności zogniskowanej, szczególnie w sytuacji, gdy schorzenie jest przyczyną bólu lub stanowi istotne ograniczenie funkcjonowania. W ramach tej formy terapii zaleca się stosowanie toksyny botulinowej typu A. Większość wytycznych zaleca stosowanie toksyny jako terapii dodanej do rehabilitacji. Postępowaniem alternatywnym w stosunku do leczenia toksyną botulinową jest chemodenerwacja z wykorzystaniem alkoholu etylowego lub fenolu.
5. Leczenie dokanałowe rekomendowane jest w przypadku nieskuteczności wcześniejszej farmakoterapii. W ramach leczenia dokanałowego pacjentom podawany jest baklofen i/lub fenol. Z kolei leczenie chirurgiczne jest wdrażane, gdy zawiodły dostępne niechirurgiczne formy leczenia.
6. Analiza aktualnej praktyki klinicznej wykazała, że w ramach terapii standardowej w Polsce stosowana jest rehabilitacja, która w przypadku nasilenia objawów schorzenia jest uzupełniana przez farmakoterapię. Spośród doustnych środków regulujących napięcie mięśniowe, w Polsce stosowane są: baklofen, tizanidyna, diazepam, tetrazepam i tolperizon; natomiast w leczeniu dokanałowym – baklofen, przy czym nie jest on finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

Reasumując, w ramach analiz problemu decyzyjnego, jako potencjalne komparatory, rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania w leczeniu [REDAKTOWANE] oraz **alkohol etylowy i fenol**.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono na schemacie i w tabeli poniżej (Rysunek 3, Tabela 17).

Rysunek 3.
Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu spastyczności poudarowej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej

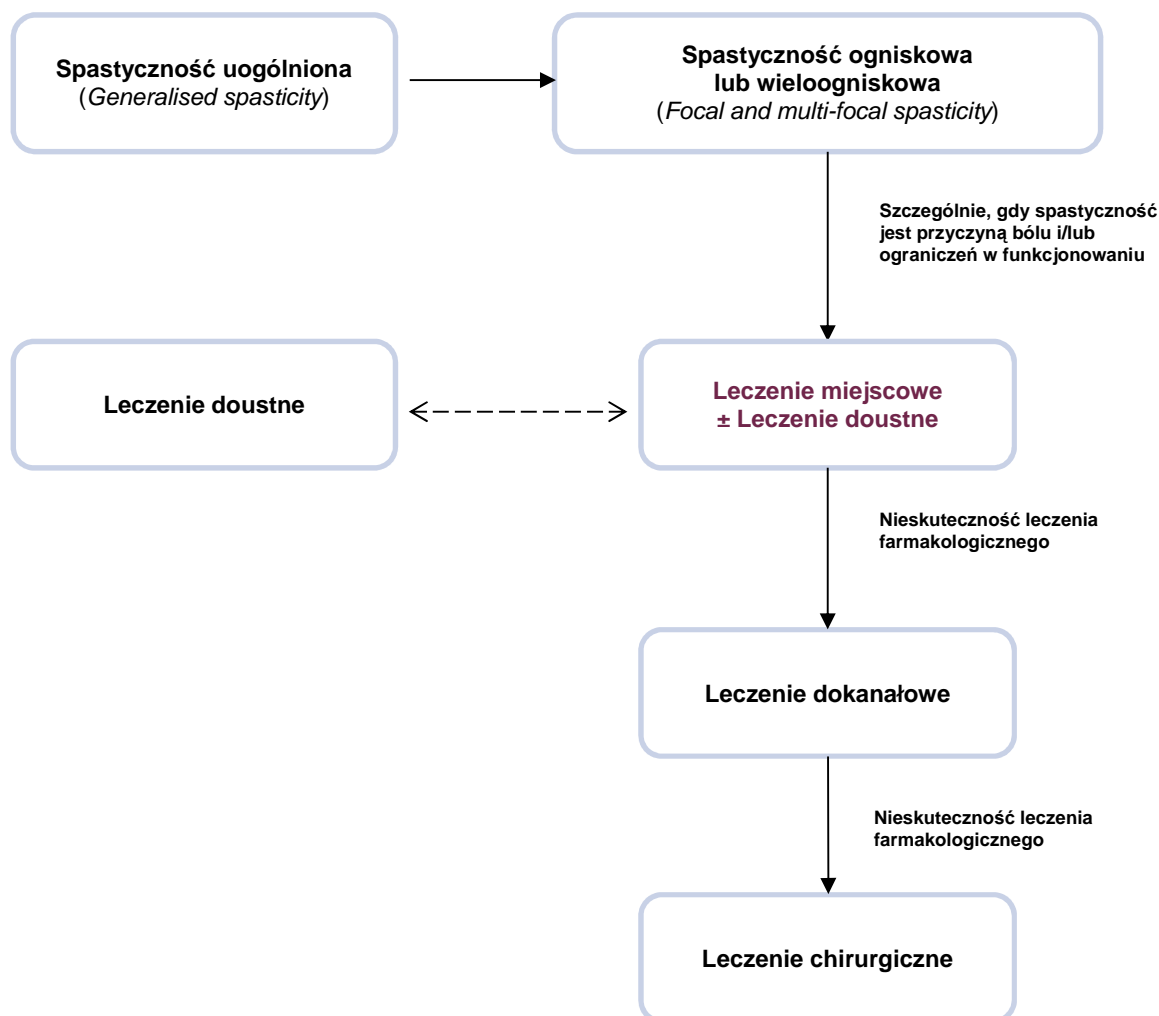


Tabela 17.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce

Rodzaj terapii		Działanie	Forma spastyczności
Leki doustne	Baklofen Tizanidyna Diazepam Tetrazepam Tolperizon	Ogólnoustrojowe	Spastyczność uogólniona
Leki miejscowe	Toksyna botulinowa typu A Alkohol etylowy Fenol	Miejscowe	Spastyczność ogniskowa i wielogniskowa
Leczenie dokanałowe	Baklofen Fenol	Ogólnoustrojowe	Zaawansowana spastyczność oporna na wcześniejszą farmakoterapię
Leczenie chirurgiczne	Zabiegi ortopedyczne Zabiegi neurochirurgiczne	ND	Zaawansowana spastyczność, po wyczerpaniu dostępnych opcji terapeutycznych

3.2. Finansowanie terapii

3.2.1. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i zagranicą, dotyczące finansowania preparatów toksyny botulinowej typu A (Dysport®, Botox®, Xeomin®) oraz innych form leczenia miejscowego (alkohol etylowy, fenol) w terapii spastyczności poudarowej kończyny górnej. Odnaleziono łącznie 11 dokumentów opisujących rekomendacje finansowe w przedmiotowym wskazaniu.

Żadna z agencji HTA nie poddawała ocenie zasadności finansowania ze środków publicznych alkoholu etylowego lub fenolu w przedmiotowym wskazaniu, co z uwagi na wieloletnią obecność tych produktów na rynku farmaceutycznym oraz niekomercyjny charakter obu preparatów zdaje się być zrozumiałe.

Rekomendacja AOTM

Rada Konsultacyjna AOTM w swoim stanowisku nr 23/07/2009 z 30 marca 2009 r. uznała za zasadne finansowanie preparatów **Dysport®** i **Botox®** ze środków publicznych u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu. Zgodnie z zaleceniem Rady Konsultacyjnej, ze względu na potrzebę kompleksowego podejścia do rehabilitacji u pacjentów ze spastycznością, oraz wysoki koszt leków, finansowanie obu preparatów powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (obecnie programu lekowego). Ponadto farmakoterapia toksyną botulinową typu A powinna być stosowana po niepowodzeniu terapii standardowej, w znacznie nasilonej spastyczności kończyny górnej, a jej zastosowaniu powinien towarzyszyć odpowiedni program leczenia uwzględniający: rehabilitację, fizjoterapię, monitorowanie oraz leczenie wspomagające. [65] Pomimo pozytywnej rekomendacji refundacyjnej wydanej przez Radę Konsultacyjną, żaden z preparatów nie został do dnia dzisiejszego wpisany na listę świadczeń gwarantowanych. **Xeomin®** nie był do tej pory oceniany przez AOTM w przedmiotowym wskazaniu.

Rekomendacje zagranicznych agencji

Dysport® uzyskał pozytywną rekomendację agencji HAS, PBAC oraz NHS Scotland odnośnie do finansowania w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Preparat **Botox®** uzyskał pozytywną rekomendację HAS, PBAC oraz NHS Scotland odnośnie do finansowania ze środków publicznych w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej.

Pozostałe agencje i organizacje działające w Wielkiej Brytanii (NICE), Kanadzie (CADTH) i Szwecji (SBU) nie przedstawiły swojego stanowiska co do finansowania preparatów Dysport® i Botox® w przedmiotowym wskazaniu. Szczegóły dotyczące rekomendacji finansowych przedstawiają tabele

poniżej (Tabela 18, Tabela 19). **Xeomin®** uzyskał negatywną rekomendację CADTH, rekomendowany jest przez HAS oraz NHS, nie był natomiast oceniany przez australijski PBAC

Tabela 18.
Szczegółowy opis rekomendacji wydanych przez agencje ds. oceny technologii medycznych dotyczących finansowania preparatów toksyny botulinowej typu A

Agencja	Rekomendacja	Szczegóły
Dysport®		
AOTM	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (obecnie programu lekowego) NFZ.
NHS Scotland	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w leczeniu ogniskowej spastyczności, w tym spastyczności ogniskowej kończyny górnej, w połączeniu z fizjoterapią.
HAS	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie w lecznictwie zamkniętym i w ramach innych świadczeń opieki zdrowotnej w populacji pacjentów >12 r.ż. ze spastycznością kończyny górnej niezależnie od etiologii schorzenia.
PBAC	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów z umiarkowaną do poważnej spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu jako terapii: - po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego (fizjoterapia i/lub doustne leki antyspastyczne), - dodanej do fizjoterapii.
Botox®		
AOTM	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (obecnie programu lekowego) NFZ. Jednocześnie Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania preparatu Botox® w ramach wykazu leków refundowanych.
NHS Scotland	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów ze spastycznością ogniskową nadgarstka i ręki w terapii skojarzonej z fizjoterapią lub terapią zajęciową.
HAS	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie w lecznictwie zamkniętym i w ramach innych świadczeń opieki zdrowotnej w populacji pacjentów >12 r.ż. ze spastycznością kończyny górnej niezależnie od etiologii schorzenia.
PBAC	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów z umiarkowaną do poważnej spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu: - po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego (fizjoterapia i/lub doustne leki antyspastyczne), - dodanej do fizjoterapii.
Xeomin®		
HAS	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie oraz włączenie na listę leków zatwierdzonych dla szpitali i różnych służb publicznych w rozszerzonym wskazaniu oraz w dawkach dopuszczonych do obrotu.
NHS Scotland	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, manifestującej się zgiętym nadgarstkiem oraz zaciśniętą pięścią.
CADTH	Negatywna	Nie rekomenduje, ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio Xeomin® z preparatem Botox® w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu oraz niejasny wpływ preparatu na funkcjonowanie pacjenta, a także brak oceny jakości życia.

Tabela 19.

Podsumowanie rekomendacji wybranych agencji HTA dotyczących finansowania leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu

Lek	AOTM	NICE	NHS Scotland	CADTH	PBAC	HAS	SBU
Dysport®	R [65]	BR	R [67]	BR	R [68]	R [69]	BR
Botox®	R [65]	BR	R [70]	BR	R [71]	R [72]	BR
Xeomin®	BR	BR	R [73]	NR [74]	BR	R [75]	BR
Fenol	BR	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Alkohol etylowy	BR	BR	BR	BR	BR	BR	BR

R) Rekomendowany; NR) nierekomendowany; BR) Brak rekomendacji.

3.2.2. Sposoby finansowania preparatów toksyny botulinowej w Polsce i zagranicą

W Polsce terapia spastyczności kończyny górnej u dorosłych po udarze mózgu za pomocą toksyny botulinowej typu A **nie jest finansowana** ze środków publicznych. [REDACTED]

W wyniku przeszukania stron agencji HTA oraz sieci Internet zidentyfikowano jedynie informacje na temat finansowania preparatów toksyny botulinowej w Australii. Refundacją w tym kraju objęte są preparaty Dysport® i Botox®, ich finansowanie odbywa się tam w ramach tzw. programu botulinowego (*Botulinum Toxin Program*), który gwarantuje bezpłatną terapię za pomocą preparatu Dysport® lub Botox® m.in. pacjentom ze spastycznością poudarową kończyny górnej (o stopniu umiarkowanym do poważnego wg skali MAS). Terapia obejmuje 4 wstrzyknięcia preparatu przypadające na każdą kończynę górną na całe życie, i może być stosowana po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej (fizjoterapia i/lub doustne leki anty-spastyczne) lub jako terapia dodana do fizjoterapii, jednak nie wcześniej niż 3 mies. po udarze. Leczenie w ramach programu jest przerywane, jeśli po dwóch podaniach toksyny botulinowej nie obserwuje się u pacjenta ≥ 1 pkt poprawy w skali MAS. [76]

3.2.3. Projekt Programu Lekowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.4. Koszty terapii

Obecnie w Polsce preparaty toksyny botulinowej typu A **nie są refundowane we wskazaniu obejmującym leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu**, natomiast dostępne są bezpłatnie dla pacjentów w ramach programów lekowych leczenia dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy oraz spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym.

[Redacted text block]

Alkohol etylowy i fenol nie są bezpośrednio finansowane przez NFZ. Preparaty, o ile są stosowane, nie są refundowane odrębnie, ale łącznie z procedurą ich podania – w trakcie hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej.

Tabela 20.
Ceny jednostkowe preparatów toksyny botulinowej

Preparat	Producent	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]
Dysport®	Ipsen	1 fiol. a 500j.	██████	██████
Botox®	Allergan	1 fiol. a 100j.	██████	██████
Xeomin®	MerzPharma	1 fiol. a 100j.	██████	██████

Tabela 21.
Koszty jednostkowe podania – wskazanie spastyczność kończyny górnej lub jej części u pacjentów po udarze mózgu

Nazwa handlowa	Opakowanie	Dawkowanie	Źródło danych na temat dawkowania	Koszt za 1 podanie [zł]
Dysport®	1 fiol. a 500j.	500–1000	ChPL [79]	██████
Botox®	1 fiol. a 100j.	200–240	ChPL [80]	██████
Xeomin®	1 fiol. a 100j.	170–400	ChPL [81]	██████

3.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]

Spastyczność to schorzenie charakterystyczne dla uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Może ono występować w następstwie różnych zespołów i jednostek chorobowych, w tym: udaru mózgu, stwardnienia rozsianego, dziecięcego porażenia mózgowego oraz innych. Spastyczność o niewielkim nasileniu zwykle nie wymaga leczenia, a w rzadkich przypadkach leczenie jest niewskazane, np. gdy spastyczność umożliwia zachowanie pionizacji pacjenta. Jednak w większości przypadków schorzenie to ogranicza codzienne funkcjonowanie, jest przyczyną bólu oraz utrudnia rehabilitację i pielęgnację pacjenta – co najczęściej ma miejsce w przypadku spastyczności kończyny górnej. Aktualnie znanych jest kilka skutecznych form terapii spastyczności, jednakże dobór właściwej terapii każdorazowo powinien zostać poprzedzony analizą indywidualnych celów terapii.

Według standardów i wytycznych praktyki klinicznej leczenie spastyczności poudarowej kończyny górnej jest procesem złożonym – interdyscyplinarnym, w którym istotną rolę, obok właściwe dobranej rehabilitacji, odgrywa leczenie farmakologiczne. Analiza wytycznych oraz aktualnej praktyki, wykazała, że w ramach farmakoterapii możliwe jest zastosowanie 3 form terapii: leczenie doustnymi środkami antyspastycznymi, leczenie miejscowe oraz leczenie dokanałowe. Preparat Dysport® należy do preparatów o miejscowym charakterze działania, znajdującym zastosowanie w przypadku spastyczności ogniskowej i/lub wieloogniskowej.

Według wytycznych praktyki klinicznej i aktualnej praktyki klinicznej leczenie doustnymi środkami regulującymi napięcie mięśniowe zalecane jest w przypadku spastyczności uogólnionej. W ramach tej formy leczenia najczęściej stosowane są: baklofen, tizanidyna, tolperizon, diazepam i tetrazepam. Poważnym ograniczeniem leczenia doustnymi środkami antyspastycznymi jest niekorzystny profil bezpieczeństwa wynikający z ogólnoustrojowego działania dostępnych preparatów. Ponadto większość wytycznych wskazuje na niewielką efektywność kliniczną preparatów tej grupy leków i nie zaleca tej formy terapii jako wyłącznej metody postępowania w przypadku spastyczności związanej z silnymi dolegliwościami bólowymi i/lub napięcia utrudniającego pacjentowi codzienne funkcjonowanie. Wytyczne dopuszczają jedynie możliwość stosowania doustnych środków antyspastycznych w tej grupie chorych jako postępowania uzupełniającego leczenie miejscowe. Z uwagi na inne uplasowanie terapii doustnej w algorytmie postępowania terapeutycznego, a także pozostałe z przytoczonych argumentów, **leczenie doustnymi środkami antyspastycznymi nie będzie rozważane w analizach HTA jako komparator dla preparatu Dysport®**.

Leczenie miejscowe zalecane jest pacjentom ze spastycznością ogniskową lub wielogniskową, gdy schorzenie jest przyczyną bólu i stanowi poważne ograniczenie w rehabilitacji bądź codziennym funkcjonowaniu. W ramach leczenia miejscowego wszystkie wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie toksyny botulinowej typu A – najczęściej jako terapii dodanej do odpowiedniej formy rehabilitacji (fizjoterapia, elektrostymulacja). Ponadto w przypadku ciężkiej spastyczności dopuszcza się łączenie leczenia miejscowego z leczeniem doustnym.

Większość wytycznych praktyki klinicznej nie wskazuje rodzaju preparatu toksyny botulinowej, który powinien zostać zastosowany w ramach leczenia miejscowego, natomiast niektóre wskazują na preparaty Dysport® oraz [REDACTED]

[REDACTED] r. W chwili obecnej żaden z preparatów toksyny botulinowej typu A nie jest finansowany w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych. Dysport® i Botox® uzyskały natomiast pozytywną rekomendację prezesa AOTM w sprawie włączenia tych leków w wykaz świadczeń gwarantowanych. Xeomin® nie był do tej pory oceniany w przedmiotowym wskazaniu przez AOTM. W związku z tym w Polsce brak jest aktualnie aktywnej refundowanej terapii, z którą – mając na uwadze zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. – należałoby porównać Dysport®. W takiej sytuacji Rozporządzenie MZ wskazuje na konieczność porównania się z przynajmniej jedną nierefundowaną terapią aktywną. [REDACTED]

Według polskich standardów postępowania alternatywę dla terapii toksyną botulinową typu A, w sytuacji ograniczonego zastosowania toksyny botulinowej (np. brak dostępności), stanowią alkohol etylowy oraz fenol podawane miejscowo. Istotnym ograniczeniem stosowania tego typu terapii są liczne działania niepożądane, w tym także podwyższone ryzyko wystąpienia silnego bólu poniżej poziomu podania. Chociaż obie terapie nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu i nie mają jednoznacznych doniesień wskazujących na rozpowszechnienie tego typu terapii w praktyce klinicznej, to – zważywszy na prawdopodobnie niskie koszty terapii tymi preparatami – należy założyć, że obie metody potencjalnie należą do rozwiązań terapeutycznych rozważanych w warunkach polskich. Potwierdzeniem tej tezy zdaje się również fakt, że w raporcie z oceny weryfikacyjnej preparatów Dysport® i Botox® przeprowadzonej przez AOTM leczenie alkoholem etylowym oraz fenolem zostało wskazane przez ekspertów klinicznych jako terapia standardowa obecnie dostępna w Polsce. Wobec tego, zarówno **alkohol etylowy, jak również fenol będą stanowiły komparatory w ramach analiz HTA.**

Pozostałe formy terapii, tj. **leczenie dokanałowe** z wykorzystaniem baklofenu i/lub fenolu zalecane są jedynie w przypadkach zaawansowanej spastyczności, gdy dotychczasowe leczenie farmakologiczne okazało się nieskuteczne. Zgodnie z obowiązującym Programem Lekowym leczenie spastyczności za pomocą wszczepienia pompy baklofenowej nie jest refundowane w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Z kolei **leczenie chirurgiczne** rekomendowane jest w sytuacji, gdy wyczerpano wszystkie inne niechirurgiczne formy terapii (rehabilitacje i leczenie farmakologiczne). Ze względu na powyższe argumenty zarówno leczenie dokanałowe, jak również leczenie chirurgiczne **nie stanowią komparatorów dla preparatu Dysport®.**

Należy również pamiętać o tym, że ze względu na silnie ograniczony w Polsce dostęp do nieodpłatnej terapii farmakologicznej w przypadku spastyczności zlokalizowanej w obrębie kończyny górnej, znaczna część pacjentów będzie przydzielana wyłącznie do postępowania rehabilitacyjnego, w niektórych przypadkach w połączeniu z leczeniem doustnymi środkami antyspastycznymi. Ponieważ nie są to preparaty ukierunkowane na terapię spastyczności zogniskowanej i wielogniskowej, powinny mieć charakter wyłącznie uzupełniający dla terapii miejscowej. W chwili obecnej stanowią one w Polsce najlepszą terapię podtrzymującą (BSC; *Best Supportive Care*), która wobec powyższego również należy do komparatorów dla preparatu Dysport®.

Tabela 22.
Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA

Terapia	Argumentacja za i przeciw uwzględnieniu terapii w grupie komparatorów		Komparator dla Dysportu®
Farmakologiczne postępowanie uogólnione			
Doustne środki antyspastyczne	ZA	BRAK	NIE
	PRZECIW	Rekomendowane wyłącznie w przypadku spastyczności uogólnionej, niewielka efektywność kliniczna, niekorzystny profil bezpieczeństwa	
Leczenie dokanałowe z zastosowaniem pompy baklofenowej	ZA	BRAK	NIE
	PRZECIW	Inwazyjna metoda leczenia wskazana dopiero po niepowodzeniu innych, w tym miejscowych, form terapii farmakologicznej. W Polsce nier refundowana w terapii spastyczności kończyny górnej	
Farmakologiczne postępowanie miejscowe			
BTX-A			
Fenol i alkohol etylowy	ZA	Wskazany przez wytyczne polskie, a także część wytycznych zagranicznych jako terapia rekomendowana w terapii miejscowej w sytuacji, gdy BTX-A nie są dostępne. Niskie koszty podania sprawiają, że pomimo braku refundacji, dostęp do terapii nie jest ograniczony względami kosztowymi, w tej sytuacji może zastępować BTX-A, pomimo wskazywanych ograniczeń takiej formy leczenia	<u>TAK</u>
	PRZECIW	Niekorzystny profil bezpieczeństwa może ograniczać rozpowszechnienie terapii	
Postępowanie niefarmakologiczne i inne			
Leczenie chirurgiczne	ZA	BRAK	NIE
	PRZECIW	Wskazywane dopiero, gdy wyczerpią się wszystkie możliwe formy postępowania farmakologicznego	
BSC rehabilitacja z możliwością podania leków doustnych	ZA	Z uwagi na brak refundowanej terapii miejscowej w spastyczności kończyny górnej stanowi w Polsce aktualny standard postępowania z pacjentem	<u>TAK</u>
	PRZECIW	BRAK	

3.4. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.4.1. Populacja docelowa

Zgodnie z zapisami projektu Programu Lekowego populację docelową w ramach analiz HTA będą stanowili **dorośli pacjenci** (≥ 18 r.ż.) **z poudarową** (udar/udary niedokrwienny lub krwotoczny przebyty w okresie co najmniej [REDACTED] **spastycznością kończyny górnej** [REDACTED]

3.4.2. Interwencja

Preparat Dysport® stosowany domięśniowo w łącznej dawce nieprzekraczającej 1000 U. Dawka łączna jest rozdzielana na odpowiednie partie mięśniowe objęte spastycznością.

3.4.3. Komparatory

Komparatorami w ramach analiz HTA będą:

- **BSC (Best Supportive Care)** – najlepsza terapia podtrzymująca, rozumiana jako rehabilitacja z lub bez doustnych środków antyspastycznych,
- [REDACTED] – w dawce ustalonej indywidualnie do potrzeb pacjenta,
- **Alkohol etylowy** – stosowany miejscowo,
- **Fenol** – stosowany miejscowo.

[REDACTED] Z tego względu w ramach analiz HTA uwzględniane zostaną także badania, których uczestniczyli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej bez względu na lokalizację mięśni.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.3.

3.4.4. Punkty końcowe

Podstawowym celem leczenia pacjentów ze spastycznością poudarową kończyny górnej jest poprawa sprawności ruchowej w obrębie zajętej chorobowo kończyny. Parametr ten ma bezpośredni wpływ na codzienne funkcjonowanie (np. mycie, jedzenie, chwytanie) oraz jakość życia pacjenta.

Istotna w aspekcie konsekwencji klinicznych jest także ocena napięcia mięśniowego oraz dolegliwości bólowych, które zazwyczaj stanowią istotne ograniczenie utrudniające proces rehabilitacji. Mogą one stanowić przyczynę zaniechania przez pacjenta dalszego leczenia i prowadzić do rozwoju wtórnych schorzeń oraz powikłań medycznych, np. utrwalonych przykurczy, zaniku mięśni oraz rozwoju zespołu cieśni nadgarstka.

