



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

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

Botox (toksyna botulinowa typu A)

**w ramach programu lekowego:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-3/2014

Data ukończenia: 30.04.2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

**Wykaz skrótów**

**Agencja, AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**AQoL** (ang. *Assessment of Quality of Life*) – kwestionariusz oceny jakości życia  
**ARAT** (ang. *Action Research Arm Test*) – skala oceniająca funkcjonalność zadaniową  
**AROM** (ang. *Active Range of Motion*) – narzędzie do oceny zakresu ruchów aktywnych  
**AS** (ang. *Ashworth Scale*) – Skala Ashworth'a  
**AUC** (ang. *Area Under the Curve*) – pole pod wykresem  
**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji  
**BI** (ang. *Barthel Index*) – indeks Barthel'a  
**BSC** (ang. *Best Supportive Care*) – najlepsze leczenie podtrzymujące  
**CBS** (ang. *Carer Burden Scale*) – narzędzie oceny obciążenia opiekunów  
**CGI** (ang. *Clinical Global Impression*) – skala ogólnego wrażenia klinicznego  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** (ang. *Confidence Interval*) – przedział ufności  
**DAS** (ang. *Disability Assessment Scale*) – skala służąca do oceny funkcjonalnej niepełnosprawności kończyny górnej u pacjentów po udarze  
**ECG** (ang. *Electrocardiography*) – elektrokardiografia  
**EMA** (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków  
**FDA** (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja Żywności i Leków  
**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
**EMG** – elektromiografia  
**EQ-5D** – kwestionariusz oceny jakości życia  
**EQ-VAS** – kwestionariusz oceny jakości życia  
**FEV-1** (ang. *forced expiratory volume in 1 second*) – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa  
**FIM** (ang. *Functional Independence Measurement*) – skala niezależności funkcjonalnej  
**GAS** (ang. *Global Assessment Scale*) – skala oceny ogólnej  
**GUS** – Główny Urząd Statystyczny  
**HADs** (ang. *Hospital Anxiety and Depression Rating Scale*) – skala do oceny zmian psychiatrycznych w populacji pacjentów niepsychiatrycznych  
**HTA** (ang. *Health Technology Assessment*) – ocena technologii medycznych  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**MAL** (ang. *Motor Activity Log*) – narzędzie do oceny jakości poruszania się  
**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)  
**MI** (ang. *Motricity Index*) – wskaźnik ruchliwości  
**MOS-36** – kwestionariusz oceny jakości życia  
**MVG** (ang. *Maximum Voluntary Gripstrength*) – pomiar siły ścisku dłoni  
**NNT** (ang. *Number Needed to Treat*) – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym  
**OR** (ang. *odds ratio*) – iloraz szans  
**PDS** (ang. *Patient Disability Scale*) – skala oceny niepełnosprawności pacjenta  
**PNF** (ang. *Proprioceptive Neuromuscular Facilitation*) – torowanie nerwowo-mięśniowe  
**NDT** (ang. *NeuroDevelopmental Treatment*) – metoda neurorozwojowa  
**MAS** (ang. *Modified Ashworth Scale*) – Zmodyfikowana Skala Ashworth'a  
**PROM** (ang. *Passive Range of Motion*) – narzędzie do oceny zakresu ruchów pasywnych  
**RCT** (ang. *randomized controlled trial*) – randomizowane badanie kliniczne  
**ROM** (ang. *Range of Motion*) – narzędzie do oceny zakresu ruchów  
**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

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

**SF-36** (ang. *The Short Form (36) Health Survey*) – kwestionariusz oceny jakości życia SF-36

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

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

**TZD** – tizanidyna

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

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

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

**WHO** (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia


**WMD** (ang. *weighted mean difference*) – średnia ważona różnic

**WMFT** (ang. *Wolf Motor Function Test*) – test motoryczny Wolfa

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	17
2.5.2. Status rejestracyjny .....	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	19
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>22</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	31
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	40
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	40
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	40
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	61
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	63
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	63
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	72
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	73
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>76</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	76
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	77
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	83
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	84
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	84
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	86
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	86
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	88
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>89</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	89
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	93
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	94

---

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	94
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	96
 .....	97
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>97</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>98</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>99</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	99
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	102
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	102
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>103</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>105</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>109</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>115</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>118</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-15149-296/BRB/14  
(24.02.2014)

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Botox (toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, fiolka z proszkiem, kod EAN 5909990674817

Wnioskowane wskazanie:

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

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

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

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:*

Allergan Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 94,  
00-807 Warszawa,  
Polska

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road, Westport, County Mayo  
Irlandia

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Allergan - Vistabel
2. Ipsen Biopharm Ltd. – Azzalure, Dysport;
3. Merz Pharmaceuticals GmbH – Xeomin;
4. Merz Pharma GmbH & Co. KGaA – Bocouture;

*Źródło:*

[http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (dostęp 15-04-2014 r.)

<http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2013-2> (dostęp 12-03-2014 r.)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (dostęp 12-03-2014 r.)

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

brak

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. znak: MZ-PLA-4600-15149-296/BRB/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A/fiolkę, fiolka z proszkiem, kod EAN: 5909990674817 w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69)”.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, Analiza efektywności klinicznej, HealthQuest, Warszawa, wrzesień 2013;
- [REDAKTOWANE] Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, październik 2013;
- [REDAKTOWANE] Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa, październik 2013;
- [REDAKTOWANE] Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa, październik 2013.

W trakcie prac analitycznych pismem z dnia 18.03.2014 r. znak: AOTM-OT-4351-3(7)/[REDAKTOWANE]/2014 wystąpiono do Ministra Zdrowia z wątpliwościami odnośnie dalszego procedowania wniosku, związanymi z interpretacją art. 36 ustawy o refundacji leków (...) (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) i obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2013 r. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz. U. 14.42), na którym umieszczono produkt leczniczy Dysport, stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69)”, stanowiący refundowany odpowiednik leku Botox w przedmiotowym wskazaniu. Pismem z dnia 26.03.2014 r. znak: MZ-PLA-460-15149-309/BRB/14 Ministerstwo Zdrowia podtrzymało przedmiotowe zlecenie informując, że w przypadku leków Dysport oraz Botox nie ma zastosowania art. 36 rzeczonej ustawy, ponieważ ww. leki nie są produktami generycznymi, mają różną budowę substancji, ilości białek kompleksujących, sposób produkcji, profil działań niepożądanych, rozcieńczenia i schematy wstrzyknięć.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano MZ pismem z dnia 25.03.2014 r., znak: AOTM-OT-4351-3(18)/[REDAKTOWANE]/2014.

Pismem z dnia 27.03.2014 r. (data wpływu do AOTM 31.03.2014 r.), znak MZ-PLR-460-16089-23/MS/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało Wnioskodawcę do złożenia uzupełnień do przedłożonych analiz. Następnie pismem z dnia 09.04.2014 r. (data wpływu do AOTM 14.04.2014 r.), znak: MZ-PLR-460-16233-3/MS/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało uzupełnienia do przedłożonych analiz:

- [REDAKTOWANE] Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, (ICD-10: I61; I63; I69); Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-16089-23/MS/14, Nr sprawy: R13102868, HealthQuest, Warszawa 2014.
- [REDAKTOWANE]: Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa 2014.

Wnioskodawca uzupełnił wszystkie wskazane niezgodności.

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

Przedmiotowa technologia Botox (toksyna botulinowa typu A) była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji.