Wykazanie skuteczności odnośnie do ww. wymienionych punktów końcowych pozwala na wysnucie wniosku, że zastosowanie preparatu Dysport® w procesie terapeutycznym poudarowej spastyczności kończyny górnej przyczynia się do uzyskania korzyści klinicznych zarówno z punktu widzenia pacjenta, jak również płatnika.

W ramach analiz HTA szczegółowo zostanie również przeanalizowany profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz komparatorów.

Podsumowując, w ramach analiz HTA zostaną ocenione następujące punkty końcowe raportowane w postaci dychotomicznej lub ciągłej:

Tabela 23.
Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej

Skuteczność	Bezpieczeństwo
<ul style="list-style-type: none"> • Napięcie mięśniowe w skali MAS lub ASH • Zakres ruchu aktywnego (AROM) i biernego (PROM) • Funkcjonalność/sprawność ogólna i zadaniowa • Ból w spoczynku i w trakcie wykonywania ruchu • Subiektywna ocena skuteczności terapii wg pacjenta i/lub opiekuna • Jakość życia 	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

4.1. Dysport®

Grupa farmakoterapeutyczna: toksyna botulinowa, kod ATC: M03AX01 [79]

Mechanizm działania: W wyniku działania substancji aktywnej preparatu Dysport® (kompleksu toksyny *Clostridium botulinum* typu A) dochodzi do zahamowania uwalniania acetylocholin w presynaptycznych zakończeniach nerwów, w następstwie czego dochodzi do blokady nerwowo-mięśniowej. Kompleks nie ma wpływu na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani też na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym. W mechanizmie działania toksyny botulinowej można wyróżnić trzy etapy. Etap I to związanie toksyny błoną presynaptyczną neuronu, etap II to przeniknięcie toksyny przez błonę presynaptyczną, a etap III to hamowanie uwalniania acetylocholin przez toksynę, co powoduje porażenie mięśni. Klinicznej poprawy należy oczekiwać w ciągu 2 tyg. od podania preparatu. Wstrzyknięcia należy powtarzać co 16 tyg. lub z większą częstością tak, aby zapewnić utrzymanie się odpowiedzi, jednak nie częściej niż co 12 tyg. Po utworzeniu się nowych zakończeń nerwowych i stworzeniu połączeń z postsynaptyczną płytką ruchową stopniowo dochodzi do powrotu przekazywania impulsów. [79]

Wskazania do stosowania: Produkt wskazany jest w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u osób dorosłych. Ponadto preparat posiada rejestrację także w innych wskazaniach, takich jak: dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u chodzących dzieci w wieku 2 lub więcej lat z porażeniem mózgowym dziecięcym, kurczowy kręcz szyi u dorosłych, kurcz powiek u dorosłych, połowiczny kurcz twarzy u dorosłych oraz nadmierna potliwość pach. [79]

Dawkowanie i sposób podawania: Produkt podawany domięśniowo. Zalecana wielkość dawki wynosi 1000 jednostek. Dawkę należy rozdzielić na poszczególne mięśnie (Tabela 24). Nie zaleca się przekraczania dawki 1000 jednostek. Podanie preparatu powtarza się co 16 tyg., lub z częstotliwością zapewniającą utrzymanie odpowiedzi na leczenie, ale nie częściej niż co 12 tyg.

W przypadkach, gdy zachodzi podejrzenie, że podanie preparatu może doprowadzić do nadmiernego osłabienia siły mięśniowej docelowych mięśni, zalecane jest obniżenie dawki początkowej. [79]

Tabela 24.
Szczegółowy opis sposobu dawkowania preparatu Dysport®

Mięsień kończyny górnej	Liczba jednostek
Mięsień zginacz palców głęboki	150 jednostek*
Mięsień zginacz palców powierzchowny	150– 250 jednostek*
Mięsień zginacz nadgarstka łokciowy	150 jednostek*
Mięsień zginacz nadgarstka promieniowy	150 jednostek*
Mięsień dwugłowy ramienia	300– 400 jednostek**

* – 1 wstrzyknięcie; ** – 2 wstrzyknięcia.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leku. [79]

Działania niepożądane: Wśród działań niepożądanych występujących często (>1/100 do <1/10 przypadków) po podaniu preparatu Dysport® wymienia się: ogólne osłabienie, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból lub siniak w miejscu wstrzyknięcia. Z kolei do działań niepożądanych występujących często (>1/100 do <1/10 przypadków) podczas leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu należą: dysfagia, osłabienie mięśni ręki oraz przypadkowe urazy/upadki. [79]

Rejestracja: Preparat Dysport® został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 18 września 1997 roku na podstawie pozwolenia nr R/7292. Podmiot odpowiedzialny: Ipsen Limited. [79]

Refundacja: Obecnie preparat Dysport® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu spastyczności kończyny górnej u dorosłych po udarze mózgu. [79]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Alkohol etylowy/fenol

Grupa farmakoterapeutyczna: Nie odnaleziono informacji pozwalających na wskazanie grupy farmakoterapeutycznej alkoholu etylowego i fenolu.

Mechanizm działania: Dane na temat mechanizmu działania alkoholu etylowego oraz fenolu są ograniczone. [4, 6] Alkohol etylowy przy niższych stężeniach działa jak miejscowy środek znieczulający poprzez inhibicję kanałów sodowych powoduje blokadę przewodnictwa nerwowego, natomiast w wyższych stężeniach (<50%) powoduje denaturację białek. Fenol wywołuje denaturację białek oraz niewybiórcze niszczenie tkanek w rejonie wstrzyknięcia. W ciągu kilku tygodni od podania substancji dochodzi do degeneracji neuronów. Działanie fenolu zaczyna się krótko po wstrzyknięciu i utrzymuje się od 2 do 12 mies. [82]

Wskazania do stosowania: Nie odnaleziono danych na temat wskazania rejestracyjnego alkoholu etylowego i fenolu, gdyż nie są to preparaty formalnie zarejestrowane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu. Według prac poglądowych miejscowe podanie fenolu i alkoholu etylowego stosuje się w leczeniu ciężkiej i stałej spastyczności. Dostępne dane wskazują, iż obie substancje są najczęściej stosowane w przypadku spastyczności kończyny dolnej. [49] Ponadto podanie fenolu zaleca się w leczeniu dużych mięśni oraz przy wystąpieniu blokad nerwów z przewagą włókien ruchowych. [4]

Dawkowanie i sposób podawania: Nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących dawkowania alkoholu etylowego i fenolu w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych. Obie substancje stosuje się w leczeniu miejscowym. Fenol podawany jest w roztworze gliceryny, w stężeniu 5–6,5%. Z kolei alkohol etylowy podaje się w roztworze wodnym, w stężeniu powyżej 10%. [4–6]

Przeciwwskazania: Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie przeciwwskazań alkoholu etylowego lub fenolu.

Działania niepożądane: Według prac poglądowych zabiegi z użyciem alkoholu etylowego i fenolu obarczone są dużym ryzykiem wystąpienia trwałego uszkodzenia nerwu, zaburzeń czucia i powikłań naczyniowych. W miejscu podania roztworu alkoholu etylowego mogą wystąpić objawy ostrego zatrucia alkoholem, natomiast po zastosowaniu fenolu może wystąpić miejscowy ból, opuchlizna oraz zwłóknienie tkanek. [4, 5]

Rejestracja: Nie zidentyfikowano preparatów zawierających alkohol etylowy lub fenol zarejestrowanych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.

Refundacja: Nie odnaleziono danych dotyczących finansowania alkoholu etylowego i fenolu w przedmiotowym wskazaniu.

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

[Redacted text block containing criteria for population inclusion]

[REDAKTOWANE]

Ponadto za spełniające kryteria kwalifikacji do analizy uznawano wszystkie próby kliniczne obejmujące pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o etiologii poudarowej bez względu na lokalizację mięśni dotkniętych spastycznością, czas od przebytego udaru oraz obecność bólu ramienia towarzyszącego spastyczności.

Interwencja

[REDAKTOWANE]

Do analizy kwalifikowano badania, w których oceniana interwencja stosowana była łącznie z BSC (rehabilitacja z lub bez doustnych środków antyspastycznych), co zostało jasno sprecyzowane w badaniu, lub też protokół badań nie wykluczał możliwości stosowania BSC.

Komparatory

- Odpowiadające standardowej praktyce w Polsce:
 - BSC
- Aktywne terapie wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej:
 - Alkohol etylowy (podanie miejscowe);
 - Fenol (podanie miejscowe).

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących preparat Dysport® z komparatorami, w przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne o wspólnej z badaniami dla preparatu Dysport® grupie referencyjnej (BSC), umożliwiającej przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Za spełniające kryteria włączenia do analizy uznawano również prace, w których grupy badane otrzymujące aktywną terapię stosowały jednocześnie BSC (protokół jasno precyzował takie kryterium lub nie wykluczał jego możliwości).

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**
 - Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS lub ASH;
 - Zakres ruchu aktywnego (AROM) lub biernego (PROM);
 - Ocena funkcjonalności/sprawności ogólnej i zadaniowej;
 - Ocena bólu w spoczynku i w trakcie wykonywania ruchu;

- Subiektywna ocena skuteczności terapii wg pacjenta i/lub opiekuna;
- Jakość życia.
- **Bezpieczeństwo:**
 - Działania niepożądane ogółem, w tym ciężkie, związane z leczeniem i wymagające przerwania terapii;
 - Działania niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym lub skrzyżowane, jeśli raportowano wyniki przed pierwszym przejściem krzyżowym.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania, których wyniki opublikowano w postaci pełnych tekstów.

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których:

- nie określono etiologii spastyczności lub włączano pacjentów bez względu na etiologię, a wyniki przedstawiono łącznie, bez odpowiedniej stratyfikacji,
- analizowano pacjentów ze spastycznością poudarową kończyn (górnej i/lub dolnej), a wyniki przedstawiono łącznie bez odpowiedniej stratyfikacji,
- zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie było dozwolone stosowanie BSC, zdefiniowanego jako rehabilitacja w połączeniu z lub bez doustnych środków antyspastycznych,
- kwalifikowano pacjentów wyłącznie z populacji azjatyckiej,
- nie określono rodzaju lub dawki użytego preparatu.

Wyłączano także badania:

- z których wyniki opublikowano wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych,
- stanowiące opracowania wtórne danych pierwotnych z badań RCT.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Tabela 26). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (AS). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

Tabela 26.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Populacja	Spasticity, Muscle Spasticity, Spastic, Clasp-Knife spasticity, Clasp Knife spasticity, spast*, Stroke, strokes, poststroke, Cerebral Stroke, Cerebral Strokes, Cerebrovascular Apoplexy, Brain Vascular Accident, Cerebrovascular Accident, Cerebrovascular Accidents, CVA, CVAs, Cerebrovascular Stroke, apoplexy, limb*, Arm, arms, elbow, elbows, forearm, forearms, finger, fingers, thumb, thumbs, shoulder, shoulders, hand, hands, wrist, wrists, thenal, thenals, thenar, upper extremity, upper extremities, upper limb, upper limbs, bicep*, biceps, quadriceps, quadriceps*, metacarpus, membrum superius
Interwencja	Botulinum toxin, Botulinum toxin type A, Botulinum Neurotoxin A, Neurotoxin A Botulinum, Clostridium botulinum A Toxin, Clostridium Botulinum Toxin Type A, Botulinum A Toxin, Toxin Botulinum A, Oculinum, BTX, BTX-A, BTX A, BoNTA, BoNT-A, BoNT A, Dysport, Abobotulinumtoxin A, abobotulinum toxin A
Komparatory	Botox, onabotulinumtoxin A, onabotulinum toxin A, Alcohol, Ethanol, Ethyl Alcohol, Phenol, Carboic Acid, Hydroxybenzene, Acid Carboic, injection*, neurolysis, *denervation, chemical neurolysis, chemical neurolyses, intramuscular neurolysis, chemical denervation, chemodenervation*, neuromuscular blockade, nerve block, nerve blocks, nerve blockades, motor point block
Punkty końcowe	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym</i>
Metodyka	randomized controlled trial, random*, rct, singl*, doubl*, trebl*, tripl*, blind*, mask*, single blind, double blind, triple blind, placebo, placebo controlled, placebo controlled, placebo-controlled, blinding, cross*over, crossover, trial, study, controlled, controlled clinical trial, controlled trial, controlled study, randomly, allocation, allocate*

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką neurologiczną (PTN, AAN, ESO, ANZAN, CAN-ACN, The Stroke Association, ASA, ANA),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, TGA, URPL),
- strony producentów preparatów toksyny botulinowej typu A (Ipsen, Allergan) oraz strony internetowe produktów toksyny botulinowej typu A.

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 17 grudnia 2012 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

Wyniki wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego w najważniejszych bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) 1 marca 2013 r. wskazały na brak dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

5.3.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AS, MM, NK). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego

analitka (JSD). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), wg której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas od udaru mózgu, rodzaj udaru mózgu),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (pierwszorzędowych i drugorzędowych – dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia, bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad.

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (AS, MM) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (SS).

5.5. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównania preparatu Dysport® z komparatorami, w przypadku punktów końcowych dychotomicznych, przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W każdym przypadku podawano wartość RD (bezwzględna różnica ryzyka), a gdy różnica była istotna statystycznie – również NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*). W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano wartości końcowe wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci zmian. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności uznawano wyniki pochodzące z metaanalizy co najmniej dwóch badań. Kumulacji poddawano także badania różniące się obecnością PLC w grupie kontrolnej, niemniej w takich sytuacjach przed przystąpieniem do metaanalizy weryfikowano, czy kierunki wnioskowania z badań z i bez PLC są względem siebie spójne (szczególnie w przypadku subiektywnych punktów końcowych, na wynik których wpływ może mieć zaślepienie). W razie stwierdzenia znacznych rozbieżności wyniki prac z PLC oraz bez PLC prezentowano rozłącznie. W przypadku wnioskowania na podstawie pojedynczych badań, w pierwszej kolejności uwzględniano wyniki analizy statystycznej prezentowane przez autorów publikacji. W większości badań wyniki raportowano po pierwszym podaniu toksyny, tj. do 12–16 tyg., dane dla skuteczności po więcej niż jednym podaniu pochodziły z pojedynczych prób, w których analiza wyników dla dłuższych okresów obserwacji miała charakter wybiórczy (pojedyncze punkty końcowe), dlatego przedstawiono je jako dane uzupełniające wnioski z obliczeń przeprowadzonych dla jednego podania. W analizie bezpieczeństwa nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do liczby podań preparatu, co wynikało ze sposobu raportowania danych w publikacjach.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

5.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności

poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjęto, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

5.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro.

6. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **9621** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**8630** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **139** publikacji. [REDACTED]

[REDACTED]. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Wśród włączonych do analizy klinicznej prac dostępne były następujące porównania:

1. Dysport® vs BSC, w tym:

- 1 badanie, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali BSC, a w grupie kontrolnej nie stosowano PLC (Dysport® + BSC vs BSC)
- 8 badań, w których wszyscy pacjenci otrzymywali BSC, a w grupie kontrolnej stosowano PLC (Dysport® + BSC vs BSC + PLC)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W toku systematycznego przeszukania **nie zidentyfikowano** żadnych **badań RCT dla alkoholu etylowego i fenolu**, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

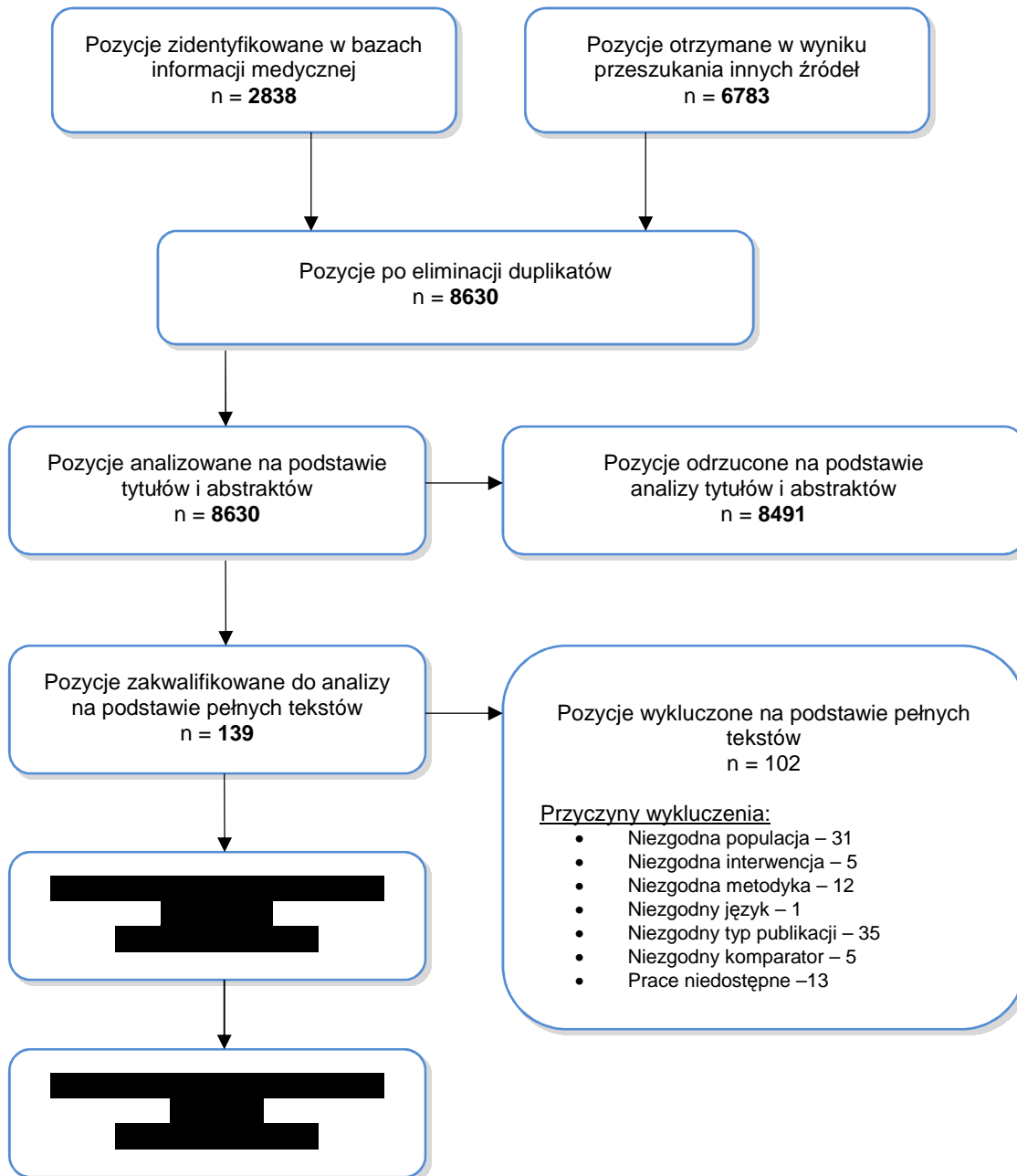
W związku z powyższym, niezależnie od tego, czy w grupach kontrolnych poza BSC pacjenci otrzymywali jednocześnie PLC, wszystkie badania testowały, czy dodanie toksyny botulinowej typu A do postępowania rehabilitacyjnego jest korzystniejsze od stosowania samej rehabilitacji. Z tego względu badania z lub bez PLC opisywano łącznie. Najpierw przeprowadzono ocenę efektów klinicznych każdego z preparatów względem BSC (Rozdz. 7 oraz Rozdz. 8), a następnie przeprowadzono wnioskowanie pośrednie (Rozdz. 7.1).

Z wyjątkiem nielicznych przypadków, w niemal wszystkich badaniach oceniano jednokrotne podanie [redacted] Dane po więcej niż jednym podaniu raportowano wybiórczo, dla pojedynczych punktów końcowych. Z uwagi na charakter działania leku, zgodnie z którym maksymalne efekty terapeutyczne uwiadcniają się w pierwszych 2–4 tyg. od iniekcji, a następnie są one znoszone w 12–16 tyg. od podania leku, ocena skuteczności leku wyłącznie po jednym podaniu zapewnia kompletną obserwację efektów terapii. Z tego względu zasadnym było, aby podstawowe wnioskowanie o skuteczności terapii przeprowadzić w odniesieniu do jednej iniekcji. Dane po więcej niż jednej iniekcji przedstawiono uzupełniająco w Rozdz. 10. Mając na uwadze mechanizm działania leku, w dokumencie głównym zaprezentowano efekty terapeutyczne oceniane w dwóch interwałach czasowych, tj. w pierwszych tygodniach od iniekcji (do 4. tyg.) oraz w końcowej fazie działania leku (po 12–16 tyg.). Wszystkie pozostałe okresy obserwacji, raportowane w badaniach, zaprezentowano w Aneksie.

Sposób raportowania danych w poszczególnych pracach był zróżnicowany. Największe rozbieżności dotyczyły: skal pomiarowych wykorzystanych do oceny punktów końcowych, okresów oceny poszczególnych efektów terapeutycznych oraz raportowania danych dla różnych grup mięśniowych. Dlatego w głównej części analizy przedstawiono najważniejsze wyniki dla wspólnych z większością prac punktów końcowych a pozostałe dane szczegółowe zaprezentowano w aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

W analizie zaprezentowano również wyniki analizy efektywności rzeczywistej (Rozdz. 11) oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa (Rozdz. 12).

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



6.2. Charakterystyka badań klinicznych

6.2.1. Dysport® vs BSC

6.2.1.1. Dysport® + BSC vs BSC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie dla porównania preparatu Dysport® z BSC (BoTULS, 11 publikacji), spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, w którym grupa kontrolna nie otrzymywała placebo. [83–93]

Pracę zaprojektowano jako randomizowaną, wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Zastosowano centralną randomizację za pomocą metody permutowanych bloków, zapewniającą ukrycie kodu alokacji. Pracę przeprowadzono w schemacie otwartym, zaślepienie obejmowało jedynie osoby analizujące wyniki. W publikacji przedstawiono poprawny opis liczby pacjentów utraconych z badania, wraz z podaniem jej przyczyn. Jakość metodologiczną badania oceniono jako średnią (3/5 pkt w skali Jadad).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była sprawność ruchowa kończyny górnej, oceniana wg skali ARAT. Poza tym oceniano również samodzielność chorego w czynnościach życia codziennego (wskaźnik Barthel); wskaźnik ruchliwości (MI); pomiar siły ścisku dłoni; test dziewięciu kołków; napięcie mięśniowe wg skali MAS; funkcjonalność kończyny górnej; jakość życia wg skali: SIS, EQ-D5, *Oxford handicap scale*; ból kończyny górnej w skali numerycznej; subiektywną skuteczności terapii za pomocą Kanadyjskiego Pomiaru Wykonania Zajęciowego (COPM). Ewaluacji poddano także bezpieczeństwo terapii. Dodatkowo oceniano również wpływ stopnia niepełnosprawności oraz długości okresu między udarem a podaniem preparatu Dysport® na skuteczność interwencji. Wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą pacjentów, dla których były dostępne wyniki dla danego punktu końcowego. Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), polegającą na analizie wyników w grupach wyodrębnionych na podstawie typu interwencji, jaką faktycznie w toku badania otrzymał pacjent, niezależnie od tego, do jakiej grupy został pierwotnie zrandomizowany. W badaniu testowano hipotezę wyższej skuteczności (*superiority*) preparatu Dysport® dodanego do terapii standardowej, nad samą terapią standardową.

Populację docelową w badaniu stanowili pacjenci ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu z ograniczoną sprawnością kończyny górnej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat w grupie badanej i 66 lat – w kontrolnej. Protokół badania dopuszczał udział pacjentów z udarem przeżytym przynajmniej jeden mies. przed rekrutacją, przy czym mediana czasu od udaru mózgu wynosiła odpowiednio 11 i 9 mies., co wskazywało tym samym, że w rzeczywistości u przynajmniej połowy pacjentów biorących udział w badaniu udar wystąpił w znacznie dłuższym niż mies. odstępie

czasu¹. Nie podano informacji na temat wcześniejszej terapii stosowanej w spastyczności. Zgodnie z informacją przedstawioną w badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z ocenianych obszarów w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów. W sumie w badaniu wzięło udział 332 pacjentów.

Pacjentom podawano w zależności od potrzeb od 1 do 4 dawek preparatu, w 12-tygodniowych odstępach czasu. Dane raportowano po pierwszym podaniu (w 4. i 12. tyg.) oraz na końcu okresu obserwacji po podaniu 4 iniekcji, tj. po 48 tyg. Maksymalna dopuszczalna dawka preparatu Dysport® przypadająca na jedno podanie wynosiła 1000 U. Dawka ta była rozdzielana na poszczególne partie mięśniowe w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, oznacza to że nie wszyscy pacjenci otrzymali jednakową dawkę preparatu (sytuacja taka stanowi odzwierciedlenie praktyki klinicznej). Mediana dawki inicjacyjnej wynosiła 200 U, podzielone pomiędzy poszczególne partie mięśniowe. Mediana wielkości dawek po 3, 6 oraz 9 mies wynosiła 300 U, podzielone pomiędzy poszczególne partie mięśniowe; nie podano informacji dotyczącej średniej stosowanej dawki. Każdy z pacjentów, zarówno w grupie badanej, jak i w ramieniu kontrolnym, uczestniczył w zajęciach fizjoterapii, a zatem grupa kontrolna odpowiadała w praktyce postępowaniu BSC. Dozwolone było przyjmowanie leków antyspastycznych, przy czym nie podano żadnych danych na temat odsetka pacjentów, u których zastosowano takie leczenie w trakcie trwania badania.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki populacji oraz interwencji stosowanych w badaniu przedstawiono poniżej (Tabela 27, Tabela 28), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 27.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania Dysport® + BSC vs BSC

Badanie	N	Mediana wieku [lata]	Mediana czasu od udaru [mies.]	Terapia w <i>baseline</i>	Wyjściowe napięcie mięśniowe [pkt]	OB. [tyg.]	J [pkt]
BoTULS	170 vs 162	67 vs 66	10,8 vs 9,3	bd	MAS > 2	48	3

Tabela 28.
Charakterystyka interwencji dla porównania Dysport® + BSC vs BSC

Badanie	Mediana dawki preparatu	Liczba podań	Kointerwencje (BSC)
BoTULS	200 U (zastrzyk inicjacyjny) 300 U (iniekcje po 3, 6, 9 mies.)	1– 4 (w zależności od potrzeb w 12-tygodniowych odstępach czasu)	Fizjoterapia (wszyscy pacjenci)

¹ Zakres międzykwartylny wynosił od 4,5 mies. do 4 lat.

6.2.1.2. Dysport® + BSC vs PLC + BSC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 8 badań (15 publikacji) spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w których porównywano Dysport® z PLC w terapii dodanej do BSC:

- Bakheit 2000 [94]
- Bakheit 2001 [95]
- Bhakta 2000 [96–101]
- Hesse 1998 [102]
- Kong 2007 [103]
- Marco 2007 [104]
- McCrory 2009 [105–107]
- Yelnik 2007 [108]

Odnalezione prace zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem w układzie grup równoległych. Sześć prac było dwuramiennych (Bakheit 2001, Bhakta 2000, Kong 2007, Marco 2007, McCrory 2009, Yelnik 2007), natomiast dwie – czteroramiennie (Bakheit 2000, Hesse 1998). W badaniu Bakheit 2000 porównywano trzy różne dawki preparatu Dysport®² względem placebo. W pracy Hesse 1998 w obrębie grup Dysport® oraz placebo wyodrębniono podgrupy z oraz bez elektrostymulacji³. Badania rejestracyjne dla preparatu Dysport® stanowiły prace: Bakheit 2000 oraz Bakheit 2001.

Wiarygodność metodologiczną, wg skali Jadad, w przypadku większości badań oceniono jako bardzo dobrą (Bhakta 2000, Kong 2007, Marco 2007, McCrory 2009, Yelnik 2007; 5/5 pkt) lub dobrą (Bakheit 2000, Bakheit 2001; 4/5 pkt). Tylko w przypadku jednej pracy wiarygodność uznano za umiarkowaną (Hesse 1998; 2/5 pkt). Prawidłowy opis zastosowanej metody randomizacji zamieszczono w sześciu badaniach. W poszczególnych badaniach stosowano: metodę komputerową (Kong 2007, Marco 2007, McCrory 2009, Yelnik 2007), randomizację blokową (Bakheit 2001) oraz zapieczętowane koperty (Bhakta 2000). Ukrycie kodu randomizacji zapewniono natomiast w czterech pracach (Marco 2007, McCrory 2009, Bakheit 2001, Bhakta 2000). Prawidłowe metody zaślepienia przypisanej interwencji przedstawiono w siedmiu badaniach (Bakheit 2000, Bakheit 2001, Bhakta 2000, Kong 2007, Marco 2007, McCrory 2009, Yelnik 2007). Informacje dotyczące odsetka pacjentów utraconych z badania, wraz z podaniem jej przyczyn, zaprezentowano w sześciu pracach (Bakheit 2000, Bhakta 2000, Kong 2007, Marco 2007, McCrory 2009, Yelnik 2007).

Odnalezione badania zaprojektowano do oceny: nasilenia spastyczności w skali MAS (Bakheit 2001); niepełnosprawności pacjenta, w tym stanowiącej obciążenie dla opiekuna (Bhakta 2000); nasilenia bólu barku w skali VAS (Kong 2007, Marco 2007); jakości życia wg AQoL (McCrory 2007). W trzech pracach nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego. Wyniki analizowano zgodnie z intencją

² W tym dawka 1500 U nieuwzględniona w analizie.

³ W niniejszej analizie grupy te traktowano łącznie, niezależnie od stosowania lub nie elektrostymulacji, która stanowi składową fizykoterapii.

leczenia (ITT; Bakheit 2001, Yelnik 2007) lub ze zmodyfikowaną ITT, w której uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie, oraz dostępny był dla nich wynik co najmniej jednego pomiaru z okresu obserwacji (mITT, Bakheit 2000, Bhakta 2000, Kong 2007, Marco 2007, McCrory 2009). W jednej pracy nie określono metody analizy danych, nie dało się tego również wywnioskować ze sposobu prezentacji wyników w publikacji (Hesse 1998). Wszystkie badania ukierunkowano na wykazanie przewagi interwencji ocenianej nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*).

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili dorośli pacjenci ze spastycznością po udarze mózgu. Średni wiek pacjentów wynosił od 46,3 do 67,2 lat, natomiast średni czas od udaru był bardzo zróżnicowany i wahał się od 4,4 do 79,2 mies. O ile kryteria włączenia opisane w publikacjach precyzowały wymagany protokołem czas od ostatniego przebytego udaru, to wynosił on minimum 3 mies. W trzech pracach (Marco 2007, Kong 2007, Yelnik 2007) do badania rekrutowano pacjentów ze współistniejącym bólem ramienia, w pozostałych nie określono takiego kryterium. W większości prac nie podano informacji na temat odsetka pacjentów stosujących terapię w spastyczności przed włączeniem do badania. Jedynie w dwóch publikacjach podano informacje na temat częstości stosowania leków doustnych (Marco 2007, Kong 2007). Protokoły większości badań zabraniały natomiast leczenia miejscowego; z wyjątkiem Bakheit 2001, w którym dopuszczano stosowanie wcześniejszej terapii BTX pod warunkiem, że miała ona miejsce w okresie ≥ 6 mies. poprzedzającym badanie, oraz pracy Marco 2007, w której nie sformułowano odpowiednich kryteriów regulujących kwestie wcześniejszej terapii. W badaniu Kong 2007 uwagę zwraca fakt, że w grupie kontrolnej znacznie większy odsetek pacjentów stosował wyjściowo doustną formę terapii antyspastycznej. W przypadku pracy Yelnik 2007 podkreślenia wymaga również fakt, że czas od udaru był krótszy w grupie leczonej preparatem Dysport® niż w ramieniu kontrolnym (7 vs 26 mies.). W większości badań kwalifikowano pacjentów z wyjściowym MAS lub ASH ≥ 2 pkt obejmującym mięśnie łokcia, nadgarstka lub palców. Wyjątek stanowią dwa badania kwalifikujące chorych z poważną spastycznością tych mięśni (MAS ≥ 3 punktów; Hesse 1998 oraz Marco 2007) oraz jedna praca, w której uczestniczyli chorzy obciążeni spastycznością w mniejszym niż pozostałych badaniach stopniu (MAS ≥ 1 +pkt; Yelnik 2007). Łącznie w badaniach udział wzięło 347 pacjentów. Autorzy publikacji wskazują, że charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do niemal wszystkich analizowanych obszarów. Niemniej poza opisywanymi wyżej różnicami w badaniach Yelnik 2007 i Kong 2007 odnotowano również, że w badaniu Bhakta 2000 stopień niepełnosprawności był znamienne statystycznie wyższy w ramieniu PLC + BSC. Z kolei w badaniu McCrory 2009 w grupie otrzymującej preparat Dysport® większy był stopień nasilenia bólu w trakcie ruchu. W jednym badaniu (Hesse 1998) nie podano informacji odnośnie do porównywalności charakterystyk wyjściowych.

Preparat Dysport® stosowano w dawkach 500, 1000 lub 1500 U (ostatnia z wymienionych dawek niezgodna z ChPL), dzielonych na poszczególne mięśnie dotknięte spastycznością. W niemal wszystkich badaniach oceniano jednokrotne podanie preparatu Dysport®. Wyjątkiem była praca McCrory 2009, w której Dysport® podawano dwukrotnie z 12-tygodniowym odstępem czasu pomiędzy iniekcjami, raportując wyniki po 12 tyg. a dodatkowo w 8 tyg., po drugiej iniekcji. W trzech pracach

stosowano jednolite leczenie dodatkowe: w dwóch była to elektrostymulacja, którą wykonywano albo u wszystkich pacjentów przez 6 tyg. po iniekcji (Marco 2007), albo u połowy pacjentów w grupie badanej i u połowy z grupy kontrolnej przez 3 dni po iniekcji (Hesse 1998). W trzeciej pracy każdy z badanych poddawany był fizjoterapii, bez doprecyzowania, co dokładnie wchodziło w jej skład (Yelnik 2007). W pozostałych badaniach podano jedynie informację, że dozwolone były leki antyspastyczne i/lub fizjoterapia oraz terapia zajęciowa (Bhakta 2000, Kong 2007, McCrory 2009), lub w ogóle nie podano informacji na temat stosowanych kointerwencji (Bakheit 2000, Bakheit 2001), aczkolwiek protokół tych badań nie wykluczał wdrażania i/lub kontynuowania takich metod postępowania terapeutycznego u pacjentów biorących udział w badaniu. Z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że najpewniej zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami, otrzymywali oni leczenie rehabilitacyjne. Należy zatem uznać, że grupy kontrolne badań włączonych do analizy stosowały w praktyce placebo dodane do BSC (grupa kontrolna określana w dalszej części analizy jako „BSC”). Okres obserwacji w większości prac wynosił 12 lub 16 tyg., w dwóch obserwację prowadzono przez 24 tyg. (Marco 2007, McCrory 2009), zaś w jednym wyłącznie przez 4 tygodnie (Yelnik 2007). W części badań poza wynikami po 12 lub 16 tyg. obserwacji, raportowano również dane cząstkowe – najczęściej po 4 tyg. od podania leku.

Sposób raportowania danych w poszczególnych badaniach uniemożliwił w wielu przypadkach przeprowadzenie ilościowej kumulacji wyników (mediany, średnie bez miar rozrzutu lub rozbieżne punkty końcowe). Najczęściej była ona możliwa dla badań rejestracyjnych preparatu Dysport® (Bakheit 2000 oraz Bakheit 2001), które przeprowadzone były wg bardzo zbliżonych do siebie protokołów, co eliminowało potencjalne źródło heterogeniczności. We wszystkich przypadkach po przeprowadzonej metaanalizie sprawdzano obecność heterogeniczności, a w razie jej stwierdzenia każdorazowo rozważano wszystkie czynniki mogące mieć na nią wpływ (różnice w charakterystykach populacji i/lub rodzaju BSC).

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki populacji oraz interwencji stosowanych w badaniu przedstawiono poniżej (Tabela 29, Tabela 30), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 29.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania Dysport® + BSC vs PLC + BSC

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Średni czas od udaru [mies.]	Terapia w momencie rozpoczęcia badania	Wyjściowe napięcie mięśniowe [pkt]	OB. [tyg.]	J [pkt]
Bakheit 2000	44 vs 19	62,4 vs 63,6	bd	bd	MAS ≥ 2	16	4/5
Bakheit 2001	27 vs 32	64,1 vs 67,0	bd	bd	MAS ≥ 2	16	4/5
Bhakta 2000	20 vs 20	bd	37,2 vs 32,4 ^d	bd	MAS > 2	12	5/5
Hesse 1998	12 vs 12	52,6 vs 48,2	7,5	bd	MAS ≥ 3	12	2/5
Kong 2007	7 vs 9	46,3 vs 56,0	8,3 vs 10,1	14,3% vs 66,7% ^b	ASH ≥ 2	12	5/5
Marco 2007	14 vs 15	63,9 vs 67,2	5,8 vs 4,4	14,3% vs 20% ^b	MAS ≥ 3	24	5/5

Większość badań przeprowadzono w układzie równoległym, jedno badanie było skrzyżowane (). Wiarygodność metodologiczna, wg skali Jadad, była zróżnicowana – od bardzo dobrej (przez dobrą (i średnią (Brashear 2002; 3/5 pkt), do umiarkowanej (Prawdłowy opis zastosowanej metody randomizacji zamieszczono tylko w dwóch badaniach, w których losowego przydziału do grup dokonywano przy użyciu randomizacji komputerowej (oraz zapieczętowanych kopert (Ukrycie kodu randomizacji zostało zapewnione jedynie w pracy Prawdłowy opis metody podwójnego zaślepienia przedstawiono w czterech badaniach (Informacje dotyczące odsetka pacjentów utraconych z badania, wraz z podaniem jej przyczyn zaprezentowano natomiast w trzech pracach (

[Redacted text block]

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili dorośli pacjenci ze spastycznością po udarze mózgu. [Redacted text]

[Redacted text block]

W dwóch badaniach kwalifikowano pacjentów z poważną spastycznością (MAS/ASH ≥ 3 pkt), obejmującą mięśnie nadgarstka i łokcia lub całego ramienia ([REDACTED]). Z kolei w jednej pracy ([REDACTED]) uwzględniano pacjentów z MAS ≥ 1 pkt w mięśniach łokcia. W pozostałych pracach stopień spastyczności był różnie zdefiniowany, ale w zależności od grupy mięśni kryteria kwalifikacji spełniali pacjenci z ASH lub MAS ≥ 3 pkt w nadgarstku oraz z niższą punktacją (≥ 2) w pozostałych partiach mięśni kończyny górnej. Łącznie w badaniach udział wzięło 312 pacjentów. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do niemal wszystkich analizowanych obszarów. Jedynie w pracy [REDACTED] stwierdzono istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów z udarem niedokrwiennym w grupie otrzymującej [REDACTED] . W pracy [REDACTED] istotne statystycznie różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów obserwowano natomiast w odniesieniu do wyniku w skali BDI (*Beck Depression Inventory*), przy czym nie przedstawiono wartości liczbowych umożliwiających określenie, która z grup była bardziej obciążona w tym zakresie.

Oceniane dawki [REDACTED] były zróżnicowane i wynosiły [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na rozbieżności w sposobie raportowania danych (różne punkty końcowe, mediany lub średnie bez podanych miar rozrzutu) kumulacja ilościowa możliwa była jedynie w kilku przypadkach i dotyczyła trzech badań ([REDACTED]). Pełna analiza heterogeniczności tych badań była utrudniona z uwagi na ograniczoną liczbę danych prezentowanych w publikacjach, niemniej każdorazowo po przeprowadzeniu metaanalizy sprawdzano obecność heterogeniczności statystycznej, a w razie jej stwierdzenia poszukiwano jej przyczyn.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki populacji oraz interwencji stosowanych w badaniu przedstawiono poniżej (Tabela 31, Tabela 32), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 31.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania [redacted] + BSC vs PLC + BSC

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Średni czas od udaru [mies.]	Terapia w momencie rozpoczęcia badania	Wyjściowe napięcie mięśniowe [pkt]	OB. [tyg.]	J [pkt]
[redacted]	64 vs 62	61 vs 62	bd	bd	ASH = 3-4	12	3/5
[redacted]	65 vs 26	60,0 ^b vs 60,6	25,6 ^a vs 26,6	27,5% ^b	MAS ≥3	24 ^c	5/5
[redacted]	10 vs 11	58,5 vs 56,3	9,3 vs 4,9 ^d	bd	MAS ≥1	12	2/5
[redacted]	10 vs 11	60,2 vs 59,8	bd	bd	MAS ≥3	12	5/5
[redacted]	11 vs 10	55,6 vs 51,9	bd	bd	ASH >3	2 x 12	4/5
[redacted]	27 vs 10	59	37	bd	ASH ≥2,5	16	2/5

- a) Średnia dla wszystkich grup otrzymujących [redacted];
 b) Leczenie doustne i miejscowe
 c) Cześć pacjentów otrzymała tylko jedną iniekcję i dla nich OB wynosił 12 tyg.;
 d) Mediana.

Tabela 32.
Charakterystyka interwencji dla porównania [redacted] + BSC vs PLC + BSC

Badanie	Dawka preparatu [redacted]	Liczba podań	Kointerwencje
[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd ^a
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Dozwolone leki antyspastyczne i fizjoterapia
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Fizjoterapia
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Analgetyki, leki antyspastyczne (w zależności od potrzeb)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Terapia zajęciowa (wszyscy pacjenci), dozwolone były również leki antyspastyczne
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Dozwolone leki i terapie stosowane przed rozpoczęciem badania

- a) Nie podano szczegółów, aczkolwiek kryteria włączenia/wykluczenia sugerują, że dozwolone było stosowanie doustnych leków antyspastycznych, o ile w 3-miesięcznym okresie przed badaniem terapii nie zmieniono.

6.3. Ocena homogeniczności badań klinicznych

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących preparat Dysport® z innymi aktywnymi komparatorami [redacted] konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego na podstawie badań o wspólnej grupie referencyjnej. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie [redacted]
 [redacted]
 [redacted]. W pierwszym etapie sprawdzono, czy badania różnią się od siebie w znaczący sposób w zakresie metodyki, populacji, interwencji, a następnie sprawdzano zgodność w zakresie analizowanych punktów końcowych. [redacted]

6.3.1. Metodyka

Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne. Większość przeprowadzono w układzie grup równoległych, z wyjątkiem jednego [REDACTED] które przeprowadzono w układzie grup naprzemiennym (*cross-over*). W większości prac zastosowano metodę podwójnego zaślepienia otrzymywanych interwencji. Wyjątek stanowiło jedno badanie [REDACTED] w którym rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. Jakość metodologiczna badań w skali Jadad była zróżnicowana między poszczególnymi badaniami, wahając się od niskiej ([REDACTED]) do bardzo wysokiej ([REDACTED]). Przyczyną tego był różny poziom i szczegółowość opisu metod randomizacji czy zaślepienia, a także różnice w raportowaniu utraty z badania w zakwalifikowanych pracach.

Wszystkie badania ukierunkowano na detekcję różnic pomiędzy porównywanymi grupami (*superiority*). W części badań wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia, zakładając włączenie wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W większości prac ocena efektu klinicznego odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną ITT, polegającą na uwzględnieniu pacjentów, którzy otrzymali leczenie i byli dostępne dla nich dane z przynajmniej jednego pomiaru w okresie obserwacji. Wyjątek stanowiły dwie prace [REDACTED] gdzie autorzy nie raportowali sposobu analizy danych, a ich prezentacja w publikacji źródłowej nie pozwalała na określenie typu analizy.

Tabela 33.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

Badanie	Schemat badania			Liczba pacjentów ^a	Okres obserwacji [tyg.]	Okres raportowania danych [tyg.]	Testowana hipoteza	Sposób analizy wyników		Jadad [pkt]
	RCT	Zaślepienie	Układ					Sk	Bp	
Dysport® + BSC vs BSC										
BoTULS	TAK	NIE	Równoległy	172 vs 162	48	4; 12; 48	<i>Superiority</i>	mITT	mITT	3/5
Dysport® + BSC vs PLC + BSC										
Bakheit 2000	TAK	TAK	Równoległy	22/22 vs 19	16	4; 16	<i>Superiority</i>	mITT	mITT	4/5
Bakheit 2001	TAK	TAK	Równoległy	27 vs 32	16	4; 16	<i>Superiority</i>	ITT	ITT	4/5
Bhakta 2000	TAK	TAK	Równoległy	20 vs 20	12	2; 6; 12	<i>Superiority</i>	mITT	mITT	5/5
Hesse 1998	TAK	TAK	Równoległy	6/6/6 vs 6	12	2; 6; 12	<i>Superiority</i>	BD	BD	2/5
Marco 2007	TAK	TAK	Równoległy	14 vs 15	24	1; 4; 12; 24	<i>Superiority</i>	mITT	mITT	5/5
McCrary 2009	TAK	TAK	Równoległy	54 vs 42	24	8; 12; 20; 24	<i>Superiority</i>	mITT/PP	mITT/PP	5/5
Kong 2007	TAK	TAK	Równoległy	7 vs 9	12	4; 8; 12	<i>Superiority</i>	mITT	mITT	5/5
Yelnik 2007	TAK	TAK	Równoległy	10 vs 10	4	4	<i>Superiority</i>	ITT	ITT	2/5
██████████ + BSC vs PLC + BSC										
██████████	TAK	TAK	Równoległy	64 vs 62	12	1; 4; 6; 8; 12	<i>Superiority</i>	mITT	ITT	3/5
██████████	TAK	TAK	Równoległy	21/23/21 vs 26	24	1; 2; 3; 4; 5; 6; 9; 12; 18; 24	<i>Superiority</i>	mITT	mITT	5/5
██████████	TAK	TAK	Równoległy	10 vs 11	12	6; 12	<i>Superiority</i>	ITT	ITT	2/5
██████████	TAK	TAK	Równoległy	10 vs 11	12	2; 4; 12	<i>Superiority</i>	ITT	ITT	5/5
██████████	TAK	TAK	Skrzyżowany	11 vs 10	24	12; 24	<i>Superiority</i>	mITT	mITT	4/5
██████████	TAK	TAK	Równoległy	9/9/9 vs 10	16	2; 4; 6; 10; 16	<i>Superiority</i>	BD	BD	2/5

a) Liczebność w grupach włączonych do analizy klinicznej (dawki zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi).

6.3.2. Populacja

We wszystkich pracach uczestniczyli dorośli pacjenci z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny górnej. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania różniły się jednak pod względem kryteriów włączenia, odnoszących się do stopnia nasilenia spastyczności wyrażonej poprzez napięcie mięśniowe. W przypadku badań porównujących preparat Dysport® z BSC oceny wyjściowego napięcia mięśniowego dokonywano głównie za pomocą skali MAS, natomiast w pracach dla porównania preparatu [REDACTED] z BSC wykorzystywano skalę MAS, jak również skalę ASH. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku pierwszego z leków większość badań uwzględniała pacjentów z wyjściowym MAS/ASH wynoszącym ≥ 2 pkt w przynajmniej dwóch partiach mięśniowych (nadgarstek, łokieć lub palec) oraz MAS/ASH ≥ 1 pkt w trzecim mięśniu, a badania z poważną spastycznością (≥ 3 pkt) ograniczone były do dwóch prac (Hesse 2008 oraz Marco 2007). [REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji pacjentów do poszczególnych badań przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego, Rozdz. 2).

We wszystkich badaniach wyższy był odsetek mężczyzn. Wyjątek stanowiły 2 badania (Bakheit 2001, Simpson 1996), w których odnotowano wyższy odsetek kobiet. Średni wiek pacjentów był zbliżony w większości badań i oscylował w granicach 59–62 r.ż. W 5 pracach nie raportowano informacji na temat czasu od wystąpienia udaru [REDACTED] natomiast w pozostałych pracach czas od wystąpienia udaru wahał się od 4 do 79 mies. Dane dotyczące rodzaju udaru mózgu raportowano w 8 pracach. W większości badań populacja była mieszana pod względem etiologii udaru, jedynie w badaniu Marco 2007 przyczyną rozwoju spastyczności u wszystkich pacjentów był niedokrwienny udar mózgu (Tabela 34).

Tabela 34
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie populacji docelowej

Badanie	Średni wiek [lata]	Odsetek mężczyzn	Rodzaj udaru mózgu (% pacjentów)		Czas od udaru [mies.]	Wcześniejsza terapia antyspastyczna (TAK/NIE; odsetek pacjentów)	Wyjściowe napięcie mięśniowe	
			Krwotoczny	Niedokrwienny			Wartość wyjściowa	Obszar mięśni
Dysport® + BSC vs BSC								
BoTULS	67 ^a vs 66 ^a	65 vs 71	15	82	11 ^a vs 9 ^a	BD	MAS > 2	Łokieć i/lub dłoń, nadgarstek lub bark
Dysport® + BSC vs PLC + BSC								
Bakheit 2000	64/61 vs 64 ^g	68/55 vs 63 ^g	21	52	BD	BD	MAS ≥ 2	Łokieć, nadgarstek lub palce
Bakheit 2001	64 vs 67	41 vs 47	19	49	BD	BD	MAS ≥ 2	Łokieć, nadgarstek lub palce
						BD	MAS = 1+	Dotyczy 3 mięśnia
Bhakta 2000	BD	65 vs 50	25	75	37 vs 32 ^a	BD	MAS > 2	Łokieć i palce
Hesse 1998	54/51 vs 43/54 ^g	79 ^c	25	75	7,5	BD	MAS ≥ 3	Łokieć, nadgarstek, palce
Kong 2007	46 vs 56	43 vs 89	38	63	8 vs 10	TAK; 14,3% vs 66,7% ^{d*}	ASH ≥ 2	Łokieć ^b
Marco 2007	64 vs 67	71 vs 73	0	100	6 vs 4	TAK; 14,3% vs 20% ^{d*}	MAS ≥ 3	bd
McCrary 2009	60 vs 58	59 vs 62	BD	BD	64 vs 79	BD	MAS ≥ 2	Łokieć i/lub nadgarstek i/lub palce
							MAS ≥ 1+	Dotyczy trzeciego mięśnia
Yelnik 2007	53 vs 55	70 vs 80	45	55	8 vs 27	TAK; 10% vs 40% ^{e*}	MAS ≥ 1+	Łokieć, ramię
██████ + BSC vs PLC + BSC								
██████	61 vs 62	44 vs 56	BD	BD	BD	BD	ASH = 3-4	Nadgarstek
							ASH ≥ 2	Palce
██████	59/61/59 vs 61 ^g	76/65/81 vs 50 ^g	21	55	29/31/17 vs 27	TAK; 27,5% ^f	MAS ≥ 3	Nadgarstek
							MAS ≥ 2	Łokieć
██████	59 vs 56	60 vs 55	14	86	9 ^a vs 5 ^a	bd	MAS ≥ 1	Łokieć ^b

Badanie	Średni wiek [lata]	Odsetek mężczyzn	Rodzaj udaru mózgu (% pacjentów)		Czas od udaru [mies.]	Wcześniejsza terapia antyspastyczna (TAK/NIE; odsetek pacjentów)	Wyjściowe napięcie mięśniowe	
			Krwotoczny	Niedokrwienny			Wartość wyjściowa	Obszar mięśni
██████████	60 vs 60	60 vs 64	BD	BD	BD	BD	MAS ≥ 3	Ramię ^b
██████████	56 vs 52	71 ^c	BD	BD	BD	BD	ASH > 3	Łokieć i nadgarstek
██████████	59 ^c	43 ^c	22	73	37 ^c	BD	ASH ≥ 2,5	Łokieć i nadgarstek
							ASH ≥ 2	Łokieć i nadgarstek ^h

* Terapia vs BSC.

a) Mediana;

b) Szczegóły w Aneksie (Rozdz.2);

c) Łącznie dla grupy badanej i grupy kontrolnej;

d) Leczenie doustne;

e) Leczenie miejscowe;

f) Leczenie doustne i miejscowe;

g) Mediany w badaniach 4-ramiennych;

h) Średnia dla grupy mięśni.