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej</b>		
<p>Stanowisko RP Nr 185/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Nr 119/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań i warunków realizacji do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę wielospecjalistycznej opieki i rehabilitacji, doświadczenia klinicznego, finansowanie toksyny botulinowej ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach programu lekowego. Tożsame stanowisko przedstawiła również Rada Konsultacyjna w dniu 30.03.2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, jako świadczenia gwarantowanego, które będzie realizowane w warunkach lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej, fizjoterapii ambulatoryjnej, rehabilitacji ogólnoustrojowej prowadzonej w warunkach ośrodka lub oddziału dziennego, rehabilitacji ogólnoustrojowej prowadzonej w warunkach stacjonarnych, rehabilitacji neurologicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Finansowanie toksyny botulinowej ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach programu lekowego z zapewnieniem wymaganych odpowiednich warunków realizacji wnioskowanego świadczenia, w tym doświadczonej klinicznie wielospecjalistycznej opieki oraz rehabilitacji.</p>
<b>Toksyna botulinowa typu A (Botox, Dysport) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu</b>		
<p>Stanowisko RK Nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox, Dysport) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Toksyna botulinowa typu A zmniejsza napięcie mięśniowe oraz poprawia czynną i bierną ruchomość kończyny górnej u pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu. Ponadto, terapia taka, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów, poprawia użyteczność kończyny, co bezpośrednio wpływa na stopień sprawności chorego. Ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę kompleksowego podejścia do rehabilitacji oraz wysoki koszt leków, finansowanie toksyny botulinowej typu A ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	nd

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Wniosek o objęcie refundacją leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69)</b>		
<p>Stanowisko RP Nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Nr 118/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Dysport ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A, w ramach programu lekowego, który powinien być uzupełniony o: - warunki realizacji świadczenia tj. kwalifikacje personelu, miejsce realizacji, niezbędne wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, - dodanie w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu obowiązku posiadania przez pacjenta zaświadczenia o dostępie do rehabilitacji w czasie nie dłuższym niż 3 tygodnie od podania leku.</p> <p>Rada Przejrzystości proponuje włączenie leku Dysport do istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Wnioskodawca zaproponował akceptowalny instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dane kliniczne wskazują, że Dysport posiada udowodnioną skuteczność terapeutyczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego mierzonego skalą MAS/ASH. Poprawia funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania - skala PDS oraz ARAT, komunikację i codzienne czynności - skala SIS. Ma udowodnioną znamienne statystycznie poprawę w zakresie odczuwania bólu ogólnego ramienia/ręki mierzonego 10 punktową skalą werbalną oraz bólu ramienia/ręki w trakcie wykonywania ruchu mierzonego skalą VAS oraz poprawę w zakresie ruchu aktywnego w palcach oraz wzrostu ruchu biernego w nadgarstku po 4 tyg.</p> <p>W każdym rozważanym scenariuszu terapia z zastosowaniem preparatu Dysport jest tańsza niż terapia z zastosowaniem komparatora. Leczenie toksyną botulinową typu A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dysport, toxinum botulinicum typum A ad iniectionem, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fio ka, 500 j.m., EAN 5909990729227 w ramach programu lekowego - leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I-63; I-61; I-69).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dane kliniczne wskazują, że Dysport posiada udowodnioną skuteczność kliniczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego mierzonego skalą MAS/ASH. Poprawia funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania - skala PDS oraz ARAT, komunikację i wykonywanie codziennych czynności - skala SIS. Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują, że stosowanie Dysportu powoduje znamienne statystycznie poprawę w zakresie odczuwania bólu ogólnego ramienia/ręki mierzonego 10 punktową skalą werbalną oraz bólu ramienia/ręki w trakcie wykonywania ruchu mierzonego skalą VAS oraz poprawę w zakresie ruchu aktywnego w palcach oraz wzrostu ruchu biernego w nadgarstku po 4 tyg.</p> <p>W każdym rozważanym scenariuszu terapia z zastosowaniem preparatu Dysport jest tańsza niż terapia z zastosowaniem komparatora. Leczenie toksyną botulinową typu A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do opinii Rady odnośnie kształtu programu lekowego, który należy uzupełnić o: Rekomendacja nr 118/2013 Prezesa AOTM z dnia 9 września 2013 r.</p> <p>- warunki realizacji świadczenia tj. kwalifikacje personelu, miejsce realizacji, niezbędne wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, - dodanie w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu obowiązku posiadania przez pacjenta zaświadczenia o dostępie do rehabilitacji w czasie nie dłuższym niż 3 tygodnie od podania leku.</p>
<b>Toksyna botulinowa typu A (Botox, Dysport) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu</b>		
<p>Stanowisko RK Nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox, Dysport) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Toksyna botulinowa typu A zmniejsza napięcie mięśniowe oraz poprawia czynną i bierną ruchomość kończyny górnej u pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu. Ponadto, terapia taka, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów, poprawia użyteczność kończyny, co bezpośrednio wpływa na</p>	<p>nd</p>

Leczenie spastyczności kończyn górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	stopień sprawności chorego. Ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę kompleksowego podejścia do rehabilitacji oraz wysoki koszt leków, finansowanie toksyny botulinowej typu A ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach terapeutycznego program zdrowotnego.	

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja stanu klinicznego

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

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

Źródło:

- Schinwelski M, Sławek J: *Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review; Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44(4): 404–411 (dostępne na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028384314603005> dostęp 15.04.2014 r.)*
- Sławek J i wsp.: *Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów: Neurologia i Neurochirurgia Polska 2004; 38(6): 443–445.*

### Epidemiologia




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

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

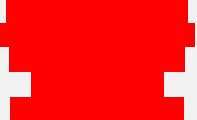
Tabela 3. Oszacowanie populacji na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Wskazanie	Ekspert	Liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba / odsetek osób, u których produkt leczniczy Botox byłby stosowany po objęciu refundacją
ICD-10: I61 (krwotok śródczaszkowy)	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książopolska-Orłowska (KK – rehabilitacja medyczna)	90.000-120.000 ok. 15-20% przy 600.000 żyjących osobach po udarze mózgu	9.000-12.000 ok. 15-20% z liczby 60.000 udarów mózgu	1.800-2.400 ok. 40% z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności
	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (KK – neurologia)	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej
	Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński (KK – fizjoterapia)	„Każdego roku przybywa ok. 70.00 nowych pacjentów po udarze. Wydaje się, że ok. 10% z nich może mieć zastosowaną botulinę w postępowaniu usprawniającym.” Komentarz AOTM: ok. 7.000 pacjentów, dane łącznie dla wszystkich wskazań)		
	Dr hab. n. med. Piotr Majcher (KW – rehabilitacja medyczna) woj. lubelskie	90.000-120.000 ok. 15-20% przy 600.000 żyjących osobach po udarze mózgu	9.000-12.000 ok. 15-20% z liczby 60.000 udarów mózgu	1.800-2.400 ok. 40% z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności
	[REDAKOWANE]	nie określono w nadesłanej	do obliczeń założono	2.000-2.500

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Wskazanie	Ekspert	Liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba / odsetek osób, u których produkt leczniczy Botox byłby stosowany po objęciu refundacją
		opinii eksperckiej	60.000 udarów rocznie	(komentarz AOTM: dane łącznie dla wszystkich wskazań)  oszacowano na podstawie zagranicznych danych epidemiologicznych oraz w oparciu o dane z piśmiennictwa przy założeniu ok. 60.000 udarów rocznie w Polsce
ICD-10: I63 (zawał mózgu)	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książkowska-Orłowska (KK rehabilitacja medyczna)	480.000-510.000 ok. 80-85% przy żyjących 600.000 osobach po udarze mózgu	48.000-51.000 ok. 80-85% z liczby 60.000 udarów mózgu	9.600-10.200 ok. 40% z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności
	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (KK – neurologia)	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej
	Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński (KK – fizjoterapia)	„Każdego roku przybywa ok. 70.00 nowych pacjentów po udarze. Wydaje się, że ok. 10% z nich może mieć zastosowaną botulinę w postępowaniu usprawniającym.” Komentarz AOTM: ok. 7.000 pacjentów, dane łącznie dla wszystkich wskazań)		
	Dr hab. n. med. Piotr Majcher (KW – rehabilitacja medyczna) woj. lubelskie	480.000-510.000 ok. 80-85% przy żyjących 600.000 osobach po udarze mózgu	48.000-51.000 ok. 80-85% z liczby 60.000 udarów mózgu	9.600-10.200 ok. 40% z liczby nowych przypadków rocznie i przy ok. 50% śmiertelności
		nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	do obliczeń założono 60.000 udarów rocznie	2.000-2.500 (komentarz AOTM: dane łącznie dla wszystkich wskazań)  oszacowano na podstawie zagranicznych danych epidemiologicznych oraz w oparciu o dane z piśmiennictwa przy założeniu ok. 60.000 udarów rocznie w Polsce
ICD-10: I69 (następstwa chorób naczyniowych mózgu)	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książkowska-Orłowska (KK rehabilitacja medyczna)	„brak danych”	„brak danych”	„brak danych”
	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (KK – neurologia)	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej
	Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński (KK – fizjoterapia)	„Każdego roku przybywa ok. 70.00 nowych pacjentów po udarze. Wydaje się, że ok. 10% z nich może mieć zastosowaną botulinę w postępowaniu usprawniającym.” Komentarz AOTM: ok. 7.000 pacjentów, dane łącznie dla wszystkich wskazań)		
	Dr hab. n. med. Piotr Majcher (KW – rehabilitacja medyczna) woj. lubelskie	„brak danych”	„brak danych”	„brak danych”
		nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	do obliczeń założono 60.000 udarów rocznie	2.000-2.500 (komentarz AOTM: dane łącznie dla wszystkich wskazań)  oszacowano na podstawie zagranicznych danych epidemiologicznych oraz w