6.3.3. Interwencja

Większość włączonych do analizy klinicznej badań zaprojektowano do oceny skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej dawki preparatu toksyny botulinowej. Wyjątek stanowiły 3 prace (McCrary 2009, ██████████, BoTULS), w których oceniano wielokrotne podanie preparatu (2–4 dawki), jednak również w tych badaniach raportowano dane po pierwszym podaniu leku. Schemat dawkowania w poszczególnych badaniach był zróżnicowany. W przypadku badań dla preparatu Dysport® w większości prac stosowano odgórnie ustalone dawki leku (500 lub 1000 U), które rozdzielano na odpowiednie partie mięśniowe, wyjątek pod tym względem stanowiło badanie BoTULS, w którym zakładano dostosowanie dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta ██████████

██████████ Docelowa dawka leku była rozdzielona na poszczególne partie mięśniowe we wszystkich włączonych do analizy badaniach. Szczegóły dotyczące schematu dawkowania przedstawia tabela poniżej (Tabela 35). Należy dodać, że jednostki aktywności biologicznej toksyny botulinowej są indywidualne dla każdego preparatu i pomimo licznych prób, do chwili obecnej nie udało się jednoznacznie ustalić wartości przelicznika jednostek aktywności (szczegółowy opis biochemicznych różnic pomiędzy preparatami opisano w Rozdz. 2.6.2.2.1.).

Tabela 35.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie stosowanej interwencji

Badanie	Grupa badana/ Dawka [U]	Liczba podań	Rodzaj mięśni (dawka [U])
Dysport® + BSC vs BSC			
BoTULS	Dysport® ₁ : 200–300 ^a	1–4 ^b	<i>Biceps brachii</i> (100 ^a); <i>Brachioradialis</i> (100 ^a); <i>Flexor digitorum superficialis</i> (100 ^a); <i>Flexor digitorum profundus</i> (100 ^a); <i>Flexor pollicis longus</i> (50–100 ^{ab}); <i>Musculus brachialis</i> (0–300 ^{ab}); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (100 ^a); <i>Flexor carpi radialis</i> (50–100 ^{ab}); <i>Pectoralis major</i> (100–200 ^{ab}); <i>Pronator teres</i> (0–100 ^{ab})
Dysport® + BSC vs PLC + BSC			
Bakheit 2000	Dysport® ₁ : 500	1	<i>Biceps brachii</i> (200); <i>Flexor digitorum profundus</i> (75); <i>Flexor digitorum superficialis</i> (75); <i>Flexor carpi radialis</i> (75); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (75)
	Dysport® ₂ : 1000		<i>Biceps brachii</i> (400); <i>Flexor digitorum profundus</i> (150); <i>Flexor digitorum superficialis</i> (150); <i>Flexor carpi radialis</i> (150); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (150)
Bakheit 2001	Dysport®: 1000	1	BD
Bhakta 2000	Dysport®: 1000	1	<i>Biceps brachii</i> (300 ^a); <i>Brachioradialis</i> (100 ^a); <i>Flexor digitorum superficialis</i> (300 ^a); <i>Flexor digitorum profundus</i> (200 ^a); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (100 ^a)
Hesse 1998	Dysport®: 1000	1	BD
Marco 2007	Dysport®: 500	1	BD
McCrary 2009	Dysport®: (750/500) ^c –1000	2	Dawka 1: <i>Biceps brachii</i> (300 ^a); <i>Brachialis</i> (100 ^a); <i>Brachioradialis</i> (100 ^a); <i>Flexor digitorum profundus</i> (150 ^a); <i>Flexor digitorum superficialis</i> (200 ^a); <i>Flexor carpi radialis</i> (150 ^a); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (150 ^a); <i>Flexor digitorum/pollicis</i> (100 ^a); <i>Triceps</i> (275 ^a)

Badanie	Grupa badana/ Dawka [U]	Liczba podań	Rodzaj mięśni (dawka [U])
			Dawka 2: <i>Biceps brachii</i> (300 ^a); <i>Brachialis</i> (100 ^a); <i>Brachioradialis</i> (100 ^a); <i>Flexor digitorum profundus</i> (150 ^a); <i>Flexor digitorum superficialis</i> (200 ^a); <i>Flexor carpi radialis</i> (150 ^a); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (150 ^a); <i>Flexor digitorum/pollicis</i> (150 ^a); <i>Triceps</i> (250 ^a)
Kong 2007	Dysport®: 500	1	<i>Biceps brachii</i> (250); <i>Pectorialis major</i> (250)
Yelnik 2007	Dysport®: 500	1	BD
■ + BSC vs PLC + BSC			
■	■	■	BD
■	■	■	<i>Biceps brachii</i> (50); <i>Flexor carpi radialis</i> (15); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (10); <i>Flexor digitorum profundus</i> (7,5); <i>Flexor digitorum sublimus</i> (7,5)
■	■	■	<i>Biceps brachii</i> (100); <i>Flexor carpi radialis</i> (30); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (20); <i>Flexor digitorum profundus</i> (15); <i>Flexor digitorum sublimus</i> (15)
■	■	■	<i>Biceps brachii</i> (200); <i>Flexor carpi radialis</i> (60); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (40); <i>Flexor digitorum profundus</i> (30); <i>Flexor digitorum sublimus</i> (30)
■	■	■	<i>Musculus subscapularis</i> (2 x 50)
■	■	■	BD
■	■	■	BD
■	■	■	■ 75 U: <i>Biceps</i> (50); <i>Flexor carpi radialis</i> (15); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (10)
■	■	■	■ 150 U: <i>Biceps</i> (100); <i>Flexor carpi radialis</i> (30); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (20)
■	■	■	■ 300 U: <i>Biceps</i> (200); <i>Flexor carpi radialis</i> (60); <i>Flexor carpi ulnaris</i> (40)

a) Mediana;

b) Liczba podań uzależniona od potrzeb pacjenta/wielkość dawki uzależniona od liczby podania;

c) Dawka 1 wynosiła :750–1000 U, a dawka 2: 500–1000 U;

d) W badaniu przeprowadzono randomizację do grupy ■ i PLC; przy czym charakterystyka wyjściowa oraz wyniki prezentowano z uwzględnieniem poszczególnych dawek preparatu, jakie stosowano u pacjentów;

e) Średnia (±SD): 221,3 (18,8) U;

f) Średnia: 118 U.

6.3.4. Komparatory

We włączonych do analizy klinicznej badaniach preparat Dysport® oraz ■ porównywano z BSC. We wszystkich badaniach w grupie kontrolnej obok BSC stosowano placebo. Wyjątek stanowiło badanie BoTULS dla preparatu Dysport®, przeprowadzone metodą otwartej próby.

W dwóch badaniach dla porównania Dysport® vs BSC (Bakheit 2000 i Bakheit 2001) nie podano informacji na temat rodzaju terapii wchodzących w skład BSC, przy czym należy założyć, iż pacjenci w tych badaniach otrzymywali terapię zgodną z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej, a więc obejmującą rehabilitację z lub bez środków antyspastycznych. W pozostałych badaniach terapia składająca się na BSC była zróżnicowana i najczęściej polegała na stosowaniu różnorodnych form rehabilitacji poudarowej (np. fizjoterapia, terapia zajęciowa, elektrostymulacja) i/lub zastosowaniu środków regulujących napięcie mięśniowe (głównie terapia doustnymi lekami antyspastycznymi).

Tabela 36.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie komparatora

Badanie	BSC	
	Rodzaj	Szczegóły
Dysport® + BSC vs BSC		
BoTULS	Fizjoterapia Leki antyspastyczne	Fizjoterapia: stosowana u wszystkich pacjentów Leki antyspastyczne: w zależności od potrzeb pacjenta
Dysport® + BSC vs PLC + BSC		
Bakheit 2000	BD	BD
Bakheit 2001	BD	BD
Bhakta 2000	Leki i terapie stosowane przed rozpoczęciem badania	–
Hesse 1998	Elektrostymulacja Fizjoterapia	Elektrostymulacja: zastosowana u połowy pacjentów z grupy badanej oraz u połowy chorych z grupy kontrolnej
Marco 2007	Elektrostymulacja	Elektrostymulacja: u wszystkich pacjentów
McCroory 2009	Doustne leki antyspastyczne w stałej dawce Fizjoterapia Terapia zajęciowa	Leki doustne: stosowane przed rozpoczęciem badania
Kong 2007	Leki i terapie stosowane przed rozpoczęciem badania	–
Yelnik 2007	Fizjoterapia	Fizjoterapia: w zależności od potrzeb pacjenta
██████████ + BSC vs PLC + BSC		
██████████	BD ^a	BD ^a
██████████	Terapia lekami antyspastycznymi Fizjoterapia	Fizjoterapia: ██████████
██████████	Fizjoterapia	–
██████████	Leki antyspastyczne	Leki antyspastyczne: w zależności od potrzeb pacjenta
██████████	Terapia zajęciowa Leki antyspastyczne	Terapia zajęciowa: u wszystkich pacjentów
██████████	Leki w stałej dawce i terapie stosowane przed rozpoczęciem badania	–

a) Dopuszczano stosowanie doustnych leków antyspastycznych.

6.3.5. Punkty końcowe

██████████
██████████ Różnice dotyczyły zastosowanych skal pomiarowych, długości okresów obserwacji oraz rodzaju ocenianych partii mięśniowych. Ponadto w odniesieniu do wielu punktów końcowych dane podawano w postaci mediany lub średniej – bez miar rozproszenia, co uniemożliwia przeprowadzenie analizy w sposób ilościowy (Tabela 37). Przykładowo, przy ocenie najważniejszego pod względem klinicznym punktu końcowego, czyli redukcji napięcia mięśniowego, w badaniach dla preparatu Dysport® korzystano głównie ze skali MAS, ██████████
██████████

Tabela 37.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań w zakresie punktów końcowych (wyniki dla początkowej i końcowej fazy działania leku)

Punkt końcowy	Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego		Zidentyfikowane przyczyny
	Początkowa faza	Końcowa faza	
Napięcie mięśniowe	NIE	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Dane raportowane dla różnych okresów obserwacji Dane raportowane dla różnych partii mięśniowych Ocena napięcia mięśniowego za pomocą różnych skal pomiarowych Brak kompletnych danych liczbowych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego Różne BSC i sposób dawkowania leków
Zakres ruchu	AROM	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Dane raportowane dla różnych okresów obserwacji Dane raportowane dla różnych partii mięśniowych Sposób prezentacji danych wykluczający przeprowadzenie obliczeń Różne BSC i sposób dawkowania leków
	PROM	NIE	
Wpływ na funkcjonowanie	Codzienne funkcjonowanie	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Ocena codziennego funkcjonowania za pomocą różnych skal pomiarowych Dane raportowane dla różnych partii mięśniowych Sposób prezentacji danych wykluczający przeprowadzenie obliczeń Różne BSC i sposób dawkowania leków
	Ból	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Ocena nasilenia bólu za pomocą różnych skal pomiarowych Różne BSC i sposób dawkowania preparatów
	Jakość życia	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Ocena jakości życia za pomocą różnych skal pomiarowych Różne BSC i sposób dawkowania preparatów
Subiektywna ocena skuteczności	NIE	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności terapii za pomocą różnych skal pomiarowych Dane raportowane dla różnych okresów obserwacji Różne BSC i sposób dawkowania preparatów
Działania niepożądane	NIE	NIE	<ul style="list-style-type: none"> Różne BSC i sposób dawkowania preparatów

6.3.6. Podsumowanie

[Redacted text block]

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

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PREPARATU DYSPORT®

7.1. Napięcie mięśniowe

Skala MAS

Analiza ilościowa wykazała, że odsetek pacjentów, u których raportowano dowolną redukcję napięcia mięśniowego wg MAS w pierwszych 4 tyg. od podania leku był wyższy w grupie Dysport® niż w ramieniu BSC. Istotną statystycznie przewagę wykazano dla dawki 1000 U oraz w analizie łącznej (500–1000 U), ale nie dla dawki niższej, chociaż i w tym przypadku odsetki pacjentów z redukcją MAS w kończynie górnej były znacznie wyższe w grupie Dysport® aniżeli w grupie BSC (91% vs 68%). Analiza danych z uwzględnieniem wyłącznie odsetka pacjentów osiągających znaczną poprawę w skali MAS wskazała na istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną bez względu na wielkość stosowanej dawki. W żadnej z przeprowadzonych metaanaliz nie stwierdzono heterogeniczności badań (Tabela 38).

W badaniu Yelnik 2007, obejmującym populację szerszą w stosunku do populacji objętej wnioskiem refundacyjnym (MAS \geq 1+) obserwowano istotną statystycznie przewagę preparatu Dysport® w dawce 500 U nad BSC w odniesieniu do dowolnej poprawy napięcia mięśniowego w skali MAS w zginaczu palców (Tabela 38).

Tabela 38.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali MAS (dane dychotomiczne)

Dawka [U]	Źródło danych	Dysport® n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
Dowolna poprawa MAS po 4 tyg. [pkt]					
<i>Kończyna górna łącznie</i>					
500	Bakheit 2000	20/22 (91)	13/19 (68)	1,33 [0,95; 1,85]	0,22 [-0,02; 0,47]
1000	Metaanaliza	42/49 (86)	35/51 (69)	1,24 [1,00; 1,55]	NNT = 6 [4; 184]
500–1000	Metaanaliza	62/71 (87)	35/51 (69)	1,25 [1,01; 1,56]	NNT = 6 [4; 59]
<i>Zginacz palców</i>					
500	Yelnik 2007	7/10 (70)	1/10 (10)	7,00 [1,04; 46,95]	NNT = 2 [2; 4]
Znaczna poprawa MAS* po 4 tyg. [pkt]					
<i>Kończyna górna łącznie</i>					
500	Bakheit 2000	4/22 (18)	0/19 (0)	7,83 [0,45; 136,60]	NNT = 6 [3; 172]
1000	Metaanaliza	15/49 (31)	4/51 (8)	3,69 [1,33; 10,24]	NNT = 5 [3; 13]
500–1000	Metaanaliza	19/71 (27)	4/51 (8)	3,51 [1,21; 10,20]	NNT = 5 [4; 14]

* Poprawa o 3 do 4 pkt w skali MAS.

Średnia zmiana w skali MAS w obrębie mięśni kończyny górnej (zginacze palców, łokcia i nadgarstka) w początkowej fazie działania leku raportowana była w największym włączonym do analizy badaniu BoTULS z medianą dawek 200–300 U oraz w dwóch mniejszych badaniach dla dawki 1000 U. Z uwagi na różny sposób raportowania danych przeprowadzenie ilościowej kumulacji wyników tych badań nie było możliwe. Istotną statystycznie przewagę preparatu Dysport® nad BSC wykazano w dwóch większych pod względem liczebności badaniach odnośnie do zmniejszenia napięcia mięśniowego w zginaczach palców oraz zginaczach łokcia. Jedynie w badaniu Hesse 2008 prowadzonym na niewielkiej próbie, liczącej 24 pacjentów, nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Należy jednak podkreślić, że przy małych liczebnie próbach estymacja efektów pomiędzy grupami obarczona jest ryzykiem błędu, wynikającym z niewystarczającej mocy testów statystycznych do szacowania względnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tabela 39).

Istotna statystycznie przewaga preparatu Dysport® nad BSC utrzymywała się przez cały okres działania leku, zaznaczając się również po 12 tyg. od iniekcji we wszystkich ocenianych partiach mięśni kończyny górnej, przy czym największe różnice obserwowano w obrębie palców i nadgarstka, natomiast w przypadku łokcia istotną statystycznie różnicę wykazano w jednym badaniu dla dawki 500 U (Tabela 39). W przypadku metaanaliz dla dawki 1000 U raportowano istotną statystycznie heterogeniczność badań, którą wyeliminowano po usunięciu badania Hesse 2008, różniącego się od pozostałych kumulowanych prac (Bakheit 2000, Bakheit 2001) w zakresie populacji (wyższe wyjściowe napięcie mięśniowe ASH ≥ 3 pkt), sposobu raportowania danych (wartości końcowe) oraz rodzaju BSC.

Przeprowadzona w jednym badaniu (BoTULS) stratyfikacja wyników w zależności od czasu od udaru oraz wyjściowego stopnia ograniczenia funkcjonalności wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami w zakresie odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako poprawa napięcia mięśniowego w łokciu (dane zaprezentowane w Aneksie).

Skala ASH

Ocena napięcia mięśniowego wg skali ASH przeprowadzona była wyłącznie w jednej pracy (Kong 2007) dla dawki 500 U, w której w odniesieniu do zginacza łokcia oraz przywodziciela ramienia wykazano znamienne przewagę preparatu Dysport® nad BSC w początkowej fazie działania leku, natomiast po 12 tyg. od iniekcji różnica pomiędzy grupami nie przekroczyła poziomu istotności statystycznej (Tabela 40). Należy podkreślić, że w badaniu Kong 2007 odsetek pacjentów stosujących doustne leki antyspastyczne w grupie leczonej preparatem Dysport® był niższy niż w ramieniu kontrolnym (14,3% vs 66,7%), co mogło wpływać na uzyskiwane rezultaty.

Tabela 39.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali MAS

Dawka [U]	Źródło danych	Nb vs Nk	Początkowa faza działania leku (po 2–4 tyg.)			Źródło danych	Nb vs Nk	Końcowa faza działania leku (po 12–16 tyg.)		
			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p ^a			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p ^a
Średnia redukcja MAS [pkt]: Zginacz palców										
500	x	x	x	x	x	Bakheit 2000	22 vs 19	-11,8 (15,48)	-6,30 (15,69)	-5,50 [-15,07; 4,07]
1000	Hesse 1998 ^b	12 vs 12	2,84 (1,19)	3,67 (1,07)	-0,83 [-1,74; 0,08]	Metaanaliza	49 vs 51	-16,47 (15,06)	-8,56 (13,40)	-7,85 [-13,50; -2,20][‡]
	Bhakta 2000	20 vs 19	-2 [-3; -0,3]*	0 [-0,3; 0]*	bd; p < 0,001	Bhakta 2000	18 vs 19	-1 [-2; 0]*	0 [0; 0]*	bd; p = 0,006
500–1000	x	x	x	x	x	Metaanaliza	71 vs 51	-15,02 (15,24)	-8,56 (13,40)	-7,13 [-12,51; -1,75][‡]
Średnia redukcja MAS [pkt]: Zginacz nadgarstka										
500	x	x	x	x	x	Bakheit 2000	22 vs 19	-17,10 (15,48)	-6,30 (15,69)	-10,80 [-20,37; -1,23]
1000	Hesse 1998 ^b	12 vs 12	2,50 (0,67)	2,92 (0,79)	-0,42 [-1,01; 0,17]	Metaanaliza	49 vs 51	-20,20 (13,97)	-8,06 (12,10)	-11,71 [-16,72; -6,71][‡]
500–1000	x	x	x	x	x	Metaanaliza	71 vs 51	-19,24 (14,42)	-8,06 (12,10)	-11,32 [-16,14; -6,51][‡]
Średnia redukcja MAS [pkt]: Zginacz łokcia										
200–1000	BoTULS**	167 vs 154	-0,60 (1,31)	-0,10 (0,95)	-0,50 [-0,75; -0,25]	BoTULS**	163 vs 151	-0,30 (0,97)	-0,10 (1,25)	-0,20 [-0,45; 0,05]
500	x	x	x	x	x	Bakheit 2000	22 vs 19	-16,20 (13,13)	-3,20 (13,51)	-13,00 [-21,19; -4,81]
1000	Hesse 1998 ^b	12 vs 12	2,59 (1,00)	2,59 (0,80)	0,00 [-0,72; 0,72]	Metaanaliza	49 vs 51	-12,47 (12,50)	-6,59 (10,41)	-6,28 [-16,02; 3,47] [‡]
	Bhakta 2000	20 vs 19	-1 [-1; 0]*	0 [-0,25; 0]*	bd; p < 0,002	Bhakta 2000	18 vs 19	0 [-1; 0]*	0 [-1; 0]*	bd; p = 0,62
500–1000	x	x	x	x	x	Metaanaliza	71 vs 51	-13,62 (12,72)	-6,59 (10,41)	-3,82 [-9,93; 2,28]^{***}

‡ – Wynik metaanalizy po wykluczeniu wyniku badania Hesse 1998 (szczegóły w tekście).

* Dane wyrażono w postaci mediany [kwartale].

** Dane dla mięśni łokcia łącznie (zginacz i prostownik), z tego względu niepoddane kumulacji z pozostałymi badaniami.

*** Stwierdzono heterogeniczność badań, której źródeł nie udało się zidentyfikować.

a) Wartości p raportowane przez autorów badania;

b) Wartości końcowe.

Tabela 40.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali ASH

Dawka [U]	Źródło danych	Nb vs Nk	Początkowa faza działania leku (po 2–4 tyg.)			Źródło danych	Nb vs Nk	Końcowa faza działania leku (po 12–16 tyg.)		
			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p ^a			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p ^a
Średnia redukcja ASH [pkt]: <i>Zginacz łokcia</i>										
500	Kong 2007	7 vs 9	-1 [-2; -1]*	0 [-1; 0]*	ND; p < 0,05	Kong 2007	7 vs 9	-1 [-2; 0]*	0 [-1; 0]*	ND; p = 0,17
Średnia redukcja ASH [pkt]: <i>Przywodziciel ramienia</i>										
500	Kong 2007	7 vs 9	-1 [-2; -1]*	0 [-0,50; 0]*	ND; p < 0,01	Kong 2007	7 vs 9	-1 [-2; -1]*	-1 [-1; 0]*	ND; p = 0,14

* Dane wyrażono w postaci mediany [kwartale].

a) Wartości p raportowane przez autorów badania.

7.2. Zakres ruchu aktywnego i biernego

Analiza ilościowa dla odsetka pacjentów, u których raportowano wzrost AROM lub PROM ocenianych w obrębie mięśni palców wykazała, że po 4 tyg. od iniekcji pacjenci otrzymujący preparat Dysport® w dawce 1000 U osiągnęli istotnie statystycznie większe korzyści terapeutyczne niż pacjenci z grupy BSC, wyrażone wzrostem dowolnego oraz znacznego ruchu aktywnego (Tabela 41.) Znamiennych różnic pomiędzy grupami nie raportowano w odniesieniu do odsetka pacjentów ze wzrostem ruchu biernego. Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Kumulacja danych dla dawek 500 U i 1000 U wskazała na znamienny statystycznie wzrost średniego zakresu ruchu biernego w obrębie nadgarstka po podaniu preparatu Dysport® w porównaniu z BSC. Analiza średnich zmian dla pozostałych grup mięśniowych wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w pierwszych 4 tyg. działania leku, jak również po 12 tyg. (Tabela 42).

Na podstawie zebranych danych wykazano, że stosowanie preparatu Dysport® w porównaniu z BSC w sposób znamienny statystycznie związane jest z poprawą w zakresie ruchu biernego, obejmującego rotację zewnętrzną ramienia zarówno w początkowej, jak i końcowej fazie działania leku. Nie stwierdzono natomiast, aby stosowanie preparatu Dysport® wpływało na wzrost zakresu ruchu biernego w obrębie zginania i odwodzenia ramienia (dane liczbowe zaprezentowane w Aneksie).

Dodatkowo wyniki badania Yelnik 2007, w którym uwzględniano populację szerszą w stosunku do populacji objętej wnioskiem refundacyjnym (wyjściowy MAS \geq 1+) wskazały na istotną statystycznie przewagę preparatu Dysport® w dawce 500 U nad BSC w początkowej fazie działania leku w zakresie ruchu biernego, obejmującego rotację zewnętrzną ramienia, jednocześnie wyniki wspomnianego badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odwodzenia ramienia.

Tabela 41.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do zakresu ruchu (dane dychotomiczne)

Kategoria	Dawka [U]	Źródło danych	Dysport®: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
Dowolny wzrost zakresu ruchu aktywnego i biernego w palcach (po 4 tyg.)						
PROM	500	Bakheit 2000	8/22 (36)	6/19 (32)	1,15 [0,49; 2,73]	0,05 [-0,24; 0,34]
	1000	Metaanaliza	13/49 (27)	14/51 (27)	0,98 [0,52; 1,85]	-0,01 [-0,18; 0,17]
	500–1000	Metaanaliza	21/71 (30)	14/51 (27)	1,08 [0,61; 1,91]	0,02 [-0,15; 0,19]

Kategoria	Dawka [U]	Źródło danych	Dysport®: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
AROM	500	Bakheit 2000	8/22 (36)	6/19 (32)	1,15 [0,49; 2,73]	0,05 [-0,24; 0,34]
	1000	Metaanaliza	28/49 (57)	17/51 (33)	1,72 [1,08; 2,72]	NNT = 5 [3; 21]
	500–1000	Metaanaliza	36/71 (51)	17/51 (33)	1,57 [0,99; 2,48]	NNT = 6 [3; 109]
Znaczny wzrost zakresu ruchu aktywnego i biernego* w palcach (po 4 tyg.)						
PROM	500	Bakheit 2000	1/22 (5)	1/19 (5)	0,86 [0,06; 12,89]	-0,01 [-0,14; 0,13]
	1000	Metaanaliza	1/49 (2)	1/51 (2)	0,96 [0,10; 8,76]	-0,003 [-0,07; 0,06]
	500–1000	Metaanaliza	2/71 (3)	1/51 (2)	0,94 [0,13; 6,96]	-0,003 [-0,07; 0,06]
AROM	500	Bakheit 2000	1/22 (5)	0/19 (0)	2,61 [0,11; 60,51]	0,05 [-0,08; 0,17]
	1000	Metaanaliza	5/49 (10)	0/51 (0)	6,30 [0,82; 48,43]	NNT = 10 [5; 219]
	500–1000	Metaanaliza	6/71 (8)	0/51 (0)	5,57 [0,79; 39,10]	NNT = 11 [6; 116]

PROM – ruch bierny; **AROM** – ruch aktywny.

Tabela 42.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do zakresu ruchu (dane ciągłe)

Kategoria	Dawka [U]	Źródło danych	Nb vs Nk	Początkowa faza działania leku (2–4 tyg.)			Źródło danych	Nb vs Nk	Końcowa faza działania leku (12–16 tyg.)		
				Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI] / p ^a			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI] / p ^a
Średni wzrost ruchu aktywnego i biernego: Łokieć											
AROM	500	Bakheit 2000	22 vs 19	10,10 (41,40)	9,40 (25,50)	0,70 [-20,05; 21,45]	x	x	x	x	x
	1000	Bakheit 2000	22 vs 19	-1,00 (18,10)	9,40 (25,50)	-10,40 [-24,14; 3,34]	x	x	x	x	x
	500–1000	Bakheit 2000	44 vs 19	4,55 (32,07)	9,40 (25,50)	-4,85 [-19,72; 10,02]	x	x	x	x	x
PROM	500	Bakheit 2000	22 vs 19	11,40 (16,80)	8,20 (27,80)	3,20 [-11,14; 17,54]	x	x	x	x	x
	1000	Metaanaliza	49 vs 51	6,08 (23,11)	5,25 (24,19)	2,68 [-6,30; 11,66]	Bakheit 2001	27 vs 32	163,20 (259,70)	55,90 (204,7)	107,30 [-13,64; 228,24]
	500–1000	Metaanaliza	71 vs 51	7,73 (21,38)	5,25 (24,19)	3,59 [-4,93; 12,11]	x	x	x	x	x
Średni wzrost zakresu ruchu aktywnego i biernego: Nadgarstek											
AROM	500	Bakheit 2000	22 vs 19	-6,30 (35,80)	1,40 (17,20)	-7,70 [-24,54; 9,14]	x	x	x	x	x
	1000	Metaanaliza	49 vs 51	8,09 (24,57)	6,61 (22,52)	2,06 [-6,82; 10,93]	x	x	x	x	x
	500–1000	Metaanaliza	71 vs 51	3,63 (29,04)	6,61 (22,52)	0,16 [-8,33; 8,64]	x	x	x	x	x
PROM	500	Bakheit 2000	22 vs 19	16,50 (13,00)	5,30 (36,70)	11,20 [-6,17; 28,57]	x	x	x	x	x
	1000	Metaanaliza	49 vs 51	21,66 (23,17)	12,89 (28,40)	8,98 [-0,32; 18,29]	x	x	x	x	x
	500–1000	Metaanaliza	71 vs 51	20,06 (20,61)	12,89 (28,40)	9,09 [0,06; 18,13]	x	x	x	x	x

* Dane wyrażono w postaci mediany [kwartale].
a) Wartości p raportowane przez autorów badania.

7.3. Ogólne funkcjonowanie pacjentów

7.3.1. Funkcjonalność zadaniowa i stopień niesprawności

Funkcjonalność pacjentów w zakresie czynności dnia codziennego oraz stopnia niesprawności oceniano zarówno za pomocą skal ogólnych, jak również w odniesieniu do konkretnych czynności uznawanych za sprawiające największe trudności u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej.

W pierwszych 4 tyg. od podania leku znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść preparatu Dysport® w zakresie ogólnej sprawności raportowano w skali PDS, oceniającej stopień niepełnosprawności. W pozostałych skalach (Barthel, ARAT, indeks mobilności) ocena działania leku w jego początkowej fazie wskazała na brak znamienych różnic pomiędzy grupami, co jednak może być związane z niewystarczającą mocą statystyczną małych liczebnie badań. W największym pod względem liczebności próby badaniu BoTULS po 12 tyg. od podania leku funkcjonalność w skali ARAT oraz mobilność pacjentów stosujących Dysport® uległa znamiennej poprawie, uzyskując istotną statystycznie przewagę nad BSC (Tabela 43). W pojedynczych próbach klinicznych raportowano również dane dla skali MMAS, testu 9-kołków oraz skali CBS. Przy pomocy tej ostatniej wykazano, że w grupie otrzymującej preparat Dysport® stopień obciążenia opiekuna był znamienne niższy niż w ramieniu BSC, zarówno w fazie początkowej ($p = 0,011$), jak również po 12 tyg. od iniekcji ($p = 0,027$).

Analiza danych dla funkcjonalności zadaniowej wskazała, że zarówno po 4 tyg., jak również po 12 tyg. od iniekcji, odsetek pacjentów, u których doszło do dowolnej poprawy w zakresie higieny dłoni, obcinania paznokci oraz przekładania kończyny górnej przez rękaw, był istotnie statystycznie większy w grupie stosującej Dysport® w porównaniu z grupą BSC. Po zastosowaniu preparatu Dysport® raportowano również znamienne statystycznie poprawę dla higieny dłoni w grupie pacjentów, którym czynności te sprawiały początkowo znaczne trudności lub były w ogóle niewykonywalne. Nie obserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami kumulowanych badań (Tabela 44).

Średnia zmiana punktacji w 4-punktowych skalach oceniających funkcjonalność zadaniową raportowana była w dwóch badaniach, których wyniki nie zostały skumulowane z uwagi na znaczną heterogeniczność. W badaniu BoTULS po 4 tyg. od iniekcji raportowano znamienne statystycznie średnią poprawę funkcjonalności w zakresie higieny dłoni oraz przekładania kończyny przez rękaw, natomiast w badaniu Hesse 2008 odnotowano poprawę w zakresie obcinania paznokci. (Tabela 45).

Przeprowadzona w jednym badaniu (BoTULS) stratyfikacja wyników w zależności od czasu od udaru oraz wyjściowego stopnia ograniczenia funkcjonalności wg ARAT wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami w zakresie wielkości uzyskiwanych efektów terapeutycznych odnośnie do funkcjonalności zadaniowej, wskaźnika ruchliwości oraz

funkcjonowania wg skali ARAT w dowolnym ocenianym punkcie czasowym. Wyjątek pod tym względem stanowiła ocena funkcjonalności w skali ARAT po 3 mies. od podania preparatu Dysport®, podczas której wykazano istotnie statystycznie większe korzyści z zastosowania preparatu Dysport® w podgrupie pacjentów z wyjściowo zachowaną funkcjonalnością kończyny górnej (4-56 pkt w skali ARAT) w porównaniu z pacjentami z wyjściowym brakiem aktywnych funkcji kończyny górnej, tj. 0–3 pkt w skali ARAT (dane liczbowe zaprezentowane w Aneksie).

Tabela 43.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do ogólnej sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (dane ciągłe)

Dawka [U]	Źródło danych	Nb vs Nk	Początkowa faza działania leku (2–4 tyg.)			Źródło danych	Nb vs Nk	Końcowa faza działania leku (12–16 tyg.)		
			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p ^a			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p ^a
Średni wzrost funkcjonalności wg wskaźnika Barthel										
200–1000	BoTULS	142 vs 134	-0,40 (2,73)	-0,60 (3,53)	0,20 [-0,55; 0,95]	BoTULS	143 vs 130	0,00 (2,74)	-0,30 (2,61)	0,30 [-0,34; 0,94]
500	Bakheit 2000	22 vs 19	0,10 (1,40)	0,70 (1,20)	-0,60 [-1,40; 0,20]	x	x	x	x	x
1000	Bakheit 2000	22 vs 19	0,10 (2,50)	0,70 (1,20)	-0,60 [-1,78; 0,58]	Bakheit 2001	27 vs 32	bd	bd	bd; NS
500–1000	Bakheit 2000	44 vs 19	0,10 (2,00)	0,70 (1,20)	-0,60 [-1,40; 0,20]	x	x	x	x	x
Średnia poprawa funkcjonalności wg indeksu mobilności										
200–1000	BoTULS	167 vs 153	3,60 (13,80)	1,40 (14,47)	2,20 [-0,91; 5,31]	BoTULS	164 vs 151	5,20 (15,63)	1,70 (14,68)	3,50 [0,14; 6,86]
500[†]	Bakheit 2000	22 vs 19	0,20 (1,00)	0,20 (0,70)	0,00 [-0,52; 0,52]	x	x	x	x	x
1000[†]	Bakheit 2000	22 vs 19	0,30 (0,70)	0,20 (0,70)	0,10 [-0,33; 0,53]	x	x	x	x	x
500–1000[†]	Bakheit 2000	44 vs 19	0,25 (0,85)	0,20 (0,70)	0,05 [-0,35; 0,45]	x	x	x	x	x
Średnia poprawa w skali PDS										
1000	Bhakta 2000	20 vs 19	-0,6 [-1,4; -0,3]*	-0,1 [-0,5; 0,2]*	bd; p = 0,004	Bhakta 2000	18 vs 19	-0,5 [-1,3; 0]*	-0,2 [-0,4; 0,1]*	bd; NS
Średni wzrost funkcjonalności ogólnej wg skali ARAT										
200–1000	BoTULS	167 vs 154	2,20 (5,59)	1,50 (4,42)	0,70 [-0,40; 1,80]	BoTULS	143 vs 130	3,00 (7,10)	1,30 (5,31)	1,70 [0,31; 3,09]

* Dane wyrażono w postaci mediany [kwartale].

† wg wskaźnika Rivermead.

a) Wartości p raportowane przez autorów badania.

Tabela 44.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w badaniu BoTULS w odniesieniu do funkcjonalności zadaniowej (dane dychotomiczne)

Czynność	Dawka [U]	Źródło danych	Początkowa faza działania leku (4 tyg.)				Końcowa faza działania leku (12 tyg.)			
			Dysport®: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/ RD [95%CI]	Dysport®: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/ RD [95%CI]
Dowolna poprawa funkcjonalności zadaniowej pacjenta bez względu na wyjściowy poziom trudności w wykonywaniu zadania										
Higiena dłoni	200–1000	BoTULS	65/143 (45)	41/124 (33)	1,37 [1,01; 1,87]	NNT = 9 [5; 131]	64/142 (45)	34/122 (28)	1,62 [1,15; 2,27]	NNT = 6 [4; 18]
	500	Bakheit 2000	3/22 (14)	3/19 (16)	0,86 [0,20; 3,79]	-0,02 [-0,24; 0,20]	x	x	x	x
	1000	Metaanaliza	16/49 (33)	8/51 (16)	2,08 [0,98; 4,42]	NNT = 6 [3; 212]	x	x	x	x
	≤ 1000	Metaanaliza	84/214 (39)	56/175 (32)	1,45 [1,09; 1,91]	NNT = 9 [5; 32]	x	x	x	x
Obcinanie paznokci	200–1000	BoTULS	52/142 (37)	31/125 (25)	1,48 [1,02; 2,15]	NNT = 9 [5; 117]	52/141 (37)	31/122 (25)	1,45 [0,9996; 2,11]	NNT = 9 [5; 267]
	500	Bakheit 2000	2/22 (9)	4/19 (21)	0,43 [0,09; 2,10]	-0,12 [-0,34; 0,10]	x	x	x	x
	1000	Metaanaliza	5/49 (10)	4/51 (8)	1,47 [0,08; 28,37]	0,01 [-0,23; 0,25]	x	x	x	x
	≤ 1000	Metaanaliza	59/213 (28)	35/176 (20)	1,20 [0,40; 3,61]	0,06 [-0,06; 0,18]	x	x	x	x
Przełożenie kończyny przez rękaw	200–1000	BoTULS	65/144 (45)	38/125 (30)	1,48 [1,08; 2,05]	NNT = 7 [4; 31]	62/142 (44)	39/122 (32)	1,37 [0,99; 1,88]	NNT = 9 [5; 1338]
	500	Bakheit 2000	5/22 (23)	0/19 (0)	9,57 [0,56; 162,47]	NNT = 5 [3; 25]	x	x	x	x
	1000	Metaanaliza	8/49 (8)	7/51 (8)	1,29 [0,54; 3,11]	0,04 [-0,10; 0,18]	x	x	x	x
	≤ 1000	Metaanaliza	78/215 (36)	42/176 (24)	1,62 [1,18; 2,21]	NNT = 7 [5; 18]	x	x	x	x
Poprawa funkcjonowania zadaniowego w odniesieniu do czynności wykonywanych początkowo z dużymi trudnościami lub niewykonalnych										
Higiena dłoni	1000	Metaanaliza	9/44 (20)	1/49 (2)	6,77 [1,21; 37,82]	NNT = 6 [4; 19]	x	x	x	x
Obcinanie paznokci	1000	Bakheit 2001	1/27 (4)	0/32 (0)	3,54 [0,15; 83,40]	0,04 [-0,06; 0,13]	x	x	x	x
Przełożenie kończyny przez rękaw	1000	Bakheit 2001	4/27 (15)	3/32 (9)	1,58 [0,39; 6,45]	0,05 [-0,11; 0,22]	x	x	x	x

Tabela 45.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do funkcjonalności zadaniowej

Dawka [U]	Źródło danych	Nb vs Nk	Początkowa faza działania leku (2–4 tyg.)			Źródło danych	Nb vs Nk	Końcowa faza działania leku (12–16 tyg.)		
			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]
Średnia poprawa funkcjonalności zadaniowej: Higiena dłoni										
200–1000	BoTULS	143 vs 124	0,40 (1,22)	0,10 (1,13)	0,30 [0,02; 0,58]	BoTULS	142 vs 122	0,30 (1,51)	0,00 (1,40)	0,30 [-0,05; 0,65] ^b
1000	Hesse 1998 ^a	12 vs 12	1,5 (0,91)	2,09 (0,67)	-0,59 [-1,23; 0,05]	Hesse 1998 ^a	12 vs 12	1,42 (0,90)	2,00 (0,60)	-0,58 [-1,19; 0,03]
Średnia poprawa funkcjonalności zadaniowej: Obcinanie paznokci										
200–1000	BoTULS	143 vs 125	0,20 (1,52)	0,10 (1,42)	0,10 [-0,25; 0,45]	BoTULS	141 vs 122	0,10 (1,51)	0,00 (1,40)	0,10 [-0,25; 0,45]
1000	Hesse 1998 ^a	12 vs 12	1,25 (0,75)	2,09 (0,79)	-0,84 [-1,46; -0,22]	Hesse 1998 ^a	12 vs 12	1,34 (0,78)	2,17 (0,72)	-0,83 [-1,43; -0,23]
Średnia poprawa funkcjonalności zadaniowej: Przełożenie kończyny górnej przez rękaw										
200–1000	BoTULS	144 vs 125	0,40 (1,22)	0,00 (1,14)	0,40 [0,12; 0,68]	BoTULS	142 vs 122	0,30 (1,21)	0,10 (1,12)	0,20 [-0,08; 0,48]
1000	Hesse 1998 ^a	12 vs 12	1,83 (0,58)	1,75 (0,62)	0,08 [-0,40; 0,56]	Hesse 1998 ^a	12 vs 12	1,92 (0,67)	1,75 (0,62)	0,17 [-0,35; 0,69]

W badaniu BoTULS im wyższy wynik, tym większa korzyść kliniczna; w badaniu Hesse 1998 im wyższy wynik, tym mniejsza korzyść kliniczna.

a) Wartości końcowe;

b) Autorzy badania wskazują na istotną statystycznie przewagę preparatu Dysport® nad BSC, p = IS;

7.3.2. Odczuwanie bólu

Analiza danych wskazuje, że średnia zmiana w zakresie bólu odczuwanego w dowolnym stopniu nasilenia nie różniła się znamienne statystycznie pomiędzy grupami w większości analizowanych badań – niezależnie od okresu obserwacji oraz dawki. Wyjątek stanowi badanie Yelnik 2007, przeprowadzone na małej liczbie próbie, uwzględniające populację z napięciem mięśniowym MAS $\geq 1+$, wskazujące przewagę preparatu Dysport® w dawce 500 U nad grupą BSC w zakresie dokonywanej werbalnie przez pacjenta oceny bólu. Z uwagi na heterogeniczność sposobu raportowania danych przeprowadzenie ilościowej kumulacji danych nie było możliwe (Tabela 46).

Ocena bólu w trakcie wykonywania ruchu przeprowadzona w pracy Marco 2007 wskazała na istotną statystycznie redukcję jego nasilenia w grupie pacjentów otrzymujących Dysport® w porównaniu z grupą BSC. Korzystny efekt raportowano zarówno w pierwszych 4 tyg. od iniekcji, jak również po całym 12-tygodniowym okresie działania leku (Tabela 46).

Ocena zużycia środków przeciwbólowych przeprowadzona w badaniu Yelnik 2007 (pacjenci z MAS $\geq 1+$) nie wykazała aby zastosowanie preparatu Dysport® w porównaniu z BSC miało istotny statystycznie wpływ na zużycie środków przeciwbólowych (dane zaprezentowane w Aneksie).

Przeprowadzona w jednym badaniu (BoTULS) stratyfikacja wyników w zależności od czasu od udaru oraz wyjściowego stopnia ograniczenia funkcjonalności wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami w zakresie bólu mierzonego wg skali opisowej lub skali 10-punktowej (dane zaprezentowane w Aneksie).

7.3.3. Jakość życia

Jakość życia oceniano wyłącznie w badaniu BoTULS, korzystając zarówno ze skal ogólnych (EQ-5D), jak również specyficznych dla jednostki chorobowej (SIS, *Oxford Handicap Scale*).

Analiza wyników przedstawiona przez autorów badania wykazała, że stosowanie preparatu Dysport® w porównaniu z BSC poprawia jakość życia pacjentów w domenach odpowiedzialnych za ocenę:

- ogólnego funkcjonowania w skali Oxford (MD = -0,30 [-0,50; -0,10] po 12 tyg.),
- komunikacji w skali SIS (MD = 4,70 [1,10; 8,50] po 12 tyg.),
- codziennych czynności w skali SIS (MD = 3,40 [0,40; 6,60] po 4 tyg.),
- bólu i/lub dyskomfortu w skali EQ-5D (MD = -0,20 [-0,30; 0,00] po 12 tyg.).

W odniesieniu do pozostałych domen stanowiących składowe skali SIS oraz EQ-5D nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 46.
Wyniki analizy klinicznej porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do odczuwania bólu

Skala	Dawka [U]	Źródło danych	Nb vs Nk	Początkowa faza działania leku (2–4 tyg.)			Źródło danych	Nb vs Nk	Końcowa faza działania leku (12–16 tyg.)		
				Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p ^a			Dysport® Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p ^a
Ogólny ból ramienia/ręki											
Skala VAS	200–1000	BoTULS	167 vs 154	-1,30 (3,62)	-1,10 (0,87)	-0,20 [-0,91; 0,51]	BoTULS	163 vs 149	-1,60 (10,72)	-1,20 (3,72)	-0,40 [-2,16; 1,36]
	500	Kong 2007	7 vs 9	-2 [-2; -1]*	-3 [-4; -1,3]*	bd; p = 0,21	Kong 2007	7 vs 9	-3 [-3,5; -0,5]*	-2 [-4; -1,8]*	bd; p = 0,5
Skala 4 pkt	500	Bakheit 2000	22 vs 19	-1,40 (1,70)	-1,30 (2,70)	-0,10 [-1,51; 1,31]	x	x	x	x	x
	1000	Bakheit 2000	22 vs 19	-0,90 (1,80)	-1,30 (2,70)	0,40 [-1,03; 1,83]	Bakheit 2001	27 vs 32	bd	bd	bd; NS
	500–1000	Bakheit 2000	44 vs 19	-1,15 (1,75)	-1,30 (2,70)	0,15 [-1,17; 1,47]	x	x	x	x	x
Skala 10 pkt werbalna	200–1000	BoTULS	133 vs 133	0,60 (1,17)	0,30 (1,47)	0,30 [-0,02; 0,62]	BoTULS	133 vs 133	0,60 (1,17)	0,40 (1,47)	0,20 [-0,12; 0,52]
	500	Yelnik 2007	10 vs 10	-4,00 (bd)	-1,00 (bd)	bd; p = 0,025	x	x	x	x	x
Ból ramienia/ręki w trakcie wykonywania ruchu											
Skala VAS	500	Marco 2007 ^b	14 vs 15	38,70 (27)	60,10 (22,10)	-21,40 [-39,43; -3,37]	Marco 2007 ^b	14 vs 15	35,40 (25,30)	56,70 (23,40)	-21,30 [-39,07; -3,53]

* Dane wyrażono w postaci mediany [kwartale].
a) Wartości p raportowane przez autorów badania;
b) Wartości końcowe.

7.4. Subiektywna globalna ocena skuteczności terapii

Ocena globalnej skuteczności terapii, dokonywana za pomocą kwestionariuszy przeznaczonych dla pacjentów i opiekunów (*Global Assessment Spasticity Scale*), wskazała że w grupie otrzymującej Dysport® w dawkach 750–1000 U odsetek pacjentów i/lub opiekunów wskazujących na poprawę ogólnej kondycji zdrowotnej był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie BSC (Tabela 47). Ocena wydajności i zadowolenia w zakresie celów wyznaczonych przez pacjenta mierzona skalą COPM, przeprowadzona w jednym badaniu, wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (dane zaprezentowane w Aneksie).

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do subiektywnej oceny skuteczności terapii

Dawka [U]	Źródło danych	Dysport®: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
Poprawa oceny ogólnej w opinii lekarza po 12–16 tyg. (skala GASS)					
750–1000	McCrory 2009	31/53 (58)	12/38 (32)	1,85 [1,10; 3,12]	NNT = 4 [3; 15]
1000	Bakheit 2001	23/27 (85)	16/32 (50)	1,70 [1,16; 2,49]	NNT = 3 [2; 8]
750–1000	Metaanaliza	54/80 (68)	28/70 (40)	1,78 [1,29; 2,45]	NNT = 4 [3; 7]
Poprawa oceny ogólnej w opinii pacjenta/opiekuna po 12–16 tyg. (skala GASS)					
750–1000	McCrory 2009	32/53 (58)	13/38 (32)	1,76 [1,08; 2,89]	NNT = 4 [3; 17]
1000	Bakheit 2001	24/27 (89)	16/32 (50)	1,78 [1,23; 2,58]	NNT = 3 [2; 6]
750–1000	Metaanaliza	56/80 (70)	29/70 (41)	1,80 [1,33; 2,45]	NNT = 4 [3; 7]

7.5. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie preparatu Dysport®, bez względu na wielkość dawki, nie wiąże się ze wzrostem ryzyka dowolnego zdarzenia niepożądanego, także związanego z leczeniem oraz ciężkiego (Tabela 48).

Analiza zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju AEs wskazała, że w grupie otrzymującej preparat Dysport® znamiennie rzadziej dochodziło do zaburzeń neurologicznych o przebiegu ciężkim, aniżeli w grupie BSC (NNT = 16 [9; 716], badanie BoTULS). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń, również ciężkich, nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Do najczęściej raportowanych AEs (>10% pacjentów w grupie Dysport®) należały zmiany skórne, infekcje układu moczowego lub oddechowego, ból ręki, w tym ból podczas iniekcji, upadki, kontuzje i urazy.