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Wskazanie	Ekspert	Liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba / odsetek osób, u których produkt leczniczy Botox byłby stosowany po objęciu refundacją
				oparciu o dane z piśmiennictwa przy założeniu ok. 60.000 udarów rocznie w Polsce
Wszystkie wskazania (ICD-10: I61; I63; I69)	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książkowska-Orłowska (KK – rehabilitacja medyczna)	570.000-630.000 (bez danych dla ICD-10: I69)	57.000-63.000 (bez danych dla ICD-10: I69)	11.400-12.600 (bez danych dla ICD-10: I69)
	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (KK – neurologia)	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej
	Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński (KK – fizjoterapia)	„ok. 70.00 nowych pacjentów po udarze. Wydaje się, że ok. 10% z nich może mieć zastosowaną botulinę w postępowaniu usprawniającym” (Komentarz AOTM: 7.000)		
	Dr hab. n. med. Piotr Majcher (KW – rehabilitacja medyczna) woj. lubelskie	570.000-630.000 (bez danych dla ICD-10: I69)	57.000-63.000 (bez danych dla ICD-10: I69)	11.400-12.600 (bez danych dla ICD-10: I69)
		nie określono w nadesłanej opinii eksperckiej	do obliczeń założono 60.000 udarów rocznie	2.000-2.500

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

## Źródło:

- Hryniewiecki T: Wielka interna – stany nagłe, Medical Tribune Polska; 2009,
- Członkowska A.: Udar mózgu [W:] Wybrane choroby układu nerwowego, Szczeklik 2013
- nadesłane do AOTM opinie ekspertów klinicznych

## Etiologia

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

Źródło: Łuczak-Piechowiak A i wsp.: Fizykoterapia w spastyczności, Balneologia Polska 2008; 189-197 (dostępne na <http://www.resmedica.pl/fizykoterapia-w-spastycznosci> dostęp 15.04.2014 r.)

## Patofizjologia

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

## I. Ośrodków nadrdzeniowych

- hamujące: grzbietowa droga siatkowo-rdzeniowa (w sznurach bocznych rdzenia kręgowego)
- pobudzające:
  - brzusznopryśrodkowa droga siatkowo-rdzeniowa (w sznurach przednich rdzenia kręgowego)

## II. Ośrodków rdzeniowych

- z licznymi neuronami wstawkowymi (interneuronami)
  - interneurony presynaptyczne hamujące akso-aksonalne na zakończeniach Ia, są kontrolowane przez drogi zstępujące z ośrodków nadrdzeniowych
  - interneurony hamujące unerwienia na zakończeniach Ia: uszkodzenie powoduje zaburzenia synchronicznej pracy agonistów i antagonistów – powoduje to zjawisko ko-kontrakcji mięśnia antagonisty zamiast jego rozkurczu lub

- znacznego osłabienia mięśnia antagonisty w zależności od miejsca uszkodzenia dróg siatkowo-rdzeniowych i przewagi bodźców hamujących lub pobudzających
- iii. komórki Renshaw – tzw. hamowania nawracającego, powoduje zwrotne hamowanie zarówno zakończeń Ia, jak i motoneuronów alfa.

Źródło: Kmieć T.: Leczenie spastyczności i innych objawów neurologicznych, materiały konferencyjne IX Konferencji Naukowo-Szkoleniowej dla lekarzy i Pielęgniarek, Rynia, 10-14 października 2003

### Mechanizmy powstawania spastyczności

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

### Obraz kliniczny

Charakterystyczne ułożenie w obrębie porażonej spastycznie kończyny górnej:

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

### Rozpoznanie

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

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

### Zmodyfikowana Skala Ashworth

0 - brak podwyższonego napięcia

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

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

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

3 - znacznie zwiększone napięcie mięśniowe, ruch bierny ograniczony

4 - kończyna sztywno ustawiona w zgięciu albo wyproście.

Źródło: Bohannon R. W, Smith M. B: Interrater Reliability of Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity, Physical Therapy 1987, vol. 67(2): 206-207

Spastyczność kończyn górnych:

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

### Leczenie

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

1. Kinezyterapia (ćwiczenia wykorzystujące elementy ćwiczeń i pozycji stretchingu, ale do granicy bólu – nadmierne rozciąganie mięśni spastycznych może dać efekt odwrotny do oczekiwanego; należy pamiętać, że spastyczność to patologiczna reakcja skurczu na rozciąganie. W przypadkach dobrze

reagujących na powolne rozciąganie stosujemy wyciągi redresyjne (ale bez wchodzenia w granice bólu).

## 2. Fizykoterapia,

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

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

Źródło: Zwolińska J., Myjkowska E., Kwolek A.: Zastosowanie metod fizykoterapeutycznych w leczeniu spastyczności. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, 2003; 1: 27-38

## 3. Farmakoterapia:

### o leki doustne:

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

Źródło: Barnes M.P.: Postępowanie w spastyczności: Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2005, 3, 241-248.

### o leki stosowane miejscowo np. wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A:

- mechanizm działania toksyny botulinowej typu A (BTX-A) polega na zahamowaniu uwalniania acetylocholiny z zakończeń nerwowych i chemicznej denerwacji mięśni. Prowadzi to do obniżenia napięcia mięśniowego. W 1989 r. Komisja ds. Żywności i Leków (FDA) w USA dopuściła stosowanie BTX-A jako leku. W 1990 r. raport Amerykańskiej Akademii Neurologii potwierdził jej wysoką skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu



ogniskowych dystonii. Od tego czasu BTX-A weszła na stałe do kanonu metod leczenia w neurologii, rehabilitacji i w wielu innych dziedzinach medycyny. Efektem tego były kolejne badania kliniczne i kolejne (po ogniskowych dystoniach) rejestracje leku. W 1997 r. zarejestrowano ją po raz pierwszy w Irlandii w leczeniu spastyczności w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego, a w 2000 r. w Szwajcarii w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych. Obecnie jest ona zarejestrowana w obu tych wskazaniach w większości krajów Europy. W wielu krajach (w niektórych także w ramach oficjalnej rejestracji) stosuje się BTX-A także w spastyczności kończyny dolnej, również w innych niż mózgowy porażenie dziecięce i udar wskazaniach, jak stwardnienie rozsiane czy stany po urazach mózgowych i rdzenia kręgowego.

Źródło: Sławek J i wsp.: Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów: *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2004; 38(6): 443–445

o leki podawane dokanałowo:

- pompa baklofenowa - technika ta obejmuje operacyjne metody wszczepienia pompy pod skórę (najczęściej w mięśnie ściany brzucha). Cewnik połączony z pompą umieszcza się w przestrzeni wewnątrzkanałowej kręgosłupa. Nowoczesne pompy są zaprogramowane elektronicznie i mogą podawać stałą lub zmienną dawkę leku. Ta technika zmniejsza dolegliwości bólowe i niesprawność kończyn dolnych w przebiegu nasilonej spastyczności. Niestety jest droga i obciążona pewnym ryzykiem, jak zniszczenie pompy, wysunięcie cewnika czy infekcja.

- dokanałowe podanie fenolu – ta stara metoda używana jest do dzisiaj. Stosowana jest w ciężkiej i stałej spastyczności, gdzie kończyny dolne są нефunkcjonalne.

Źródło: Barnes M.P; Postępowanie w spastyczności :Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2005, 3, 241-248.

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

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	Botox (toksyna botulinowa typu A), 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny <i>Clostridium botulinum</i> typu A/fiolkę, fiolka z proszkiem, kod EAN: 5909990674817
<b>Kod ATC</b>	M03A X01 (leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, toksyna botulinowa) D11AX (inne leki dermatologiczne)
<b>Substancja czynna</b>	toksyna botulinowa typu A ( <i>botulinum toxin type A</i> )
<b>Droga podania</b>	domięśniowa
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholino w presynaptycznych zakończeniach nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholino z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów. Po wstrzyknięciu, następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona poprzez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie, toksyna jest uwalniana do cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholino, kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5 – 6 tygodniu po wstrzyknięciu. Działanie toksyny botulinowej ustępuje zwykle w ciągu 12 tygodni po wstrzyknięciu, gdy ponownie będzie utworzone połączenie pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową.</p> <p>Po wstrzyknięciu do mięśnia wypieracza wpływa na neurony dróg eferentnych odpowiedzialnych za czynność mięśnia wypieracza poprzez zahamowanie uwalniania acetylocholino. Ponadto może hamować czynność neurotransmiterów aferentnych i dróg czuciowych.</p>

Źródło: ChPL Botox

Oprócz dawki 100 j. (dawka wnioskowanej technologii), dopuszczone do obrotu na terytorium Polski są również: Botox w dawce 200 j. oraz Botox 50 j.