Tabela 48.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

Dawka [U]	Źródło danych	OB [tyg.]	Dysport®: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
AEs ogółem						
200–1000	BoTULS	48	90/176 (51)	70/156 (45)	1,14 [0,91; 1,43]	0,06 [-0,04; 0,17]
500–1000	Metaanaliza	4–24	72/135 (53)	56/103 (54)	1,02 [0,81; 1,29]	0,01 [-0,11; 0,14]
AEs związane z leczeniem						
500–1000	Metaanaliza	12–24	3/66 (5)	4/54 (7)	0,63 [0,16; 2,40]	-0,03 [-0,12; 0,06]
SAEs						
200–1000	BoTULS	48	36/176 (20)	34/156 (22)	0,94 [0,62; 1,42]	-0,01 [-0,10; 0,07]
1000	Bakheit 2000/2001 ^a	12–16	0	0	ND	ND

a) Związanych z leczeniem.

7.6. Podsumowanie

Analiza kliniczna dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport® z najlepszym postępowaniem standardowym (BSC) przeprowadzona została na podstawie 9 badań RCT.

Głównym punktem końcowym w przeważającej większości badań była ocena napięcia mięśniowego w skali MAS. Analiza kliniczna wykazała, że Dysport® w porównaniu z BSC prowadził do istotnej statystycznie poprawy mierzonej:

- **wzrostem prawdopodobieństwa** dowolnej redukcji napięcia mięśniowego w kończynie górnej, mierzonego w skali MAS po 4 tyg. od infuzji (RR = 1,25 [1,01; 1,56]; dla dawki 500–1000 U),
- **wzrostem prawdopodobieństwa** znacznej redukcji napięcia mięśniowego w kończynie górnej, mierzonego w skali MAS po 4 tyg. od infuzji (RR = 3,51 [1,21; 10,20]; dla dawki 500–1000 U),
- **redukcją** średniego napięcia mięśniowego:
 - po 4 tyg. od infuzji w palcach ($p < 0,001$) oraz łokciu ($p < 0,02$), po zastosowaniu dawki 1000 U,
 - po 16 tyg. od infuzji w palcach (MD = -7,13 [-12,51; -1,75], wynik dla dawki 500–1000 U), nadgarstku (MD = -11,32 [-16,14; -6,51], wynik dla dawki 500–1000 U) oraz łokciu (MD = -13,00 [-21,19; -4,81], wynik dla dawki 500 U).

W badaniach oceniano także wpływ terapii na **ruch aktywny oraz bierny**, wykazując, że po 4 tyg. od infuzji preparatu Dysport® znamienne statystycznie w porównaniu z BSC wzrastało prawdopodobieństwo znacznego oraz dowolnego wzrostu AROM w palcach (RR = 1,72 [1,08; 2,72], wynik dla 1000 U), bez wpływu na PROM. **Ocena bólu** w trakcie wykonywania ruchu w skali VAS wskazała na przewagę preparatu Dysport® 500 U nad BSC, zarówno po 4 tyg. (MD = -21,40 [-39,43; -3,37], jak również w późniejszym okresie obserwacji (MD = -21,30 [-39,07; -3,53]).

Stosowanie preparatu Dysport® może przyczyniać się do poprawy **sprawności ogólnej** pacjentów, szczególnie w zakresie wskaźnika mobilności mierzonego po 12 tyg. (MD = 3,50 [0,14; 6,86]) oraz

niepełnosprawności obciążającej opiekuna ($p < 0,027$). Istotnie statystycznie wzrastało także prawdopodobieństwo poprawy **funkcjonalności zadaniowej**, w tym higieny dłoni, obcinania paznokci i przekładania kończyny przez rękaw. Jakość życia ulegała poprawie w wybranych domenach (komunikacja, codzienne czynności, ból i/lub dyskomfort), a także w kategorii ogólnej skali Oxford. **Analiza bezpieczeństwa** wykazała, że preparat Dysport® cechuje się akceptowalnym profilem działania, nie zwiększa bowiem ryzyka żadnego spośród ocenianych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 49.

Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla preparatu Dysport® w porównaniu z BSC

Efekty terapeutyczne po zastosowaniu preparatu Dysport® vs BSC				
Punkt końcowy	Okres oceny	500 U	1000 U	≤1000 U*
Redukcja napięcia mięśniowego				
Prawdopodobieństwo dowolnej i/lub znacznej poprawy MAS w kończynie górnej	do 4 tyg.	IS	IS	IS
	do 12–16 tyg.	BD	IS	BD
Zmiana średniego napięcia wg MAS w nadgarstku i palcach	do 4 tyg.	BD	IS	BD
	do 12–16 tyg.	IS	IS	IS
Wzrost zakresu ruchu aktywnego (AROM) i biernego (PROM)				
Prawdopodobieństwo dowolnej oraz znacznej poprawy AROM w palcach	do 4 tyg.	NS	IS	IS
Średnia zmiana AROM w nadgarstku lub łokciu	do 4 tyg.	NS	NS	NS
Średnia zmiana PROM w nadgarstku lub łokciu	do 4 tyg.	NS	NS	IS
Ogólna sprawność i funkcjonalność pacjentów				
Średnia zmiana funkcjonalności ogólnej wg ARAT lub Barthel	do 4 tyg.	NS	NS	NS
	do 12–16 tyg.	BD	NS	IS
Średnia zmiana w zakresie niepełnosprawności i mobilności (PDS i/lub CBS)	do 4 tyg.	BD	IS	BD
	do 12–16 tyg.	BD	IS	BD
Funkcjonalność zadaniowa				
Prawdopodobieństwo poprawy w zakresie higieny dłoni, obcinania paznokci lub przekładania kończyny przez rękaw	do 4 tyg.	IS	IS	IS
	do 12 tyg.	BD	BD	IS
Średnia zmiana funkcjonalności w zakresie higieny dłoni, obcinania paznokci lub przekładania kończyny przez rękaw	do 4 tyg.	BD	IS	IS
	do 12 tyg.	BD	NS	NS
Ocena bólu				
Średnia zmian bólu ogółem w dowolnym stopniu nasilenia	do 4 tyg.	IS	NS	NS
	do 12 tyg.	NS	NS	NS
Średnia zmiana bólu w trakcie wykonywania ruchu kończyną górną	do 4 tyg.	IS	BD	BD
	do 12 tyg.	IS	BD	BD

Efekty terapeutyczne po zastosowaniu preparatu Dysport® vs BSC				
Punkt końcowy	Okres oceny	500 U	1000 U	≤1000 U*
Bezpieczeństwo terapii				
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (AEs)	do 48 tyg.	NS	NS	NS
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (SAEs)	do 48 tyg.	NS	NS	NS
GRADE dla wyników IS - średni; GRADE dla wyników NS - niski				

* Wynik metaanaliz dla wszystkich dawek łącznie lub wynik badania BoTULS w dawkach 200–1000 w przypadku braku meta analiz.
IS - Oznacza wynik **istotny statystycznie na korzyść preparatu Dysport®** w porównaniu z BSC; **NS** – Oznacza brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą Dysport® oraz BSC.

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PREPARATU [REDAKTOWANE]

8.1. Napięcie mięśniowe

Skala MAS

Wpływ terapii na redukcję napięcia mięśniowego w skali MAS oceniano w jednym badaniu, wyłącznie po 4 tyg. od infuzji (pomiar w odstępach tygodniowych). Analiza danych przeprowadzona w 4. tygodniu⁴ wskazała, że istotną statystycznie redukcję MAS po zastosowaniu preparatu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Skala ASH

[REDAKTOWANE]

⁴ Okres raportowania spójny z danymi dla preparatu Dysport®

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Dodatkowo wyniki pojedynczych badań wskazywały na znamienne statystycznie przewagę [REDACTED] nad BSC w końcowej fazie działania leku w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego w zginaczu kciuka oraz prostownika łokcia. Z kolei nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie zmiany napięcia mięśniowego prostownika nadgarstka (dane zaprezentowane w Aneksie).

Tabela 51.

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

8.2. Zakres ruchu aktywnego i biernego

Analiza wpływu terapii na zmianę zakresu ruchu aktywnego przeprowadzona została wyłącznie po [REDAKTOWANO], wskazując na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy [REDAKTOWANO] oraz BSC.

Ruch bierny ramienia analizowano zarówno po 4 tyg., jak również po 12 tyg. od podania leku. Oceny dokonano w odniesieniu do mięśni ramienia odpowiedzialnych za przywodzenie i odwodzenie (Tabela 52), nie wykazując istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem [REDAKTOWANO] a BSC. Ponadto w badaniu [REDAKTOWANO] obejmującym pacjentów z MAS ≥ 1 , również nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami co do ogólnej rotacji zewnętrznej kończyny górnej, klasyfikowanej jako ruch bierny [REDAKTOWANO]

W żadnym badaniu nie raportowano danych umożliwiających ocenę odsetka pacjentów, u których obserwowano wzrost zakresu ruchu aktywnego lub biernego.

Tabela 52.

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

8.3. Funkcjonowanie ogólne pacjentów

8.3.1. Funkcjonalność zadaniowa i stopień niesprawności

Funkcjonalność pacjentów w zakresie czynności dnia codziennego oraz stopnia niesprawności oceniano zarówno za pomocą skal ogólnych, jak również w odniesieniu do konkretnych czynności uznawanych za sprawiające największe trudności u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej.

Ocena funkcjonalności ogólnej w zakresie czynności dnia codziennego, przeprowadzona w badaniu ██████████ za pomocą skal FMS, FIM, CDS, M/FTR oraz w pracy ██████████ za pomocą skali MAL, wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami ██████████ ██████████

Średnia zmiana w 4-punktowych skalach opisujących funkcjonalność zadaniową wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ██████████ a grupą BSC w odniesieniu do większości punktów końcowych ocenianych po 4 i 12–16 tyg., z wyjątkiem poprawy ogólnej sprawności zadaniowej kończyny górnej w skali FMS po 12 tyg. oraz higieny dłoni w skali DAS po 4 tyg. (Tabela 54).

W żadnym badaniu nie raportowano danych umożliwiających ocenę odsetka pacjentów z poprawą w zakresie funkcjonalności zadaniowej i ogólnej sprawności.

Tabela 53.

██████████						
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████		
				██████████	██████████	██████████
██████████						
██████████				██████████		
██████████				██████████		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████				██████████		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████						

Tabela 54.

[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8.3.2. Odczuwanie bólu

Analiza danych wskazała, że średnia zmiana w zakresie bólu odczuwanego w dowolnym stopniu nasilenia nie różniła się znamienne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, niezależnie od okresu obserwacji oraz dawki. Brak znamienych statystycznie różnic raportowano również w odniesieniu do oceny bólu w trakcie wykonywania ruchu (Tabela 55). W badaniu ██████████ w początkowej fazie działania leku (do 4 tyg.) analizowano również wpływ terapii na redukcję bólu, określonego jako najsilniejszy i najłżejszy oraz bólu w trakcie snu, w żadnym punkcie końcowym nie wykazując istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (odpowiednio $p = 0,529$, $p = 0,684$, $p = 0,247$; wyniki zaprezentowane szczegółowo w Aneksie).

Analogiczne rezultaty uzyskano również w badaniu ██████████, w którym uwzględniono pacjentów z napięciem MAS ≥ 1 . Wskazują one na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ██████████ a BSC w zakresie ogólnej oceny bólu mierzonego za pomocą skali VAS ██████████.

8.3.3. Jakość życia

Analiza ilościowa wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ██████████ a BSC w zakresie jakości życia ocenianej po 12–16 tyg. wg kwestionariusza SF-36, Rand-36, BDI, zarówno w zakresie wyników całkowitych, jak również w szczegółowych domenach tych skal. Wyjątek stanowi ocena funkcjonowania społecznego przeprowadzona w 6. tyg. od iniekcji wskazująca na przewagę ██████████ nad grupą kontrolną (MD = 30,80 [12,47; 49,13]).

Tabela 55.

[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											

8.4. Subiektywna ocena skuteczności terapii

Ocena globalnej skuteczności terapii dokonywana była za pomocą kwestionariuszy przeznaczonych dla pacjentów i opiekunów (*Global Assessment Spasticity Scale*). Wyniki zarówno w początkowej fazie działania leku, jak również po 12–16 tyg. od podania leku wskazują, że ogólny odbiór terapii w opinii pacjentów i lekarzy był istotnie statystycznie lepszy w grupie stosującej ██████████ niż w ramieniu otrzymującym BSC (Tabela 57).

8.5. Bezpieczeństwo

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem oraz zdarzeń o charakterze ciężkim. Również zdarzenia związane z leczeniem raportowano z porównywalną częstością w obu grupach pacjentów (Tabela 56). Szczegółowe poważne działania niepożądane należały do zdarzeń rzadkich, spośród których najczęściej w grupie otrzymującej ██████████ raportowano depresję (10%), przy czym obserwowana różnica nie przekroczyła progu istotności statystycznej. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę ryzyka zgonu. Zestawienie działań niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia zamieszczono w Aneksie.

Tabela 56.

██████████							
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████							
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████							
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████							
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████							
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████							

Tabela 57.

[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											

8.6. Podsumowanie

Analiza kliniczna dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa [REDAKTOWANE] z najlepszym postępowaniem standardowym (BSC) przeprowadzona została na podstawie [REDAKTOWANE].

Głównym punktem końcowym w przeważającej większości badań była ocena napięcia mięśniowego w skali ASH. Analiza kliniczna wykazała, że [REDAKTOWANE] w porównaniu z BSC prowadził do istotnej statystycznie poprawy mierzonej:

- **redukcją średniego napięcia mięśniowego:**

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

W badaniach oceniano także wpływ terapii na ruch aktywny w łokciu oraz nadgarstku wyrażony w postaci danych ciągłych, przy czym analiza porównawcza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W żadnym z włączonych do analizy badań nie prezentowano danych umożliwiających ocenę prawdopodobieństwa poprawy w zakresie AROM lub PROM (dane dychotomiczne).

Wyniki poszczególnych badań wskazują, że stosowanie [REDAKTOWANE] może przyczyniać się do poprawy funkcjonalności zadaniowej w odniesieniu do higieny ([REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] oraz sprawności zadaniowej w kończynie ([REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]). Nie wykazano wpływu terapii na redukcję odczuwania bólu (wynik dla dowolnej dawki).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że [REDAKTOWANE] należy do interwencji o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, nie zwiększa bowiem ryzyka żadnego spośród ocenianych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 58.

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9. WYNIKI PORÓWNANIA PREPARATÓW DYSPORT® I ██████████

Wyniki analizy klinicznej dla porównania efektywności klinicznej preparatu Dysport® i ██████████ względem postępowania BSC wykazały, że **oba leki posiadają udowodnioną skuteczność terapeutyczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego** mierzonego skalą MAS/ASH. Redukcję napięcia mięśniowego, obejmującego zginacze palców, nadgarstka i łokcia, obserwowano zarówno w początkowej fazie działania leku, tj. ██████████, jak również w fazie końcowej, ██████████.

Oba preparaty w sposób znamieny statystycznie poprawiały także:

- **Funkcjonalność zadaniową** w kończynie górnej mierzoną w przypadku preparatu:

██████████
██████████
██████████
██████████

- **Jakość życia**, w przypadku preparatu:

██████████
██████████
██████████

- **Ogólną poprawę kondycji** wg subiektywnej globalnej oceny skuteczności terapii (**GASS**)

Jedynie w przypadku preparatu Dysport® wykazano znamiennej statystycznie poprawę:

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Żaden z ocenianych względem BSC preparatów nie prowadził do wzrostu dowolnego zdarzenia niepożądanego, w tym ciężkiego, wskazując w obu przypadkach na ich **akceptowalny profil bezpieczeństwa**.

Tabela 59.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		

10. SKUTECZNOŚĆ TERAPII PO KOLEJNYCH PODANIACH LEKU

Wśród badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej skuteczność terapii po podaniu więcej niż jednej dawki leku oceniano wyłącznie w trzech pracach, w tym dwóch dla preparatu Dysport® (BoTULS po 4 iniekcjach i McCrory 2009 po 2 iniekcjach) oraz jednej dla [REDACTED]

W przypadku preparatu Dysport® dostępne były również dane po 4. iniekcji wskazujące, że po 48 tyg. od zainicjowania terapii różnice pomiędzy grupami pod względem napięcia mięśniowego nie przekroczyły progu istotności statystycznej, przy czym zdaje się być zrozumiałe, że po rocznej rehabilitacji prowadzonej w obu grupach pacjentów (w ramach BSC) różnice we względnych efektach terapii ulegały stopniowemu spłaszczeniu [REDACTED]

W przypadku preparatu Dysport® oceniano natomiast wpływ terapii po więcej niż jednym podaniu na poprawę dodatkowych punktów końcowych (szczegółowe wyniki zaprezentowane w Aneksie) odzwierciedlających funkcjonalność, stopień sprawności oraz jakości życia. Wykazano w nich przewagę preparatu Dysport® nad grupą kontrolną w odniesieniu do:

- redukcji odczuwania bólu w kończynie górnej w skali VAS i skali opisowej (po 4 iniekcjach)
- zachowania lepszej funkcjonalności zadaniowej w zakresie higieny dłoni oraz obcinania paznokci (po 4 iniekcjach),
- ogólnej poprawy jakości życia w skali *Oxford Handicap Scale*, a także poprawy w zakresie odczuwania niepokoju i stanu depresji (w skali EQ-5D) oraz w zakresie komunikacji (skala SIS; po 4 iniekcjach),
- lepszego osiągnięcia wyznaczonych przez pacjenta celów terapeutycznych (po 2 iniekcjach).

W przypadku pozostałych punktów końcowych, w tym oceniających inne domeny związane z jakością życia i sprawnością ruchową, analiza danych wskazała na brak znamienych różnic pomiędzy porównywanymi grupami po drugim i czwartym podaniu leku.

Tabela 60.

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

11. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA PREPARATU DYSPORT®

Ocenę efektywności rzeczywistej preparatu Dysport® przeprowadzono na podstawie pracy Bakheit 2004, zidentyfikowanej w oparciu o analizę referencji odnalezionych dowodów naukowych. Badanie to zaprojektowano w charakterze prospektywnej, jednoramiennej próby klinicznej. [120]

Pacjenci biorący udział w badaniu cierpieli na nasiloną ($MAS \geq 2$) spastyczność kończyny górnej, która wystąpiła przynajmniej 3 mies. po udarze mózgu. U ponad połowy chorych (55%) raportowano zaburzenia czucia w kończynie dotkniętej spastycznością. Dodatkowo wszyscy pacjenci obciążeni byli w znacznym stopniu niepełnosprawnością, w tym stanowiącą obciążenie dla opiekuna mierzone w skalach PDS oraz CBS (min. 10 pkt w obu skalach na początku badania). Łącznie w badaniu uczestniczyło 51 pacjentów, którzy otrzymywali Dysport® w dawce 1000 U przez 3 następujące po sobie cykle⁵. Kolejne iniekcje wykonywano w odstępach 12 lub 16 tygodniowych w zależności od tego, kiedy pomiar napięcia mięśniowego wskazał na powrót do wartości wyjściowych sprzed podania leku. W badanej grupie 4 pacjentów przyjmowało doustnie baklofen, a 22 chorych było poddanych rehabilitacji zgodnie z zaleceniami poczynionymi przed włączeniem do badania.

Analiza przepływu pacjentów po kolejnych podaniach leku wskazuje, że łącznie 9 pacjentów przerwało leczenie. Żadna z przyczyn nie miała jednak związku z bezpieczeństwem terapii. W badaniu ocenie poddano skuteczność terapii w odniesieniu do 4 głównych punktów końcowych, zdefiniowanych jako: zmiana w skali MAS, PDS, CBS oraz odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne (GAS). Dodatkowej ewaluacji poddano wpływ terapii na zakres ruchu aktywnego i biernego oraz stopień odczuwanego bólu. Na końcu badania poproszono także o globalną, subiektywną ocenę skuteczności terapii (*Global Assessment of Benefit*). Wszystkie wyniki analizowano w 4. tygodniu od wykonania iniekcji, we wszystkich 3 cyklach składających się na okres obserwacji (48 tyg.).

Analiza danych wykazała, że we wszystkich trzech cyklach terapii raportowano poprawę w zakresie parametrów, zdefiniowanych w badaniu jako główne punkty końcowe. Znamiennej statystycznie redukcji względem wartości wyjściowych z początku badania uległo napięcie mięśniowe, a także ogólny stopień niepełnosprawności (skala PDS) oraz niepełnosprawności stanowiącej obciążenie dla opiekuna (skala CBS). Ponad połowa pacjentów osiągnęła wyznaczone przed rozpoczęciem leczenia cele terapeutyczne (Tabela 61).

⁵ Jeden cykl przypadał na jedno podanie leku

Tabela 61.
Wyniki głównych punktów końcowych ocenianych w pracy Bakheit 2004

Punk końcowy	Wpływ terapii na główne punkty końcowe po 4 tyg.*		
	Po 1° infuzji (n=51)	Po 2° infuzji (n=46)	Po 3° infuzji (n=42)
Dowolna poprawa w skali MAS: n (%)	50 (100%)	44 (98%)	39 (98%)
Poprawa w skali PDS: średnia [95%CI]	0,31 [0,22; 0,40]	0,47 [0,34; 0,60]	0,54 [0,36; 0,71]
Poprawa w skali CBS: średnia [95% CI]**	0,34 [0,18; 0,49]	0,33 [0,15; 0,50]	0,27 [0,08; 0,45]
Osiągnięcie celów terapeutycznych: n (%)	26 (52%)	25 (56%)	23 (58%)

* 4 tyg. po każdej infuzji;

** Odpowiedzi zostały uzyskane od 40 opiekunów w cyklu 1; 33 w cyklu 2; oraz 24 w cyklu 3.

Raportowano także poprawę w zakresie wzrostu zakresu ruchu aktywnego oraz biernego mierzonych w łokciu, nadgarstku oraz palcach. We wszystkich przypadkach korzyści terapeutyczne obserwowane były po każdej kolejnej iniekcji (Tabela 62).

Tabela 62.
Wyniki wpływu terapii na zakres ruchu aktywnego i biernego ocenianego w pracy Bakheit 2004

Lokalizacja	Rodzaj ruchu	Wpływ na zakres ruchu aktywnego lub biernego po 4 tyg.*		
		Po 1° infuzji (n=51)	Po 2° infuzji (n=46)	Po 3° infuzji (n=42)
Łokieć	PROM: średnia [95% CI]	7,9 [3,8; 12,0]	7,9 [2,7; 13,1]	5,6 [-2,3; 13,6]
	AROM: średnia [95% CI]	10,3 [3,4; 17,1]	8,8 [2,1; 15,4]	8,0 [-0,9; 16,9]
Nadgarstek	PROM: średnia [95% CI]	31,2 [22,8; 39,7]	27,2 [17,9; 36,5]	28,9 [18,5; 39,3]
	AROM: średnia [95% CI]	5,2 [-2,2; 12,5]	9,6 [2,9; 16,2]	11,4 [4,8; 18,0]
Palce	PROM-wzrost \geq 1: n (%)	13 (26%)	11 (24%)	10 (24%)
	PROM-spadek \geq 1: n (%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
	AROM-wzrost \geq 1: n (%)	24 (48%)	27 (60%)	26 (65%)
	AROM-spadek \geq 1: n(%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)

* 4 tyg. po każdej infuzji.

Pacjenci wskazywali także, że redukcji ulegał u nich stopień nasilenia bólu w kończynie dotkniętej spastycznością. Największy odsetek chorych raportowało poprawę w odniesieniu do dolegliwości bólowych odczuwanych w okolicach barku (Tabela 63).

Tabela 63.
Podsumowanie zmian w ocenie bólu, mierzonych po 4 tyg. od infuzji (populacja ITT)

Lokalizacja	Odsetek pacjentów z poprawą w ocenie bólu po 4 tyg*.; n (%)		
	Po 1° infuzji (n=51)	Po 2° infuzji (n=46)	Po 3° infuzji (n=42)
Bark	16 (32%)	18 (40%)	16 (40%)
Ramię	10 (20%)	10 (22%)	8 (20%)
Nadgarstek	11 (22%)	9 (20%)	5 (13%)
Palce	12 (24%)	11 (24%)	7 (18%)

* - 4 tyg. po każdej infuzji

W opinii 90% pacjentów, którzy ukończyli cały okres obserwacji, terapia zapewniła im satysfakcjonujące korzyści terapeutyczne, a 76% pacjentów zdecydowałoby się na jej kontynuowanie, gdyby mieli taką możliwość. Ocena skuteczności terapii wg lekarzy wskazała, że korzyści terapeutyczne obserwowali oni u 95% przeleczonych pacjentów, a dalszą terapię zaproponowaliby 76% chorych.

Działania niepożądane uznane przez badaczy za związane z BTX-A raportowano łącznie u 24% pacjentów, żadne z nich nie prowadziło do zgonu, nie zagrażało życiu i nie prowadziło do niepełnosprawności. Wszystkie zakwalifikowano do zdarzeń łagodnych lub umiarkowanych. Najczęściej raportowano ból w miejscu podania (24%), zmęczenie i osłabienie (14%) oraz dysfagię (2%). U żadnego pacjenta nie wykształciły się przeciwciała neutralizujące działanie BTX-A.

12. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów zawierających toksynę botulinową typu A – ██████████. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA),
- Australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (TGA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

12.1. Alerty bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów odnaleziono 7 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa i jakości produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową typu A. Na stronach internetowych URPL, TGA oraz MHRA znaleziono odpowiednio po 1 komunikacie, natomiast na stronach FDA 4 komunikaty. Wszystkie alerty wydano w związku z doniesieniami o działaniach niepożądanych, będących następstwem rozprzestrzeniania się toksyny poza miejsce podania, dlatego analizę odnalezionych komunikatów bezpieczeństwa przeprowadzono w sposób zbiorczy. [121–127]

Stosowanie leków zawierających toksynę botulinową typu A, w tym ██████████ związane jest z ryzykiem rozprzestrzenienia się substancji poza miejsce podania, co może skutkować podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak: osłabienie mięśni, problemy z przełykaniem (dysfagia), zachłyśnięcie, niewydolność oddechowa. Ponadto raportowano także działania niepożądane przypominające objawy botulizmu (zatrucia jadem kiełbasianym): niespodziewana utrata energii, chrypka, problemy z mówieniem, problemy z wyraźnym wypowiedaniem poszczególnych słów, problemy z oddychaniem, podwójne widzenie, nieostre widzenie, opadanie powiek, wysypka lub inna reakcja alergiczna oraz utrata kontroli nad pęcherzem moczowym. [121–127]

Raportowane działania niepożądane, w niektórych przypadkach były przyczyną zgonów, dlatego agencje zalecają zachowanie szczególnej ostrożności podczas podawania toksyny pacjentom z zaburzeniami neurologicznymi lub dysfagią. [121–127] Dodatkowo FDA i URPL zalecają wprowadzenie stosownych zmian w charakterystykach produktów leczniczych związanych

z powyższym tematem oraz informujących, że jednostki toksyny botulinowej są specyficzne dla danego preparatu i nie są porównywalne z innymi preparatami. [123–127]

12.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zawarto szczegółowe ostrzeżenia i środki ostrożności opisane w charakterystykach produktu leczniczego toksyny botulinowej typu A (██████████) stosowanego w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej (Tabela 64).

Tabela 64.
Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące toksyny botulinowej typu A zawarte w ChPL

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Dysport® [79]	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny botulinowej w miejscu odległym od miejsca podania. Przy podaniu dawek terapeutycznych może wystąpić nadmierne osłabienie mięśniowe. • Ryzyko zgonu u pacjentów z zaburzeniami przełykania, zapaleniem płuc i/lub osłabieniem mięśniowym. • Podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego, problemami przełykania oraz z zaburzeniami oddychania. • Ryzyko przeniesienia infekcji wirusowych w związku z zawartością ludzkiej albuminy w składzie leku. • Ryzyko wytworzenia się przeciwciał neutralizujących, których obecność wiąże się z osłabieniem odpowiedzi na leczenie oraz koniecznością stosowania zwiększonych dawek preparatu.
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • ██████████

13. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznej obejmującej leczenie miejscowe za pomocą: toksyny botulinowej typu A ([REDACTED] [REDACTED] alkoholu etylowego i fenolu w spastyczności poudarowej kończyny górnej.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów poszczególnych opracowań (Tabela 65).

Tabela 65.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
T	[redacted]	<p>Populacja: Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Przeszukane bazy/(limit czasowy): MEDLINE, The Cochrane Library, Bireme, Web of Science, Scisearch / (1989–2004)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wyniku w skali MAS • Zmiana oceny ogólnej (GAS) 	<p>Liczba badań/(liczba pacjentów): 5 RCT/(329)</p> <p>Wnioski autorów: Obserwowano istotną statystycznie poprawę oceny ogólnej (GAS) u pacjentów poddanych terapii BTX-A w okresie 4-6 tyg. Wykazano również istotną klinicznie poprawę wyrażoną w skali MAS po zastosowaniu BTX-A.</p>
T	[redacted]	<p>Populacja: Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej lub dolnej</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Przeszukane bazy/(limit czasowy): MEDLINE / (1966–IX 2006), EMBASE / (1988–IX 2006), CENTRAL / (2006), abstrakty i doniesienia konferencyjne oraz referencje zakwalifikowanych prac</p> <p>Analiza danych: Ilościowa, jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wyniku w skali ASH • Odsetek pacjentów z ≥ 2 pkt redukcją wyniku w skali ASH po 3, 6, 8 i 12 tyg. • Poprawa oceny ogólnej (GAS) • Pole powierzchni pod wykresem zmiany wyniku w skali ASH • Ocena niepełnosprawności funkcjonalnej • Ból • Jakość życia • SAEs 	<p>Liczba badań/(liczba pacjentów): 11 RCT/(782)</p> <p>Wnioski autorów: Wykazano istotną statystycznie przewagę terapii BTX-A nad PLC w zakresie redukcji napięcia mięśniowego w 4. i 8. tyg. od podania preparatu oraz poprawę wyniku w skali ASH w zginaczach łokcia, nadgarstka i palców w okresie 3–6 tyg. i 9–12 tyg. od pobadania preparatu.</p>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
T	[Redacted]	<p>Populacja: Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): Biosis Previews, MEDLINE, EMBASE, PASCAL, ToxFile, The Cochrane Library / (V 2004) szara literatura, bazy badań klinicznych, sieć Internet, referencje zidentyfikowanych pozycji bibliograficznych, kontakt z ekspertami, właściwymi agencjami i producentami leków oraz autorami opublikowanych badań klinicznych.</p> <p>Analiza danych: Ilościowa, jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena spastyczności (skala ASH, MAS, EAS) Zakres ruchu (PROM, AROM) Ból Sprawność funkcjonalna/ niepełnosprawność (wg oceny pacjenta, opiekuna i lekarza) AEs 	<p>Liczba badań/(liczba pacjentów): 9 RCT/(596)</p> <p>Wnioski autorów: U pacjentów stosujących BTX-A obserwowano zmniejszenie napięcia mięśni oraz zwiększenie zakresu ruchu (PROM) w porównaniu z pacjentami stosującymi PLC. Leczenie BTX-A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, bez istotnych statystycznie różnic względem PLC.</p>
[Redacted]	[Redacted]	<p>Populacja: Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej</p> <p>Metodyka: RCT, nRCT, opublikowane w formie pełnotekstowej</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE / (I 1966–X 2000), Current Contents / (I 1996–X 2000), CINAHL (I 1982–X 2000) , The Cochrane Library / (BD)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena spastyczności i zakresu ruchu Ocena sprawności funkcjonalnej Jakość życia i satysfakcji AEs 	<p>Liczba badań/(liczba pacjentów): 4 RCT i 8 nRCT/(304)</p> <p>Wnioski autorów: Zastosowanie BTX-A zamiast PLC u pacjentów po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej wiązało się ze zmniejszeniem napięcia mięśni oraz zwiększeniem zakresu ruchu (PROM). Ponadto dodanie elektrostymulacji do terapii BTX-A związane jest z efektem synergicznym. Nie wykazano wpływu terapii BTX-A na sprawność funkcjonalną. Leczenie BTX-A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Na podstawie badań nRCT wskazano na skuteczność fenolu i alkoholu etylowego w zakresie redukcji spastyczności i poprawy PROM, jednakże skuteczność tej formy terapii wciąż wymaga potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych.</p>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
[Redacted]	[Redacted]	<p>Populacja: Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/nRCT opublikowane w języku angielskim</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL / (I 1995–VII 2010), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena spastyczności (skala ASH i MAS) • Ocena sprawności funkcjonalnej lub niepełnosprawności (skala FIM, Fugl-Meyer, Barthel i DAS) • Ból • Zakres ruchu • Ocena ogólna • Jakość życia związana ze zdrowiem • AEs 	<p>Liczba badań/(liczba pacjentów): 23 RCT i 31 nRCT / (2411)</p> <p>Wnioski autorów: Wykazano, że stosowanie BTX-A w porównaniu z PLC wiąże się z istotną statystycznie redukcją spastyczności. Ponadto stwierdzono istotną statystycznie przewagę BTX-A nad TZD*. Wykazano także, że leczenie spastyczności kończyny górnej z wykorzystaniem leczenia dokanałowego baklofenem związane jest z redukcją spastyczności. Terapia BTX-A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa – w zakwalifikowanych badaniach nie raportowano ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych.</p>
[Redacted]	[Redacted]	<p>Populacja: Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej^b</p> <p>Metodyka: RCT, nRCT</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EBASE, MANTIS, PASCAL and Sci Search / (IX 2012)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena spastyczności i zakresu ruchu • Ocena sprawności funkcjonalnej • Jakość życia • AEs 	<p>Liczba badań/(liczba pacjentów): 13 RCT i 6 nRCT / (1559)</p> <p>Wnioski autorów: Wykazano, że stosowanie BTX-A w monoterapii lub terapii skojarzonej wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem spastyczności kończyny górnej. Brak jest wiarygodnych doniesień potwierdzających skuteczność terapii BTX-A w zakresie funkcjonalności i jakości życia.</p>

*TZD – tizanidyna

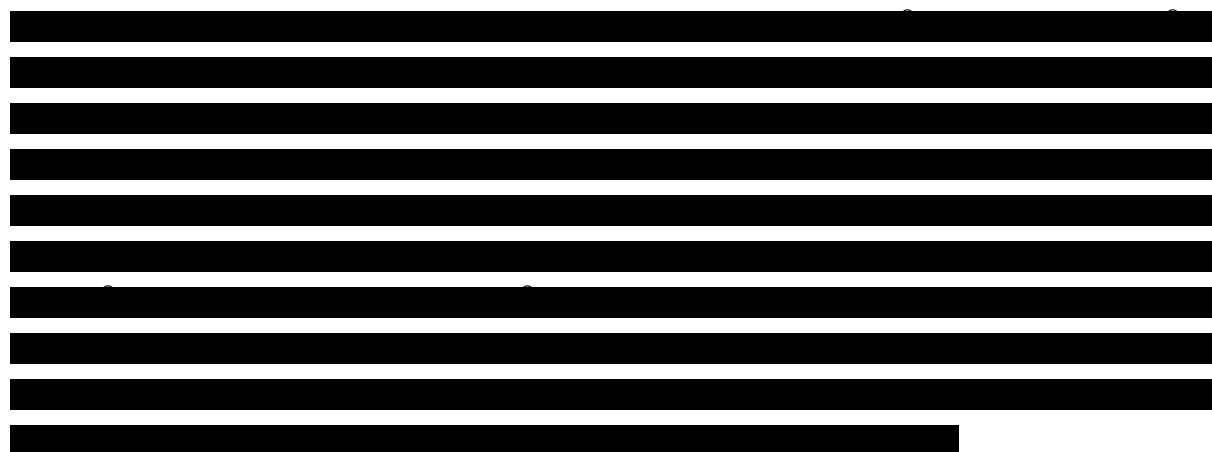
a) Zdefiniowanym komparatorem w opracowaniu było leczenie farmakologiczne/niefarmakologiczne. Zidentyfikowane badania odnoszące się do leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu porównywały BTX-A z PLC;

b) W opracowaniu wykonano również odrębną analizę pacjentów z bólem ramienia, którego konsekwencją jest spastyczność kończyny.

14. WNIOSKI KOŃCOWE

W analizie klinicznej wykazano, że preparat Dysport® jest lekiem o **istotnie statystycznie silniejszym potencjale działania niż BSC**. Przewaga preparatu Dysport® nad BSC po 1. podaniu zaznaczała się wzrostem prawdopodobieństwa dowolnej oraz znacznej redukcji napięcia mięśniowego w skali MAS w kończynie górnej (po 4 tyg. od iniekcji) oraz redukcją napięcia mięśniowego w palcach (4 i 12–16 tyg. po iniekcji), nadgarstku (12–16 tyg. po iniekcji) oraz łokciu (po 4 i 12–16 tyg. od iniekcji). Stosowanie preparatu Dysport® przyczyniało się do poprawy zakresu ruchu aktywnego (AROM) w palcach, a także ruchu biernego w nadgarstku (PROM). Podczas terapii preparatem Dysport® istotnej statystycznie redukcji ulegał ból w trakcie wykonywania ruchów. Zebrane dane wykazały, że stosowanie preparatu Dysport® może przyczyniać się do poprawy sprawności ogólnej i niepełnosprawności obciążającej opiekuna oraz zwiększać prawdopodobieństwo poprawy funkcjonalności zadaniowej, w tym higieny dłoni, obcinania paznokci, przekładania kończyny górnej przez rękaw. Poprawę jakości życia obserwowano w wybranych domenach skal SIS, EQ-5D oraz skali Oxford.

Ocena efektywności klinicznej, uwzględniająca kolejne podania preparatu Dysport® wskazuje na znamienne statystycznie zmniejszenie napięcia mięśniowego w porównaniu z BSC po 2. podaniu (20 tyg.). Z kolei po 4 podaniach napięcie mięśniowe nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami, natomiast w grupie otrzymującej preparat Dysport® obserwowano większy stopień funkcjonalności zadaniowej, mniejsze nasilenie bólu oraz większą poprawę w niektórych domenach oceniających jakość życia. Skuteczność kliniczną preparatu Dysport® potwierdzono również w ramach badań obserwacyjnych odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną.



Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat Dysport® z alkoholem etylowym lub fenolem ani badań z randomizacją, oceniających te komparatory względem BSC. Wobec powyższego miejscowe podawania fenolu lub alkoholu etylowego należy uznać za interwencje o nieudowodnionej skuteczności.

W ramach badań z randomizacją nie stwierdzono, by stosowanie preparatów toksyny botulinowej typu A ([REDACTED] w porównaniu z BSC wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym także zdarzeń ciężkich i poważnych. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej w oparciu o alerty i ostrzeżenia organizacji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków, wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenieniem się leku poza miejsce podania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowania analizy klinicznej:

■ Analiza problemu decyzyjnego wykazała, że w warunkach polskich komparatorami dla preparatu Dysport® jest BSC oraz inne preparaty toksyny botulinowej (zarejestrowane w przedmiotowym wskazaniu), alkohol etylowy oraz fenol podawane miejscowo. Nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo alkoholu etylowego i fenolu w terapii spastyczności;

[Redacted text block]

4. W części badań wartości odczytywano z wykresów, co wiąże się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku.
5. Zakwalifikowane do analizy badania to w większości małe pod względem liczebności populacji próby kliniczne, co może wiązać się z błędami w estymacji obserwowanych wyników efektywności terapeutycznej.
6. W większości zidentyfikowanych badań klinicznych oceny efektów terapeutycznych dokonywano po 1 podaniu toksyny botulinowej. Jedynie w 3 badaniach ocena obejmowała ≥ 1 podania.

16. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa preparatu Dysport® u pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej o stopniu nasilenia umiarkowanym lub wyższym (napięcie mięśniowe wg skali MAS ≥ 2 , w przynajmniej jednej grupie mięśniowej).

Nie odnaleziono natomiast badań oceniających efektywność kliniczną alkoholu etylowego i fenolu, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICO.

Większość zidentyfikowanych badań cechowała się dobrą/wysoką wiarygodnością metodyczną oraz wystarczająco dużą liczebnością próby do wykazania różnic pomiędzy interwencjami. Ocenę napięcia mięśniowego w odnalezionych pracach przeprowadzano wg skali Ashwortha (ASH) lub zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS). W praktyce klinicznej zgodnie z opinią ekspertów przyjmuje się, że stopnie nasilenia napięcia mięśniowego wyrażonego w skali ASH są zbieżne ze stopniami nasilenia wyrażonego w skali MAS w zakresie wartości ≥ 2 . [4, 40]

Niemniej analiza kryteriów włączenia w zakresie wyjściowego napięcia mięśniowego wykazała, że w większości badań uczestniczyli pacjenci z MAS/ASH ≥ 2 w przynajmniej jednej grupie mięśniowej kończyny górnej. Wyjątek pod tym względem stanowiły dwie prace (Yelnik 2007 i de Boer 2008), których kryteria kwalifikacji były nieco szersze i uwzględniały pacjentów z napięciem mięśniowym mierzonym skalą MAS – wynoszącym ≥ 1 .

Ponadto za włączeniem niniejszych prac przemawiał fakt, że obie uwzględniały także pacjentów z wyższym stopniem nasilenia spastyczności, tj. z napięciem mięśniowym odpowiadającym populacji docelowej ujętej we wniosku refundacyjnym.

W niektórych pracach zakwalifikowanych do analizy (BoTULS, Childers 2004) czas od udaru mózgu był krótszy niż 3 mies., w innych nie podano informacji na ten temat (de Boer 2012, Marciniak 2012). Przeprowadzona w tych badaniach analiza median i średnich czasu od udaru mózgu wskazywała, że w większości przypadków okres ten przekraczał 3 mies. [REDACTED]

[REDACTED]. Wydaje się jednak, że kryterium dotyczące czasu, jaki upłynął od udaru mózgu w aspekcie klinicznym ma charakter jedynie poglądowy, a jego głównym celem jest wykluczenie z terapii pacjentów ze spastycznością o innych etiologiach niż spastyczność będąca następstwem udaru mózgu. Potwierdzeniem tej tezy są wyniki przeprowadzonej w badaniu BoTULS analizy ze stratyfikacją w zależności od czasu od udaru mózgu, które wskazały na brak znamienych statystycznie różnic w efektach terapeutycznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dlatego w ramach niniejszej analizy uwzględniano również prace, w których uczestniczyli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej bez względu na lokalizację mięśni objętych schorzeniem. Założenie takie wydaje się być zgodne z podejściem przyjętym także w innych opracowaniach wtórnych. [132, 133]

W świetle konsekwencji klinicznych poudarowa spastyczność kończyny górnej stanowi istotny czynnik wpływający na pogorszenie jakości życia chorego, wynikający przede wszystkim ze zmniejszenia

sprawności fizycznej, w tym głównie w zakresie codziennego funkcjonowania (np. higieny, jedzenia, ubierania, obcinania paznokci, itd.), ale także z zależności od opiekuna, pogorszenia nastroju, stygmatyzacji społecznej (charakterystyczny wzorzec ułożenia kończyny) oraz ograniczenia kontaktów towarzyskich. Ponadto spastyczność w większości przypadków jest źródłem bólu utrudniającego proces rehabilitacji. Niniejsza analiza kliniczna potwierdziła, że stosowanie preparatu Dysport® nie tylko zmniejsza napięcie mięśniowe, ale również przyczynia się do zwiększenia zakresu ruchów, zmniejsza nasilenie dolegliwości bólowych, poprawia funkcjonalność wykonywania codziennych czynności oraz zmniejsza niepełnosprawność chorych. Wszystkie te efekty przekładają się na poprawę jakości życia pacjentów, co również wykazano w ramach badań RCT. Przewagę preparatu Dysport® nad BSC obserwowano w zakresie funkcjonowania ogólnego (skala Oxford), komunikacji społecznej, codziennych czynności (skala SIS) oraz w zakresie bólu i/lub dyskomfortu (EQ-5D).

[Redacted text block]

Autorzy odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego badań RCT w większości koncentrowali się na ocenie efektów klinicznych preparatów toksyny botulinowej typu A po 1 podaniu leku, co uzasadnione jest mechanizmem działania leku, gdyż pierwsze efekty widoczne są po ok. 2–3 dniach od iniekcji, natomiast efekt szczytowy osiągany po ok. 2 tyg., ulega wyczerpaniu w ciągu 12–16 tyg. od momentu podania. Niemniej z punktu widzenia użyteczności klinicznej także istotną kwestią wydaje się ocena korzyści klinicznych po kolejnych podaniach leku.

[Redacted text block]

Wyniki uzyskane w głównej części analizy klinicznej uzupełniono rezultatami pochodzącymi z badań obserwacyjnych, w których preparat Dysport® stosowano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dostępne dane kliniczne dla preparatu Dysport®, potwierdzają jego wysoką skuteczność nie tylko w warunkach eksperymentalnych, gdzie terapia jest ściśle monitorowana, a dobór pacjentów regulowany przez kryteria włączenia i wykluczenia, ale również w codziennej praktyce klinicznej, gdzie zachowania poszczególnych pacjentów są mniej przewidywalne, a spektrum pacjentów i ich charakterystyka wyjściowa zdecydowanie bardziej zróżnicowana. W oparciu o wyniki pracy Bakheit 2004, w której dane zebrano w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazano nie tylko skuteczność preparatu Dysport® po pierwszym podaniu, ale także obserwowano zachowanie tego efektu po kolejnych wstrzyknięciach. [120] Dzięki zastosowaniu preparatu Dysport® znaczącej redukcji ulegało napięcie mięśniowe oraz dolegliwości bólowe, co w aspekcie klinicznym stanowiło istotny czynnik wpływający pozytywnie na proces rehabilitacji, znajdujący w konsekwencji odzwierciedlenie w obserwowanym wzroście prawdopodobieństwa redukcji stopnia niesprawności, a także stopnia niesprawności stanowiącej obciążenie dla opiekuna. Satysfakcjonujące korzyści terapeutyczne – wg opinii pacjentów i lekarzy – wynikające z leczenia preparatem Dysport® raportowano u 90–95% chorych, natomiast chęć lub konieczność dalszego leczenia zgłaszano u 76% leczonych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że oceniane preparaty są dobrze tolerowane. Na podstawie badań RCT ustalono, że zarówno profil bezpieczeństwa preparatu Dysport® jak i ██████████ nie różnił się istotnie od BSC. Do najczęściej (≥10% w grupie badanej) raportowanych działań niepożądanych podczas terapii preparatem Dysport® należały: zmiany skórne, infekcje układu moczowego, ból ręki, w tym ból podczas iniekcji, upadki, kontuzje i urazy. Stosowanie preparatu Dysport® wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia ciężkich zaburzeń neurologicznych. Z kolei podczas terapii ██████████ najczęściej (≥10% w grupie badanej) raportowano depresję, zapalenie oskrzeli oraz krwawienie z odbytu. Z danych publikowanych przez urzędy odpowiedzialne za rejestrację leków wiadomo, że stosowanie preparatów zawierających toksynę botulinową typu A może być obciążone ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny poza miejsce podania, a z uwagi na zawartość ludzkiej albuminy w składzie leku, istnieje ryzyko przeniesienia infekcji wirusowych. Jednocześnie większość organizacji, które opublikowały wspomniane powyżej komunikaty bezpieczeństwa, wskazuje na fakt, iż zdarzenia te należą do zjawisk rzadkich. [121, 123]

Wyniki niniejszej analizy są generalnie spójne z innymi opracowaniami wtórnymi. Z punktu widzenia interpretacji wyników szerszego omówienia wymagają założenia dotyczące kwalifikacji badań w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniano wyłącznie badania, w których u wszystkich pacjentów przyczyną spastyczności kończyny górnej był przebyty udar mózgu, podczas gdy autorzy większości odnalezionych opracowań wtórnych, obok badań, przeprowadzonych na homogennej pod względem etiologii populacji, uwzględniali także badania, w których przyczyną rozwoju spastyczności był udar lub uraz mózgu. Oznacza to, że populację większości opublikowanych opracowań wtórnych należy uznać za heterogenną. Jednak analiza wyników dwóch najbardziej aktualnych i jednocześnie największych pod względem liczby

zakwalifikowanych badań przeglądów systematycznych ([REDACTED]) podobnie jak wyniki niniejszej analizy klinicznej, wskazują na przewagę preparatów toksyny botulinowej typu A [REDACTED] nad BSC w zakresie redukcji napięcia mięśniowego przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii. W żadnym ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych nie przeprowadzono porównania pośredniego z dostosowaniem, ograniczając interpretację wyników jedynie do jakościowego zestawienia danych dla preparatu Dysport® i [REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej preparat Dysport® jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale działania niż BSC. Znaczące korzyści po zastosowaniu preparatu Dysport® obserwowano w odniesieniu do redukcji napięcia mięśniowego, poprawy zakresu ruchu aktywnego, redukcji dolegliwości bólowych, poprawy funkcjonalności zadaniowej oraz wybranych aspektów jakości życia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. [REDACTED]

[REDACTED]

17. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
2. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
3. Spastyczność. <http://www.ipsen.pl/?section=obszary-terapeutyczne&page=spastycznosc>.
4. Sławek J. *Spastyczność. Od patofizjologii do leczenia*. Gdańsk 2007.
5. Mostoufi SA. Spasticity and its management. *Pain Management Rounds*. 2005; 2(5):
6. Olchowik B, Sobaniec W, Sołowiej E, et al. Aspekty kliniczne zwalczania spastyczności. *Neurologia Dziecięca*. 2009; 18(36):47–57.
7. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disability and Rehabilitation*. 2005; (27 (1/2)):2–6.
8. A Patient's Guide to Stroke recovery. BioMed Content Group Inc. http://www.marchofdimes.ca/EN/programs/src/Documents/patients_guide_to_stroke.pdf.
9. Barnes MP. Medical management of spasticity in stroke. *Age and Ageing*. 2001; 30(SUPPL. 1):13–16.
10. Global burden of stroke. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf.
11. Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, et al. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications. *International Journal of Stroke*. 2011; 6(1):42–46.
12. Grzegorz Kozera, Kamil Chwojnicky, Piotr Sobolewski, et al. Epidemiologia i leczenie udaru mózgu w województwie pomorskim oraz regionie świętokrzysko-sandomierskim w świetle danych Pomorskiego Rejestru Udarów Mózgu. *Udar Mózgu*. 2010; 12(1-2):1–9.
13. Véronique L. Roger, Alan S. Go, Donald M. Lloyd-Jones, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; (123):e18–e209.
14. Yannick Bejot, Isabelle Benatru, Olivier Rouaud, et al. Epidemiology of stroke in Europe: Geographic and environmental differences. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; (262):85–88.
15. Valery L Feigin, Carlene M M Lawes, Derrick A Bennett, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2009; (8):355–369.
16. Bruce Ovbiagele, Mai N. Nguyen-Huynh. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011; (8):319–329.
17. Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, et al. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months. *Clinical Rehabilitation*. 2004; (18):438–443.
18. Agnieszka Słowik, Wojciech Turaj, Grażyna Zwolińska, et al. Częstość występowania i śmiertelność z powodu udaru mózgu w Krakowskim Rejestrze Udarowym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2007; 41(4):291–295.
19. Maciej Wawrzyńczyk, Krystyna Pierzchała, Bogumiła Braczkowska, et al. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności w udarze mózgu w populacji mieszkańców Zabrze w latach 2005–2006. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2011; 45(1):3–10.
20. Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European Journal of Neurology*. 2006; 13(6):581–598.
21. Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, et al. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003; 34(8):1833–1840.
22. Barbara Grabowska-Fudala, Krystyna Jaracz, Krystyna Górna. Zapadalność, śmiertelność i umieralność z powodu udarów mózgu-aktualne tendencje i prognozy na przyszłość. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2010; (64):439–442.
23. Maciej Mazurek. Umieralność z powodu udarów mózgu w Polsce- rola badań obserwacyjnych opartych na danych z baz informatycznych z Narodowego Funduszu Zdrowia, Oddział w Katowicach. *Wiadomości Lekarskie*. 2005; LVIII(7-8):397–402.