Źródło: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (dostęp 12-03-2014 r.)

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	brak szczegółowych danych																							
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	09-07-1996																							
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<p>Ogniskowe przykurcze (spastyczność):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych;</li> <li>• nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze.</li> </ul>																							
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>Dawkowanie w ogniskowych przykurczach (spastyczności) nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze:</p> <p>Dokładna dawka i liczba miejsc wstrzyknięć powinna być ustalona indywidualnie w zależności od wielkości, liczby i lokalizacji zaatakowanych mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia siły mięśniowej oraz odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. W kontrolowanych badaniach klinicznych podawane były następujące dawki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mięsień</th> <th>Całkowita dawka</th> <th>Liczba miejsc</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Flexor digitorum profundus</i></td> <td>15-50 jednostek</td> <td>1-2 miejsca</td> </tr> <tr> <td><i>Flexor digitorum sublimis</i></td> <td>15-50 jednostek</td> <td>1-2 miejsca</td> </tr> <tr> <td><i>Flexor carpi radialis</i></td> <td>15-60 jednostek</td> <td>1-2 miejsca</td> </tr> <tr> <td><i>Flexor carpi ulnaris</i></td> <td>10-50 jednostek</td> <td>1-2 miejsca</td> </tr> <tr> <td><i>Adductor Pollicis</i></td> <td>20 jednostek</td> <td>1-2 miejsca</td> </tr> <tr> <td><i>Flexor Pollicis Longus</i></td> <td>20 jednostek</td> <td>1-2 miejsca</td> </tr> </tbody> </table> <p>W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych podawano dawki pomiędzy 200 i 240 jednostek, które były podzielone pomiędzy wybrane mięśnie i podawane podczas jednego zabiegu.</p>			Mięsień	Całkowita dawka	Liczba miejsc	<i>Flexor digitorum profundus</i>	15-50 jednostek	1-2 miejsca	<i>Flexor digitorum sublimis</i>	15-50 jednostek	1-2 miejsca	<i>Flexor carpi radialis</i>	15-60 jednostek	1-2 miejsca	<i>Flexor carpi ulnaris</i>	10-50 jednostek	1-2 miejsca	<i>Adductor Pollicis</i>	20 jednostek	1-2 miejsca	<i>Flexor Pollicis Longus</i>	20 jednostek	1-2 miejsca
Mięsień	Całkowita dawka	Liczba miejsc																						
<i>Flexor digitorum profundus</i>	15-50 jednostek	1-2 miejsca																						
<i>Flexor digitorum sublimis</i>	15-50 jednostek	1-2 miejsca																						
<i>Flexor carpi radialis</i>	15-60 jednostek	1-2 miejsca																						
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	10-50 jednostek	1-2 miejsca																						
<i>Adductor Pollicis</i>	20 jednostek	1-2 miejsca																						
<i>Flexor Pollicis Longus</i>	20 jednostek	1-2 miejsca																						
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie;</li> <li>2. Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna);</li> <li>4. Leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa;</li> <li>5. Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe;</li> <li>6. Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej);</li> <li>7. Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogenym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym;</li> <li>8. Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.</li> </ol>																							
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>BOTOX jest przeciwwskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A lub na którykolwiek ze składników produktu,</li> <li>• jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie.</li> </ul> <p>W przypadku leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego produkt leczniczy BOTOX jest przeciwwskazany także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych;</li> <li>• u pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu w momencie terapii, którzy nie są rutynowo poddani cewnikowaniu;</li> <li>• u pacjentów, którzy nie chcą i (lub) nie mogą rozpocząć cewnikowania po terapii, jeśli byłoby to konieczne.</li> </ul>																							
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE																							

Źródło: ChPL Botox

Lek został zarejestrowany w leczeniu spastyczności kończyny górnej u dorosłych przez FDA w 2010 r.

Źródło: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103000s5215lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103000s5215lbl.pdf) (dostęp 15.04.2014 r.)





<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku wyszukiwania wytycznych postępowania w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej włączono do niniejszego opracowania 8 rekomendacji klinicznych opracowanych przez *Heart & Stroke Foundation* (Kanada, 2013 rok), *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE (Wielka Brytania, 2012 rok), Grupę Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (Polska, 2012 rok), *Department of Veterans Affairs, Department of Defense, American Heart Association / American Stroke Association* (USA, 2010 rok), *National Stroke Foundation* (Australia, 2010 rok), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SIGN (Szkocja, 2010 rok), *Stroke Foundation of New Zealand* (Nowa Zelandia, 2010 rok) oraz *European Stroke Organization* (Europa, 2009 rok). Najważniejsze informacje odnoszące się do przedmiotowego wskazania zebrano poniżej (patrz Tabela 8). We wszystkich przytoczonych rekomendacjach dopuszcza się możliwość włączenia do terapii toksyny botulinowej w przypadku bólu towarzyszącego spastyczności, dokuczliwych objawów, utrudnionej higieny, zaburzeń funkcjonowania lub obniżonej zdolności do uczestnictwa w rehabilitacji.

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

Zgodnie z opiniami ankietowanych ekspertów klinicznych (patrz Tabela 9), technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stanowią: rehabilitacja (kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia, terapia zajęciowe), leki przeciwpastyczne podawane doustnie (diazepam, tizanidyna, baklofen, tolperyzon, dantrolen, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, tetrazepam – podkreślono ich wady i słabą skuteczność), leki przeciwpastyczne podawane w dokanałowo w pompie (baklofen), leki podawane miejscowo (alkohol etylowy, fenol), leczenie chirurgiczne (tendotomia, rizotomia, drezotomia) oraz elektrostymulacja. Technologie alternatywne wskazane przez ankietowanych ekspertów klinicznych są tożsame z technologiami opisanymi w wyżej cytowanych rekomendacjach klinicznych.

Jako technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce może zostać zastąpiona przez Botox we wnioskowanym wskazaniu nie wskazano żadnego sposobu leczenia (z wyjątkiem jednego eksperta wskazującego leki doustne). Ekspersi opiniowali, że wnioskowana technologia nie zastąpi częściowo lub całkowicie innej technologii medycznej i stanowi uzupełnienie dotychczas stosowanego leczenia. Jako najskuteczniejszą metodę leczenia eksperci wskazali rehabilitację lub rehabilitację w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym preparatami toksyny botulinowej typu A.

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

Ankietowani eksperci wskazują technologie lekowe stosowane w tej chwili w Polsce we wnioskowanym wskazaniu: diazepam (refundowany we wskazaniu padaczka oraz drgawki inne niż określone w ChPL), kolonazepam (refundowany we wskazaniu padaczka), tetrazepam, tizanidyna (refundowana we wskazaniu stwardnienie rozsiane), tolperyzon, dantrolen, chlormezanon oraz metokarbamol. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (data dostępu: 31.03.2014 r.), żaden ze wskazanych produktów leczniczych nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

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

Aktualnie (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r.) finansowany w ocenianym wskazaniu jest produkt leczniczy Dysport (patrz Tabela 10).

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	Heart & Stroke Foundation <b>Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care – Stroke rehabilitation</b>  2013 rok	<p><b>Zalecenia – spastyczność po udarze mózgu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spastyczności i przykurcze można leczyć lub im zapobiegać poprzez włączenie do terapii antyspastycznych wzorców pozycjonowania, ćwiczeń w zakresie możliwego ruchu i/lub rozciągania. <i>Poziom rekomendacji: C<sup>3</sup></i></li> <li>Rutynowe stosowanie splintów nie jest zalecane <i>Poziom rekomendacji: A/B<sup>3</sup></i></li> <li>W celu zwiększenia zakresu ruchów oraz uśmierzania bólu umożliwia się zastosowanie chemodenerwacji z zastosowaniem <b>toksyny botulinowej</b> u pacjentów ze spastycznością ogniskową z/lub dokuczliwymi objawami <i>Poziom rekomendacji: wczesny C/A<sup>3</sup></i></li> <li>Leki doustne mogą być przepisane w celu leczenia spastyczności, która nie pozostaje bez negatywnego wpływu na sprawność pacjenta:           <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tizanidyna może być stosowana w leczeniu uogólnionej spastyczności, wpływającej na sprawność pacjenta <i>Poziom rekomendacji: C/B<sup>3</sup></i></li> <li>✓ baklofen może być stosowany alternatywnie jako tańsza opcja terapeutyczna, ale nie został przebadany w populacji, której dotyczy rekomendacja <i>Poziom rekomendacji: C/C<sup>3</sup></i></li> <li>✓ należy unikać leczenia benzodiazepinami ze względu na sedację (działanie niepożądane), która może wywierać negatywny wpływ na proces dochodzenia do zdrowia <i>Poziom rekomendacji: C/C<sup>3</sup></i></li> </ul> </li> <li>Zdiagnozowana spastyczność nie powinna być powodem ograniczenia treningu siłowego ręki <i>Poziom rekomendacji: C/C<sup>3</sup></i></li> </ul>
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence  2013 rok	<p><b>Zalecenia – długoterminowa rehabilitacja po udarze mózgu</b></p> <p>Leczenie bólu ramienia, który może być związany ze spastycznością:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pozycjonowanie</li> <li>wspomaganie kończyny górnej (pasy nośne i ortezy)</li> <li>taśmy na ramieniu (ang. <i>strapping</i>)</li> <li>ćwiczenia w zakresie ruchu</li> <li>ultradźwięki</li> <li>doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne</li> <li>elektryczne pobudzenia skurczów mięśni</li> <li>elektrostymulacja przeciwbólowa TENS</li> <li>chirurgia</li> <li>dostawowe podawanie sterydów</li> <li><b>wstrzyknięcia domięśniowe toksyny botulinowej</b></li> </ul>

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	<p>Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</p> <p>2012 rok</p>	<p><b>Zalecenia – leczenie spastyczności po udarze mózgu</b></p> <p>W farmakologicznym leczeniu spastyczności stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• baklofen – w dawkach podzielonych (3–5 razy dziennie) do 150 mg w warunkach szpitalnych, do 100 mg w warunkach ambulatoryjnych,</li> <li>• tizanidynę – dawka od 2 mg 3 razy dziennie do 24 mg/dobę; tizanidynę powinni zażywać przede wszystkim pacjenci w okresie przewlekłym.</li> </ul> <p>W leczeniu niektórych form spastyczności i przykurczy mięśniowych można także stosować <b>toksynę botulinową</b> w połączeniu z rehabilitacją i ewentualnie zaopatrzeniem ortopedycznym. Toksyna botulinowa umożliwia selektywne wyłączenie nadaktywnych mięśni, bez wpływu na mięśnie sąsiednie. W Polsce toksyna botulinowa typu A została zarejestrowana w leczeniu spastyczności kończyny górnej u osób po udarze mózgu. Najnowsze badania wskazują, że toksyna botulinowa stosowana jako dodatek do programu ćwiczeń u osób po udarze ze spastycznością kończyny górnej może ułatwiać pielęgnację i zmniejszać nasilenie bólu, nie przynosi jednak, jak się wydaje, znamienych efektów w zakresie czynnej funkcji i nie jest w tym wskazaniu efektywna kosztowo.</p> <p><b>Toksyna botulinowa</b> powinna być dostępna do leczenia spastyczności ogniskowej kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból. W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu. Do tej pory nie ma wystarczających dowodów pozwalających na jednoznaczne sformułowanie rekomendacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u osób po udarze. Toksyna botulinowa nie jest zarejestrowana w tym wskazaniu. Nie zawsze jednak spastyczność jest zjawiskiem niekorzystnym i wymaga leczenia – np. spastyczność w prostownikach stawu kolanowego umożliwia pacjentom z niedowładem połowicznym uzyskanie pozycji stojącej.</p>
USA	<p>Department of Veterans Affairs (VA) Department of Defense (DoD) American Heart Association/ American Stroke Association</p> <p>2010 rok</p>	<p><b>Zalecenia – spastyczność po udarze mózgu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu spastyczności po udarze mózgu zaleca się hamowanie spastyczności poprzez zastosowanie pozycji przeciwspastycznych, ćwiczeń koncentrujących się na zakresie ruchu pacjentów, ćwiczeń ruchowych, rozciągania i splinty. Przykurcze mogą wymagać leczenia poprzez splinty, usztywnienia gipsowe lub korekcję chirurgiczną. <i>Poziom rekomendacji: C<sup>1</sup></i></li> <li>• Zaleca się rozważenie wprowadzenia do terapii leków doustnych, takich jak tizanidyna i baklofen p.o., zwłaszcza jeśli spastyczności towarzyszy ból, trudności z utrzymaniem właściwej higieny skóry lub obniżony poziom funkcjonowania. Tizanidynę należy stosować zwłaszcza w przypadku pacjentów leczonych przewlekle. <i>Poziom rekomendacji: B<sup>1</sup></i></li> <li>• Zaleca się unikanie leczenia diazepamem i innymi benzodiazepinami w okresie dochodzenia do zdrowia po przebytych udarze mózgu. Leki te mogą zakłócać funkcje mózgowie związane z odzyskiem sprawności po udarze mózgu, mogą powodować sedację, która będzie stać w przeszkodzie z możliwościami indywidualnych pacjentów do skutecznej rehabilitacji. <i>Poziom rekomendacji: D<sup>1</sup></i></li> <li>• W przypadku pacjentów, u których stwierdza się spastyczność, której towarzyszy ból, zaburzenie funkcjonowania, obniżona zdolność do uczestnictwa w rehabilitacji lub trudności z utrzymaniem właściwej higieny skóry, zaleca się rozważenie wprowadzenia do leczenia <b>toksyny botulinowej</b> w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem doustnym. <i>Poziom rekomendacji: B<sup>1</sup></i></li> <li>• Należy rozważyć leczenie z zastosowaniem dordzeniowego podania baklofenu w przypadku pacjentów po udarze z przewlekłą spastycznością kończyn dolnych, którzy nie mogą być efektywnie leczeni preparatami doustnymi lub toksyną botulinową. <i>Poziom rekomendacji: B<sup>1</sup></i></li> </ul>



## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się rozważenie przeprowadzenia zabiegów neurochirurgicznych takich jak selektywna rhizotomia korzeni grzbietowych lub mikrochirurgiczne przecięcie korzeni grzbietowych w strefie wejścia do rdzenia odpowiadającego za spastyczność. Zalecenie dotyczy przypadków, które nie mogą być leczone metodami niechirurgicznymi.</li> </ul> <p>Poziom rekomendacji: I<sup>1</sup></p>
Australia	National Stroke Foundation  2010 rok	<p><b>Zalecenia – spastyczność po udarze mózgu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interwencje prowadzące do zmniejszenia spastyczności inne niż wczesna kompleksowa terapia nie powinny być rutynowo stosowane u pacjentów, którzy mają łagodny do umiarkowanego stopień spastyczności (np. spastyczność nie wpływa na aktywność lub higienę osobistą pacjentów).</li> </ul> <p>Poziom rekomendacji: GPP<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów po udarze mózgu, u których stwierdza się przewlekłą spastyczność w stopniu umiarkowanym lub ciężkim (np. spastyczność wywiera wpływ na aktywność i higienę osobistą pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ należy spróbować zastosować <b>toksynę botulinową typu A</b> w połączeniu z rehabilitacją ukierunkowaną na osiągnięcie jasnych celów</li> </ul> </li> </ul> <p>Poziom rekomendacji: B<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zaleca się zastosowanie stymulacji elektrycznej i/lub metody EMG biofeedback</li> </ul> <p>Poziom rekomendacji: C<sup>2</sup></p>
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)  2010 rok	<p><b>Zalecenia – leczenie pacjentów po udarze mózgu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w celu redukcji poudarowej spastyczności zginacza nadgarstka i palców nie rekomenduje się rutynowego stosowania splintów kończyny górnej</li> </ul> <p>Poziom rekomendacji: A<sup>4</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku, gdy spastyczność poudarowa jest przyczyną bólu, wpływa negatywnie na funkcjonowanie pacjenta oraz utrudnia higienę ręki dopuszcza się zastosowanie <b>toksyny botulinowej typu A (Botox)</b> w celu redukcji spastyczności</li> </ul> <p>Poziom rekomendacji: A<sup>4</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>może zaistnieć potrzeba powtarzania zastrzyków co 3-4 miesiące, zaleca się przerwanie leczenia, gdy obserwuje się brak efektywności (na podstawie praktyki klinicznej autorów rekomendacji)</li> <li>toksyna botulinowa powinna być podawana przez osoby, które odbyły odpowiednie szkolenie (na podstawie praktyki klinicznej autorów rekomendacji)</li> <li>w rekomendacji wymieniono technologie medyczne, co do których dowody naukowe są niewystarczające do sformułowania jednoznacznych wytycznych</li> <li>rutynowa funkcjonalna stymulacja elektryczna (FES)</li> <li>pasywna terapia ruchowa z wykorzystaniem robota</li> <li>doustne leki przeciwspastyczne</li> <li>dokanałowe leki przeciwspastyczne</li> <li>neuroлиза alkoholowa</li> <li>neurotomia nerwu piszczelowego</li> </ul>
Nowa Zelandia	Stroke Foundation of New Zealand  2010 rok	<p><b>Zalecenia – leczenie powikłań po udarze mózgu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W celu redukcji spastyczności w przypadku pacjentów z udarem mózgu, u których obserwuje się łagodną lub umiarkowaną spastyczność (m.in. nie wpływa na aktywność lub higienę osobistą) w celu redukcji spastyczności nie zaleca się rutynowego wdrażania terapii uzupełniających postępowanie standardowe</li> </ul> <p>Poziom rekomendacji: GPP<sup>5</sup></p>