24. Arkadiusz Pasierb, Iwanna Demyda. Udar mózgu-epidemiologia na przykładzie woj. podkarpackiego. // *Bieszczadzka Konferencja ratownictwa Medycznego*; 2008:61–71.
25. Schinwelski M, Sławek J. Spastyczność po udarze mózgu - częstość występowania, wpływ na jakość życia i funkcjonowanie chorego. Przegląd systematyczny. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(4):404–411.
26. Halina Sienkiewicz-Jarosz, Marcin Głuszkiewicz, Jarosław Pniewski, et al. Zapadalność i wskaźniki śmiertelności dla pierwszego w życiu udaru mózgu – porównanie dwóch warszawskich badań populacyjnych. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2011; 45(3):207–212.
27. Statystyka JPG NFZ. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx>.
28. Maciej Niewada, Marta Skowronska, Danuta Ryglewicz, et al. Acute Ischemic Stroke Care and Outcome in Centers Participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke*. 2006; (37):1837–1843.
29. Niewada M. Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu - dane z 2007-2008 dane uzyskane od autorów rejestru.
30. Lundstrom E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *European Journal of Neurology*. 2008; (15):533–539.
31. Erik Lundstrom, Anja Smits, Andreas Terent, et al. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2010; (42):296–301.
32. Rita de Cássia dos Reis Moura, Márcia Maiumi Fukujima, Alexandre Santos Aguiar, et al. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(4):1029–1036.
33. Peter P. Urban, Thomas Wolf, Michael Uebele, et al. Occurrence and Clinical Predictors of Spasticity After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010; (41):2016–2020.
34. C. L. Watkins, M. J. Leathley, J. M. Gregson, et al. Prevalence of spasticity post stroke. *Clinical Rehabilitation*. 2002; (16):515–522.
35. A.-K. Welmer, L. Wide'n Holmqvist, D. K. Sommerfeld. Location and severity of spasticity in the first 1–2 weeks and at 3 and 18 months after stroke. *European Journal of Neurology*. 2010; (17):720–725.
36. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *Journal of Neurology*. 2010; (257):1067–1072.
37. Sommerfeld DK, Eek EUB, Svensson A-K, et al. Spasticity After Stroke: Its Occurrence and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. *Stroke*. 2004; (35):134–139.
38. Anthony B. Ward. A literature review of the pathophysiology and onset of post- stroke spasticity. *European Journal of Neurology*. 2012; (19):21–27.
39. Kmieć T. Leczenie spastyczności i innych objawów neurologicznych. *IX Konferencja Naukowo- Szkoleniowa dla Lekarzy i Pielęgniarek*; 14.10 2003.
40. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Opinia eksperta w zakresie interpretacji skali Ashwortha i zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS).
41. Ewa Mikołajewska. Klinimetria w fizjoterapii pacjentów po udarze mózgu. *Sztuka Leczenia*. 2011; XXIII(3-4):76–95.
42. NeuroRehab Preceptor Program at CogniMed Inc. Identification and Management of Spasticity and Muscle Overactivity in Upper Motor Neuron Syndrome: A Hands-on Approach. http://www.neurorehabresource.org/Files/NRR_Differential_Diagnosis.pdf?3e3ea140.
43. Andrzej Kwolek, Grzegorz Przysada. Podstawy farmakologicznego leczenia spastyczności. *Rehabilitacja w Praktyce*. 2006; (2):41–42.
44. Tomasz Kmieć. Spastyczność-leczenie farmakologiczne. *Opieka Paliatywna nad Dziećmi*. 2008; 16:135–139.
45. Szczeklik A (red. . *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
46. Bielec D, Modrzewska R. Zatrucie jadem kiełbasianym dawniej i dziś - aspekty etiologiczne, epidemiologiczne i patogenetyczne. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2007; (61):513–518.
47. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *TRENDS in Biochemical Sciences*. 2002; 27(11):552–558.
48. Sławek J, Car H, Bonikowski M, et al. Czy wszystkie preparaty toksyny botulinowej typu A są takie same? Porównanie trzech preparatów toksyny botulinowej typu A w zarejestrowanych wskazaniach w neurologii. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(1):43– 64.
49. Barnes Michael P. Wytyczne na podstawie stanowiska eksperta. Postępowanie w spastyczności. http://fpn.ipin.edu.pl/archiwum/2005/3/t21z3_6.pdf.
50. Łukasz Nagraba, Artur Stolarczyk, Małgorzata Nogal, et al. Paluch sztywniejący – etiologia, obraz kliniczny i sposoby leczenia – przegląd literatury. *Artroskopia i Chirurgia Stawów*. 2008; 4(2):17–30.
51. Wytyczne CSN. Canadian Stroke Strategy. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care. 2010;

52. Jorg Wissel, Anthony B. Ward, Per Erztgaard, et al. Wytyczne europejskiej międzynarodowej grupy ekspertów. European Consensus Table on the Use of Botulinum Toxin Type A in Adult Spasticity. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2009; (41):13–25.
53. Wytyczne polskiej interdyscyplinarnej grupy ekspertów. Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spasty czności u dorosłych- stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2004; 38(6):443– 445.
54. Wytyczne PTN. Postępowanie w udarze mózgu. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2012; 46(1 (supl. 1)):1–102.
55. Wytyczne SIGN. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. 2010;
56. Wytyczne ESO. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. Guideline Update. 2009;
57. Wytyczne ESO. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. 2008;
58. Wytyczne NSF. Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010;
59. Wytyczne SFNZ. New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Mangement 2010. <http://www.stroke.org.nz/resources/NZClinicalGuidelinesStrokeManagement2010ActiveContents.pdf>.
60. Wytyczne VA/DoD. VA/DoD clinical practice guideline for the magement of stroke rehabilitation. Version 2.0 2010. http://www.healthquality.va.gov/stroke/stroke_full_221.pdf.
61. Wytyczne NSCG. Consensus Statement on the Use of Botulinum Neurotoxin to Treat Spasticity in Adults. *P & T*. 2006; 31(11):
62. Wytyczne AAN. Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity. *Neurology*. 2008; (70):1691–1698.
63. Wytyczne AAN. Use of botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity. <http://www.aan.com/practice/guideline/uploads/282.pdf>.
64. Wytyczne RCP. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. 2009;
65. Rekomendacje AOTM w sprawie finansowanie toksyny botulinowej typu A (BOTOX, DYSPORT). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_23_07_2009_toksyna_botulinowa_Botox_Dysport.pdf.
66. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2012 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/20120323_zmrozpswiadgwar_20120326.pdf.
67. Rekomendacje NHS w sprawie finansowania preparatu DYSPORT. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/clostridium_botulinum_type_A_toxin_300500_unit_injection_Dysport_RESUB_FINAL_Dec_2012_amended_201212_for_website.pdf.
68. Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu DYSPORT. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/91B63EE60197E52ECA2573FA007B02EE/\\$File/Clostridium%20DYSPORT%20Ipsen%207.2%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/91B63EE60197E52ECA2573FA007B02EE/$File/Clostridium%20DYSPORT%20Ipsen%207.2%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf).
69. Rekomendacje HAS w sprawie finansowania preparatu DYSPORT. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct_2918_dysport_ang.pdf.
70. Rekomendacje NHS w sprawie finansowania preparatu BOTOX. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/botulinum_type_A_Botox_2nd_Resub_FINAL_Feb_2011.doc_for_website.pdf.
71. Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania preparatu BOTOX. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BBDF44BAD97FF5F0CA2574EB000142FA/\\$File/Botulinum%20_upper_%20Final%20PSD%20Allergan.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BBDF44BAD97FF5F0CA2574EB000142FA/$File/Botulinum%20_upper_%20Final%20PSD%20Allergan.pdf).
72. Rekomendacje HAS w sprawie finansowania preparatu BOTOX. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2914_botox_ang.pdf.
73. Rekomendacje NHS w sprawie finansowania preparatu XEOMIN. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/botulinum_toxin_type_A_Xeomin_Abbreviated_FINAL_September_2011_for_website.pdf.
74. Rekomendacje CADTH w sprawie finansowania preparatu Xeomin. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xeomin_Post-Stroke_Spasticity-December-18-2009.pdf.
75. Rekomendacje HAS w sprawie finansowania preparatu Xeomin. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/xeomin_ct_9626.pdf.
76. Australian Government Department of Human Services. Arrangements - Botulinum Toxin Program. Office of Legislative Drafting and Publishing, Attorney-General's Department Australia <http://www.medicareaustralia.gov.au/provider/pbs/drugs1/botulinum.jsp>.
77. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Projekt Programu Lekowego dla leku Dysport - Leczenie spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu.

78. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31579>.
79. ChPL DYSPORT (Toxinum botulinicum typ A).
80. [REDACTED]
82. Kulkarni GS. *Textbook of Orthopedics and Trauma*. Tom 4. New Delhi 2008.
83. Munin MC, Weber DJ, Skidmore ER. Letter by Munin et al regarding article, „Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) trial: effect on impairment, activity limitation, and pain”. *Stroke*. 2011; 42(1524-4628 (Electronic)):e412.
84. Rodgers H, Shaw L, Price C, et al. Study design and methods of the BoTULS trial: a randomised controlled trial to evaluate the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Trials*. 2008; 9(1745-6215 (Electronic)):59.
85. Shaw L, Price C, Wijck F, et al. RCT to evaluate the clinical effect and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin. *International Journal of Stroke*. 2008; 3:139.
86. Shaw L, Price C, Wijck F, et al. A randomized controlled trial to evaluate the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin: one month results. *Clinical rehabilitation*. 2009; 23:757–758.
87. Shaw LC, Price C, Wijck F, et al. BOTULS: a multi-centre randomised controlled trial to evaluate the clinical effect of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Cerebrovascular diseases*. 2009; 27:42.
88. Shaw L, Barnes M, Ford G, et al. Final results from the BoTULS trial: a randomised controlled trial to evaluate the clinical effect of treating post stroke upper limb spasticity with botulinum toxin. *International Journal of Stroke*. 2009; 4:10.
89. Shaw LC, Price CI, Van Wijck FM, et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke*. 2011; 42(1524-4628 (Electronic)):1371–1379.
90. Shaw L, Price C, Wijck F, et al. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effect of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin. *Clinical rehabilitation*. 2010; 24:658.
91. Shaw L, Rodgers H, Price C, et al. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess*. 2010; 14(2046-4924 (Electronic)):1–iv.
92. Shaw L, Price C, Wijck F, et al. Final results from the BoTULS trial: a multicentre randomized controlled trial to evaluate the clinical effect of treating post-stroke upper limb spasticity with botulinum toxin type A. *Clinical rehabilitation*. 2010; 24:955–956.
93. Shaw LC, Wijck FMJ, Price CIM, et al. Analysis of patient selected goals from the botulinum toxin for the upper limb after stroke (BOTULS) trial. *Cerebrovascular diseases*. 2010; 29:245.
94. Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*. 2000; 31(10):2402–2406.
95. Bakheit AMO, Pittock S, Moore AP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *European Journal of Neurology*. 2001; 8(6):559–565.
96. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, et al. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(0022-3050 (Print)):217–221.
97. Bhakta BB, O'Connor RJ, Cozens JA. Associated reactions after stroke: a randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A. *J Rehabil. Med*. 2008; 40(1650-1977 (Print)):36–41.
98. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, et al. A randomised double blind placebo controlled trial of botulinum toxin treatment on the disabling effects of severe arm spasticity in stroke. *Cerebrovascular diseases*. 1999; 9 (Suppl 1):124.
99. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin treatment on the disabling effects of severe arm spasticity in stroke. *Clinical rehabilitation*. 2000; 14:213.
100. Bhakta B, Cozens J, Chamberlain M, et al. The impact of botulinum toxin (BT-A) on associated reactions in the paretic arm in stroke. *Proceedings of the 3rd. World Congress. in Neurological Rehabilitation*. 2002;
101. Bhakta B, Cozens J, Bamford J. The impact of botulinum toxin (BT-A) on associated reactions in the paretic arm in stroke. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2001; 15:326.

102. Hesse S, Reiter F, Konrad M, et al. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil.* 1998; 12(0269-2155 (Print)):381–388.
103. Kong KH, Neo JJ, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. *Clin Rehabil.* 2007; 21(0269-2155 (Print)):28–35.
104. Marco E, Duarte E, Vila J, et al. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *J Rehabil.Med.* 2007; 39(1650-1977 (Print)):440–447.
105. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil.Med.* 2009; 41(1651-2081 (Electronic)):536–544.
106. Turner-Stokes L, Baguley IJ, De GS, et al. Goal attainment scaling in the evaluation of treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin: a secondary analysis from a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *J Rehabil.Med.* 2010; 42(1651-2081 (Electronic)):81–89.
107. Baguley IJ, Nott MT, Turner-Stokes L, et al. Investigating muscle selection for botulinum toxin-A injections in adults with post-stroke upper limb spasticity. *J Rehabil.Med.* 2011; 43(1651-2081 (Electronic)):1032–1037.
108. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, et al. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J Neurol.Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(1468-330X (Electronic)):845–848.
109. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med.* 2002; 347(1533-4406 (Electronic)):395–400.
110. Gordon MF, Brashear A, Elovic E, et al. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology.* 2004; 63(1526-632X (Electronic)):1971–1973.
111. [REDACTED]
112. Gordon MF, Brashear A, Elovic E, et al. A multicenter, open-label study of the safety and efficacy of repeated botulinum toxin type A doses in poststroke, focal, upper limb spasticity. *Neurology.* 2002; 58:A221.
113. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys.Med Rehabil.* 2004; 85(0003-9993 (Print)):1063–1069.
114. [REDACTED]
115. Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, et al. Does botulinum toxin type a decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys.Med Rehabil.* 2012; 91(1537-7385 (Electronic)):1007–1019.
116. [REDACTED]
- [REDACTED]
118. [REDACTED]
- [REDACTED]
120. Bakheit A, Fedorova N, Skoromets A, et al. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2004; 75(11):1558–1561.
121. Alert MHRA. Botulinum toxin products: rare but serious risk: MHRA. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON079276> (29.11.2012).
122. Topliss D, Gold M, Kotsirilos V, et al. Alert TGA. Adverse reactions with botulinum toxin A (Botox, Dysport). *Australian Adverse Drug Reaction Bulletin.* 2009; 28(1):
123. Alert URPL. Ważne informacje o bezpieczeństwie dotyczące produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową (Botox, Dysport, Neurobloc). Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z rozprzeszczeniem toksyny.
124. Alert FDA. Follow- up to the February 8, 2008, Early Communication about an Ongoing Safety Review of Botox and Botox Cosmetic (Botulinum toxin Type A) and Myobloc (Botulinum toxin Type B).

- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm143819.htm>.
125. Alert FDA. Information for Healthcare Professionals: OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174949.htm> (29.11.2012).
 126. Alert FDA. Update of Safety Review of OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174959.htm>.
 127. Alert FDA. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Botox and Botox Cosmetic (Botulinum toxin Type A) and Myobloc (Botulinum toxin Type B). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070366.htm>.
 128. Cardoso E, Rodrigues B, Lucena R, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2005; 63(1):30–33.
 129. Elia AE, Filippini G, Calandrella D, et al. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2009; 24(6):801–812.
 130. Garces K, McCormack A, McGahan L, et al. Botulinum toxin A upper and lower limb spasticity: a systematic review [Technology report no 51]. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment http://www.cadth.ca/media/pdf/172_BOTOX_tr_e2.pdf.
 131. Van Kuijk AA, Geurts ACH, Bevaart BJW, et al. Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2002; 34(2):51–61.
 132. Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review. *Clinical therapeutics*. 2010; 32(14):2282–2303.
 133. Teasell R, Foley N, Salter K, et al. Botulinum Toxin in the Treatment of Upper and Lower Limb Spasticity Post Stroke. The Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation <http://www.ebrsr.com/~ebrsr/uploads/Appendix-spasticity.pdf>.

18. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z 2 KWIETNIA 2012 R.

Tabela 66.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 5.3.2; 5.3.3; 6.1 Aneks: Rozdz. 1	AK: str. 61; 62† 65–67 Aneks: str. 7–17
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 16–36
2. Opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 4	str. 53–56
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 6.1 Aneks: Rozdz. 1	AK: str. 65–67 Aneks: str. 7–17
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 5.2.1	str. 57–59
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 13	str. 129–132
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 5.2.1 Aneks: 2	AK: str. 57–58 Aneks: str. 18–39
2. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Aneks: Rozdz. 2	str. 18–39
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 5.2.1	str. 57–58
2. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 6.1 Aneks: Rozdz. 2	str. 65–76 str. 18–39
3. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks: Rozdz. 1	str. 7–17
4. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 6.1	str. 67; Rys. 4
5. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks: Rozdz. 2	str. 18–39
6. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Aneks: Rozdz. 3-4	str. 40–114
7. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 12	AK: str. 127–128
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

19. ANALIZA ZGODNOŚCI BADAŃ ZAKWALIFIKOWANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ Z KRYTERIAMI WŁĄCZENIA DO PROGRAMU LEKOWEGO

Badanie	Zgodność z kryteriami włączenia do PL*		Przyczyny włączenia do analizy klinicznej
	Napięcie mięśniowe	Czas od udaru	
Dysport			
██████	TAK	NIE**	**Mediana czasu od udaru mózgu w obu badanych grupach wynosiła >9 mies.
██████████	TAK	TAK	ND
██████████	TAK	TAK	ND
██████████	TAK	TAK	ND
██████████	TAK	TAK	ND
██████████	TAK	TAK	ND
██████████	TAK	TAK	ND
██████████	TAK	TAK	ND
██████████	NIE*	TAK	*Populacja włączona do badania uwzględniała także pacjentów z MAS ≥2
██████			
██████████	TAK	TAK	ND
██████████	TAK	NIE**	**Średni czas od udaru mózgu w badanych grupach wynosił >25 mies.
██████████	TAK	BD**	**Na podstawie danych z clinicaltrials.gov ustalono, że do badania kwalifikowano pacjentów, u których udar mózgu miał miejsce w okresie co najmniej 2 mies. Jednocześnie badanie to stanowi uzupełniające źródło danych na temat zakresu ruchu w kończynie objętej spastycznością
██████████	TAK	TAK	ND
██████████	NIE*	BD**	*Populacja włączona do badania uwzględniała także pacjentów z MAS ≥2 **Mediana czasu od udaru mózgu w badanych grupach wynosiła >4,5 mies.
██████████	TAK	TAK	ND

PL - Program Lekowy

20. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
Tabela 2.	Objawy zespołu uszkodzenia górnego motoneuronu wg Barnesa 2001 [4, 9]	16
Tabela 3.	Współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce.....	18
Tabela 4.	Śmiertelność związana z udarem mózgu w Polsce.....	19
Tabela 5.	Czynniki ryzyka wystąpienia spastyczności poudarowej na podstawie badań obserwacyjnych.....	20
Tabela 6.	Ośrodki kontroli regulacji napięcia mięśniowego – drogi i neuroprzełączniki [4, 6, 39]	22
Tabela 7.	Porównanie objawów klinicznych spastyczności i sztywności mięśni [6].....	23
Tabela 8.	Stany wzmożonego napięcia mięśniowego [4].....	23
Tabela 9.	Opis stopni napięcia mięśniowego wg skali Ashwortha [4].....	24
Tabela 10.	Opis stopni napięcia mięśniowego wg zmodyfikowanej skali Ashwortha [4]	24
Tabela 11.	Kliniczne metody oceny spastyczności z uwzględnieniem zakresu oceny	25
Tabela 12.	Opis wzorców klinicznych spastyczności kończyny górnej wg Mayera [4]	27
Tabela 13.	Elementy postępowania rehabilitacyjnego u pacjentów po udarze mózgu.....	30
Tabela 14.	Charakterystyka najczęściej stosowanych leków doustnych [4–6].....	31
Tabela 15.	Porównanie preparatów (██████████) zawierających toksynę botulinową typu A [48].....	33
Tabela 16.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne obowiązujące w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu.....	37
Tabela 17.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.....	42
Tabela 18.	Szczegółowy opis rekomendacji wydanych przez agencje ds. oceny technologii medycznych dotyczących finansowania preparatów toksyny botulinowej typu A.....	44
Tabela 19.	Podsumowanie rekomendacji wybranych agencji HTA dotyczących finansowania leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu	45
Tabela 20.	Ceny jednostkowe preparatów toksyny botulinowej	47
Tabela 21.	Koszty jednostkowe podania – wskazanie spastyczność kończyny górnej lub jej części u pacjentów po udarze mózgu	47
Tabela 22.	Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA	50
Tabela 23.	Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej	52
Tabela 24.	Szczegółowy opis sposobu dawkowania preparatu Dysport®	54
Tabela 25.	Dawki podawane w kontrolowanych badaniach klinicznych.....	55
Tabela 26.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania	60
Tabela 27.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania Dysport® + BSC vs BSC.....	69
Tabela 28.	Charakterystyka interwencji dla porównania Dysport® + BSC vs BSC	69
Tabela 29.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania Dysport® + BSC vs PLC + BSC.....	72
Tabela 30.	Charakterystyka interwencji dla porównania Dysport® + BSC vs PLC + BSC.....	73
Tabela 31.	Charakterystyka badań klinicznych dla ██████████ + BSC vs PLC + BSC.....	76
Tabela 32.	Charakterystyka interwencji dla ██████████ + BSC vs PLC + BSC	76
Tabela 33.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	78
Tabela 34.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie populacji docelowej	80
Tabela 35.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie stosowanej interwencji	82
Tabela 36.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie komparatora	84
Tabela 37.	Podsumowanie oceny homogeniczności badań w zakresie punktów końcowych (wyniki dla początkowej i końcowej fazy działania leku)	85
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali MAS (dane dychotomiczne)	87

Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali MAS	89
Tabela 40.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali ASH.....	90
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do zakresu ruchu (dane dychotomiczne)	91
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do zakresu ruchu (dane ciągłe).....	93
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do ogólnej sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (dane ciągłe).....	96
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w badaniu BoTULS w odniesieniu do funkcjonalności zadaniowej (dane dychotomiczne).....	97
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do funkcjonalności zadaniowej.....	98
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do odczuwania bólu	100
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do subiektywnej oceny skuteczności terapii.....	101
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	102
Tabela 49.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla preparatu Dysport® w porównaniu z BSC.....	103
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ██████████ z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali MAS	105
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ██████████ z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali ASH.....	107
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ██████████ z BSC w odniesieniu do zakresu ruchu.....	109
Tabela 53.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ██████████ z BSC w odniesieniu do codziennego funkcjonowania i stopnia niepełnosprawności	110
Tabela 54.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ██████████ z BSC w odniesieniu do funkcjonalności zadaniowej.....	111
Tabela 55.	Wyniki analizy klinicznej porównania ██████████ z BSC w odniesieniu do odczuwania bólu	113
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ██████████ z BSC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	114
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej porównania ██████████ z BSC w odniesieniu do subiektywnej oceny skuteczności terapii.....	115
Tabela 58.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla ██████████ w porównaniu z BSC.....	117
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport® z ██████████ w odniesieniu do oceny skuteczności	119
Tabela 60.	Skuteczność terapii preparatami Dysport® ██████████ w odniesieniu do napięcia mięśniowego oceniana po 2 i kolejnych podaniach.....	123
Tabela 61.	Wyniki głównych punktów końcowych ocenianych w pracy Bakheit 2004.....	125
Tabela 62.	Wyniki wpływu terapii na zakres ruchu aktywnego i biernego ocenianego w pracy Bakheit 2004	125
Tabela 63.	Podsumowanie zmian w ocenie bólu, mierzonego po 4 tyg. od infuzji (populacja ITT)	125
Tabela 64.	Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące toksyny botulinowej typu A zawarte w ChPL	128
Tabela 65.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	130
Tabela 66.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	147

21. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Metody leczenia spastyczności [6]	28
Rysunek 2. Poglądowa struktura cząsteczki toksyny botulinowej [47]	32
Rysunek 3. Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu spastyczności poudarowej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej.....	42
Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	67