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów, u których obserwuje się spastyczność od umiarkowanej do ciężkiej (m.in. ograniczenia sprawności, utrudniona higiena osobista) zalecane jest włączenie do terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>toksyny botulinowej typu A</b>, która została przebadana w skojarzeniu z rehabilitacją</li> </ul> </li> </ul> <p>Poziom rekomendacji: B<sup>5</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ stymulacja elektryczna w połączeniu z metodą EMG biofeedback</li> </ul> <p>Poziom rekomendacji: C<sup>5</sup></p>
Europa	European Stroke Organization  2009 rok	<p><b>Zalecenia- udar niedokrwienny mózgu i przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu; ból i spastyczność</b></p> <p>Spastyczność w okresie przewlekłym choroby może negatywnie wpływać na wykonywanie codziennych czynności i na jakość życia. Terapia postawy i ruchu, terapia rozluźniająca, splinty i inne pomoce ortopedyczne są wykorzystywane często, ale nie opiera się to na mocnych danych. Udowodniono wpływ leczenia farmakologicznego <b>toksyną botulinową</b> na napięcie mięśni kończyn górnych i dolnych, ale czynnościowe korzyści płynące z takiego leczenia są mniej zbadane. Stosowanie leków doustnych jest ograniczone ze względu na ich działania niepożądane.</p>

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

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

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

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

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

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

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</b></p>	<p>„1) <b>leki doustne</b> – obecnie pozostały jedynie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>diazepam</u> (ryzyko uzależnienia, pogorszenie funkcji poznawczych i chodu),</li> <li>- <u>tizanidyna</u> (słaba skuteczność),</li> <li>- <u>baklofen</u> (działania niepożądane w większych dawkach)</li> </ul> <p>2) <b>leki podawane miejscowo</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>toksyna botulinowa</u>,</li> <li>- <u>fenol i alkohol</u> (nie stosowane w Polsce, ryzyko martwicy mięśni i bólu z dyssestezjami)</li> </ul> <p>3) <b>leki w pompie</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>baklofen</u> (wysoka cena, inne wskazanie: ciężka uogólniona spastyczność).” </li></ul>	<p>„Leczenie doustne.”</p>	<p>„Leczenie doustne. Niestety 3 leki wymienione wcześniej o wadach i słabej skuteczności.”</p>	<p>„Nie ma skuteczniejszej technologii niż podawanie miejscowe toksyny botulinowej.”</p>	<p><i>brak danych*</i></p>
<p><b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Krystyna Książepolska-Orłowska</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej</b></p>	<p>„1.Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa.</p> <p>2.Leczenie farmakologiczne spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu. Podawane są leki następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doustne: baclofen, tolperyzon, dantrolen, tizanidyna, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, diazepam, tetrazepam.</li> <li>- do kanału kręgowego przez pompę: baclofen</li> <li>- miejscowo w okolicę połączeń nerwowo-mięśniowych: alkohol etylowy, fenol.</li> </ul> <p>3.Leczenie chirurgiczne: tendotomia (przecięcie ścięgna mięśnia), rizotomia (przecięcie korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego), drezotomia (mikrochirurgiczne przecięcie korzeni grzbietowych w strefie wejścia do rdzenia).</p> <p>4.Elektrostymulacja neurochirurgiczna na poziomie rdzenia kręgowego, mózdzku i mózgu).”</p>	<p>„Produkt leczniczy Botox (toksyna botulinowa typu A) nie zastąpi całkowicie lub częściowo innej technologii medycznej stosowanej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu. Jest uzupełnieniem w dotychczas stosowanych technologiach medycznych. Ma ułatwić poprawę funkcji spastycznej kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu przez co znacznie wpłynie na poprawę ich jakości życia. Dotychczasowe stosowane technologie medyczne nie zawsze bez uzupełnienia we wnioskowaną technologię medyczną dawały pozytywne rezultaty.”</p>	<p>„Najtańszą technologią stosowaną w Polsce u osób ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu jest farmakologiczne leczenie. Jest ono jednak obarczone działaniami ubocznymi i nie przynosi zawsze oczekiwanego rezultatu.”</p>	<p>„Najskuteczniejszą technologią medyczną u osób ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu jest rehabilitacja medyczna stosowana systematycznie przez 4-5 godzin dziennie pod nadzorem lekarza specjalisty rehabilitacji medycznej z udziałem wyszkolonego fizjoterapeuty i terapeuty zajęciowego (Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006, [Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269]).”</p>	<p>„Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa. (Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006, [Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269]).”</p>

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Do leczenia spastyczności kończyny górnej u chorych po udarze mózgu rocznie kwalifikowałoby się ok. 12 000 pacjentów w tym ze znaczną spastycznością 40-60% pacjentów. Brak szczegółowych danych dotyczących innych metod leczenia niż rehabilitacja medyczna z leczeniem farmakologicznym doustnym.”				
<p><b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie fizjoterapii</b></p>	„Fizjoterapia i rehabilitacja – 100% przypadków.”	„Botulina nie zastępuje fizjoterapii, może a nie musi być stosowana łącznie.”	„Wieloprofilowa fizjoterapia i rehabilitacja.”	„Metody neurofizjologiczne PNF, NDT, Vojtá, tonoliza, krioterapia”  <i>Komentarz AOTM: PNF (ang. Prorrioceptive Neuromuscular Facilitation – torowanie nerwowo-mięśniowe), NDT (ang. NeuroDelvelopmental Treatment, metoda neurorozwojowa)</i>	„Metody neurofizjologiczne PNF, NDT, Vojtá, tonoliza, krioterapia, logopeda, psycholog.”
<p><b>dr hab. n. med. Piotr Majcher</b></p> <p><b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej</b></p> <p>(woj. lubelskie)</p>	<p>„1.Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa.</p> <p>2.Leczenie farmakologiczne spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu. Podawane są leki następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doustne: baclofen, tolperyzon, dantrolen, tiazanidyna, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, diazepam, tetrazepam.</li> <li>- do kanału kręgowego przez pompę: baclofen</li> <li>- miejscowo w okolicę połączeń nerwowo-mięśniowych: alkohol etylowy, fenol.</li> </ul> <p>3.Leczenie chirurgiczne: tendotomia (przecięcie ścięgna mięśnia), rizotomia (przecięcie korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego), drezotomia (mikrochirurgiczne przecięcie korzeni grzbietowych w strefie wejścia do rdzenia).</p> <p>4.Elektrostymulacja neurochirurgiczna na</p>	„Wnioskowana technologia nie zastąpi całkowicie lub częściowo innej technologii medycznej stosowanej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu. Jest uzupełnieniem w dotychczas stosowanych technologiach medycznych. Ma ułatwić poprawę funkcji spastycznej kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu przez co znacznie wpłynie na poprawę ich jakości życia. Dotychczasowe stosowane technologie medyczne nie zawsze bez uzupełnienia we wnioskowaną technologię medyczną dawały pozytywne rezultaty.”	„Najtańszą technologią stosowaną w Polsce u osób ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu jest farmakologiczne leczenie. Jest ono jednak obarczone działaniami ubocznymi i nie przynosi zawsze oczekiwanego rezultatu.”	„Najskuteczniejszą technologią medyczną jest rehabilitacja medyczna stosowana systematycznie przez 4-5 godzin dziennie pod nadzorem lekarza specjalisty rehabilitacji medycznej i wyszkolonego fizjoterapeuty (Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006, [Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269]).”	„Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa. (Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006, [Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269]).”

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>poziomie rdzenia kręgowego, mózdzku i mózgu.”</p> <p>„Do leczenia spastyczności kończyny górnej u chorych po udarze mózgu rocznie kwalifikowałoby się ok. 12 000 pacjentów w tym ze znaczną spastycznością 40-60% pacjentów. Brak szczegółowych danych dotyczących innych metod leczenia niż rehabilitacja medyczna z leczeniem farmakologicznym doustnym.”</p>				
<p>[REDACTED]</p>	<p>“W leczeniu spastyczności po udarze mózgu stosuje się najczęściej w postaciach lekkich doustny baklofen lub tizanidynę lub tolperizon. Leki to u chorych po udarze mózgu i starszych, szczególnie w wyższych dawkach są źle tolerowane, mogą powodować senność, splątanie, zaburzenia chodu. Dokanałowego baklofenu w niedowładach połowicznych nie zaleca się – może pogorszyć lub wręcz uniemożliwić chód. Nietatwo oszacować ilu chorych otrzymuje te leki z w/w powodów (małe dawki nieskuteczne, duże – źle tolerowane) należy sądzić, że niewiele”.</p>	<p>„Nie ma takiej techn ki czy metody (leki doustne z w/w powodów trudno uznać za takową) alternatywnej, dlatego też iniekcje toksyny botulinowej są niezastąpioną formą leczenia ogniskowej spastyczności poudarowej”</p>	<p>„Doustne podawanie baklofenu”</p>	<p>„Poza iniekcjami toksyny botulinowej nie ma skuteczniejszej technologii w tym wskazaniu. Główna referencja dla toksyny botulinowej to dwie publikacje będące przeglądami zagadnienia: Wissel et al. J Rehab Med. 2009,41(1):13-25, Simpson et al., Neurology 2008;70:1691-1698”</p>	<p>„W Polsce już w 2004 roku ukazały się wytyczne, dotyczące stosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności poudarowej, które jednoznacznie rekomendowały tę metodę jako skuteczną i konieczną do wprowadzenia. Sławek J, Bogucki A, Banach M, Członkowska A, Friedman A, Krawczyk M, Kawolek A, Opara J, Ochudło S, Zborowski J. Botulinum toxin type A in the treatment of spasticity in adults: recommendations of an interdisciplinary group of experts Neurol Neurochir Pol.2004 Nov-Dec;38(6):443-445”</p>

\* nie podano odpowiedzi

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

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69) na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (data dostępu: 31.03.2014 r.)

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

\* podano w PLN

## 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla preparatu Botox w populacji ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61; I63; I69) w analizie wnioskodawcy wskazano rehabilitację [redacted] jako technologie medyczne, z którymi można porównywać produkt Botox we wnioskowanym wskazaniu. Opis komparatorów uwzględnionych w analizie klinicznej, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Opis komparatorów uwzględnionych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Wybrany komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p><b>Rehabilitacja</b></p> <p><i>jako postępowanie podstawowe, wspomagane lub nie farmakoterapią doustnymi lekami zmniejszającymi napięcie mięśni</i></p>	<p>Niezależnie od zastosowanego leczenia farmakologicznego, wszyscy pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej powinni mieć wdrożone leczenie rehabilitacyjne polegające na odpowiednio dobranej fizjoterapii. Rehabilitacja to podstawa leczenia spastyczności poudarowej. Ze względu na brak dotychczas refundowanych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu, fizjoterapia może również stanowić jedyne zastosowane leczenie, w związku z czym stanowi komparator dla toksyny botulinowej typu A w niniejszym raporcie.</p> <p>Zgodnie z zapisami zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, stosowanie doustnych leków przeciw spastyczności jest zalecane w przypadku spastyczności uogólnionej.</p>	<p>Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy, na dzień złożenia wniosku nie było refundowanej opcji terapeutycznej we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61; I63; I69), [redacted]</p> <p>Zgodnie z przyjętym przez wnioskodawcę założeniem poprawnym na dzień złożenia wniosku, w przeprowadzonej analizie klinicznej porównano preparat Botox z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują finansowanymi ze środków publicznych.</p> <p>Wypełnione zostały wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.</p> <p>Rehabilitacja stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych i opinii ekspertów ankietowanych w toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencji.</p>
<p>[redacted]</p>	<p>Według wytycznych klinicznych, w przypadku spastyczności zogniskowanej (w tym w obrębie kończyny górnej), gdy powoduje ona ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie, zaleca się zastosowanie leczenia miejscowego. Wszystkie wytyczne rekomendują zastosowanie toksyny botulinowej typu A.</p> <p>Spośród leków stosowanych w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej, jedynie toksyna botulinowa typu A jest zarejestrowana w tym wskazaniu. Na rynku dostępne są trzy preparaty – Botox, [redacted]. Żaden lek nie jest w tym wskazaniu refundowany w Polsce. Obecnie preparat [redacted] otrzymał pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych. Rada Przejrzystości zaproponowała włączenie leku [redacted] do istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego.</p>	<p>Zgodnie z przyjętym przez wnioskodawcę poprawnym założeniem [redacted]</p> <p>W celu sprecyzowania opisu wnioskodawcy należy podkreślić, że wskazania w zakresie spastyczności poudarowej kończyny górnej nie są identyczne dla poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A i obejmują następujące obszary kończyny</p>

Wybrany komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
		<p>górnej (na podstawie ChPL):</p> <p>Botox – nadgarstek i dłoń (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL – 8 lipca 2013)</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Wypełnione zostały wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
<p><i>W przedstawionej analizie klinicznej wnioskodawca podkreśla, że stosowanie leczenia miejscowego (toksyny botulinowej typu A) nie ma uzasadnienia bez prowadzonej równoległej rehabilitacji, co jest zgodne z wytycznymi postępowania klinicznego.</i></p>		

Wybór komparatorów należy uznać za zasadny. [redacted]

[redacted] Wypełnione zostały wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

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

[redacted]

[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>



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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach przedstawionej przez wnioskodawcę analizy klinicznej przeszukano w zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań: Medline, EMBASE, The Cochrane Library. Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz: Center for Reviews and Dissemination, strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych. W procesie wyszukiwania wykorzystano również z: referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>. W ocenie analityków Agencji nie pominięto istotnego zasobu informacji, uwzględniono najważniejsze bazy bibliograficzne.

Strategia przedstawiona przez wnioskodawcę była wystarczająco czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 07.08.2013 r. Zastosowane słowa kluczowe wraz z deskryptorami i sposób ich połączenia zapewniają czułość odpowiednią do identyfikacji wszystkich prawidłowo zindeksowanych rekordów baz bibliograficznych. Nie wykryto błędów w hasłach kwerend. Nie wykryto niespójności w opisie wnioskodawcy, wskazujących na błędy w procesie wyszukiwania ani niezgodności opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie niezależnie pracujące osoby i zgodnie z protokołem w przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu. Wyniki wyszukiwania wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia.

W ramach przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego (11.03.2014 r.) nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji, które należałoby włączyć do przeglądu wnioskodawcy. Wyszukiwanie przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych. Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z poudarową (co najmniej 3 miesiące od wystąpienia udaru) spastycznością kończyny górnej (dłoni, nadgarstka i stawu łokciowego) w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w skali Ashworth albo w zmodyfikowanej skali Ashworth – AS/MAS <math>\geq 2</math>) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem</li> <li>populacja chorych ze spastycznością o etiologii innej niż poudarowa lub populacja chorych ze spastycznością o różnej etiologii, ale bez stratyfikacji wyników pod względem przyczyny spastyczności</li> <li>populacja chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej, u których udar wystąpił w czasie krótszym niż 3 miesiące przed włączeniem do badania (na</li> </ul>	<p>W projekcie programu lekowego kryterium kwalifikacji stanowi wynik jedynie w zmodyfikowanej skali Ashwortha MAS <math>\geq 2</math>, jednak uwzględnienie również wyniku w skali Ashwortha <math>\geq 2</math> wydaje się nie powodować różnic interpretacyjnych. Dodatkowo projekt programu lekowego zakłada, że badaniem przy kwalifikacji do leczenia będzie ocena spastyczności w skali Ashworth.</p> <p>Skala Ashwortha <math>\geq 2</math>:</p>



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<p>użytek analizy przyjęto za wiążące kryterium średniego czasu od wystąpienia udaru w charakterystyce badań, a nie kryteria włączenia do poszczególnych badań)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej i dolnej, bez stratyfikacji wyników pozwalającej na ocenę terapii kończyny górnej</li> </ul>	<p>2 – bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością</p> <p>3 – znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania</p> <p>4 – kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście</p> <p><i>Zmodyfikowana skala Ashwortha <math>\geq 2</math>:</i></p> <p>2 – bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać</p> <p>3 – wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania</p> <p>4 – dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście</p> <p>brak innych uwag</p>
Interwencja	Botox	Dawka toksyny botulinowej typu A niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego	brak uwag
Komparatory	<p>■</p> <p>■</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najlepsza opieka definiowana jako rehabilitacja wspomagana lub nie farmakoterapią doustnymi lekami zmniejszającymi napięcie mięśni</li> </ul>	bd	Zgodnie z oceną wyboru komparatorów opisaną w niniejszym raporcie w rozdziale 3.1.2. <i>Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy</i>
Punkty końcowe	<p>Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):</p> <p><i>* skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>napięcie mięśni objętych spastycznością (mięśnie nadgarstka, palców, łokcia bądź ogółem) wg AS albo MAS</li> <li>zakres ruchów wg ROM (AROM – zakres ruchów aktywnych, PROM – zakres ruchów biernych)</li> <li>ból ogółem bądź ból w spoczynku i ból podczas poruszania ręką</li> <li>całościowa ocena efektów terapeutycznych wykonana przez chorego/opiekuna i przez lekarza,</li> <li>ocena sprawności i aktywności życia codziennego</li> <li>jakość życia;</li> </ul> <p><i>* bezpieczeństwo leczenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie działania niepożądane, w tym zgon</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>	bd	nie pomięto punktów końcowych istotnych klinicznie, wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów, np. celom określonym w wytycznych praktyki klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>prowadzące do przerwania leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- działania niepożądane ogółem,</li> <li>- poszczególne działania niepożądane</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<p>prospektywne, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (aktywną lub placebo), przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego lub pojedynczego zaślepienia próby bądź badania otwarte</p>	<p>badania bez randomizacji, badania bez grupy kontrolnej, badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny, albo gdy wyniki opublikowano jedynie na stronie <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>)</p>	<p>kryteria selekcji nie wykluczają badań o najwyższej jakości oraz badań obejmujących ocenę skuteczności zarówno klinicznej, jak i praktycznej</p>

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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



Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.



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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>



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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	[Redacted]		[Redacted]	

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 17. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>Skale oceniające napięcie mięśni</b>	
<b>Skala Ashworth'a</b>	<p>Skala Ashwortha to pięciostopniowa skala oceny napięcia mięśniowego. Jest to skala najczęściej wykorzystywana przy ocenie napięcia mięśni. Składa się z następujących stopni:</p> <p>0 – Bez zwiększonego napięcia mięśniowego.  1 – Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” 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.</p>
<b>Zmodyfikowana skala Ashworth'a</b>	<p>Zmodyfikowana przez Bohannon i Smitha skala Ashwortha składa się z następujących sześciu stopni oceny napięcia mięśniowego:</p> <p>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.  + 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 poruszać.  3 – Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania.  4 – Dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście</p>
<b>Skale oceniające ogólne funkcjonowanie</b>	
<b>Skala DAS (Disability Assessment Scale)</b>	<p>DAS to skala służąca do oceny funkcjonalnej niepełnosprawności kończyny górnej u pacjentów po udarze.</p> <p>Ocenia się następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- higiena ręki: <ul style="list-style-type: none"> <li>o zakres maceracji, owrzodzenia lub infekcji dłoni,</li> <li>o czystość dłoni, łatwość czyszczenia, obcinanie paznokci,</li> <li>o wpływ niepełnosprawności związanej z higieną na inne pola funkcjonowania;</li> </ul> </li> <li>- ubieranie się: <ul style="list-style-type: none"> <li>o zdolność do ubierania się;</li> <li>o wpływ niepełnosprawności związanej z ubieraniem się na inne pola funkcjonowania;</li> </ul> </li> <li>- nieprawidłowe ułożenie kończyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>o liczba nieprawidłowości w ułożeniu kończyny;</li> </ul> </li> <li>- ból: <ul style="list-style-type: none"> <li>o intensywność bólu lub dyskomfortu związanego ze spastycznością kończyny głównej;</li> </ul> </li> </ul>

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
	<p>o wpływ na codzienne aktywności.</p> <p>Skala DAS używa 4-stopniowej oceny zgodnie z następującymi kryteriami:</p> <p>0 – brak niepełnosprawności            1 – łagodna niepełnosprawność (zauważalna, jednak nie wpływa znacząco na codzienne aktywności)            2 – umiarkowana niepełnosprawność (normalne aktywności wymagają wzmożonego wysiłku lub pomocy)            3 – ciężka niepełnosprawność (ograniczenie wykonywania zwykłych czynności).</p>
<b>Wskaźnik Barthel (BI)</b>	<p>Indeks Barthel w skali 0, 5, 10 i 15 punktów służy ocenie zdolności do samoobsługi w zakresie dziesięciu podstawowych czynności: spożywanie posiłków, przechodzenie z łóżka na wózek i z powrotem, higiena osobista (mycie, czesanie się, golenie), korzystanie z toalety, kąpiel, poruszanie się po płaskim terenie, wchodzenie i schodzenie po schodach, ubieranie się łącznie ze sznurowaniem obuwia, kontrola stolca, kontrola pęcherza. Wskaźnik ten jest powszechnie stosowany do oceny funkcjonalnej chorych po udarze mózgu, gdyż pozwala na ocenę zmiany w stanie funkcjonalnym, jest zwarty, prosty w konstrukcji i łatwy w użyciu.</p> <p>Poszczególne kryteria oceny przedstawiono poniżej (nazwy czynności i wartości punktowe):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Spożywanie posiłków            0 = nie jest w stanie samodzielnie jeść            5 = potrzebuje pomocy w krojeniu, smarowaniu masłem itp.            10 = samodzielny, niezależny</li> <li>2. Przemieszczanie się /z łóżka na krzesło i z powrotem/ siadanie            0 = nie jest w stanie, nie zachowuje równowagi przy siedzeniu            5 = większa pomoc /fizyczna, jedna lub dwie osoby/ może siedzieć            10 = mniejsza pomoc /słowna lub fizyczna            15 = samodzielny</li> <li>3. Utrzymanie higieny osobistej            0 = potrzebuje pomocy przy czynnościach osobistych            5 = niezależny przy myciu twarzy, czesaniu się, myciu zębów, goleniu się /z zapewnionymi pomocami/</li> <li>4. Korzystanie z toalety (WC)            0 = zależny            5 = potrzebuje trochę pomocy, ale może coś zrobić sam            10 = niezależny /zdejmowanie, zakładanie, ubieranie się, podcieranie się/</li> <li>5. Mycie, kąpiel całego ciała            0 = zależny            5 = niezależny /lub pod prysznicem/</li> <li>6. Poruszanie się /po powierzchniach płaskich/            0 = nie porusza się lub &lt; 50m.</li> </ol>



## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
	<p>5 = niezależny na wózku wliczając zakręty &gt; 50            10 = spaceruje z pomocą /słowną lub fizyczną/ jednej osoby &gt; 50            15 = niezależny /ale może potrzebować pomocy np. laski/ &gt; 50</p> <p>7. Wchodzenie i schodzenie po schodach            0 = nie jest w stanie            5 = potrzebuje pomocy /słownej, fizycznej, przenoszenia            10 = samodzielny</p> <p>8. Ubieranie się / i rozbieranie/            0 = zależny            5 = potrzebuje pomocy, ale może wykonywać część czynności bez pomocy            10 = niezależny / w zapinaniu guzików, zamka, sznurowadeł/</p> <p>9. Kontrolowanie stolca / zwieracza odbytu            0 = nie panuje nad oddawaniem stolca /lub potrzebuje lewatywy            5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/            10 = panuje /utrzymuje stolec</p> <p>10. Kontrolowanie moczu / zwieracza pęcherza moczowego            0 = nie panuje nad oddawaniem moczu lub cewnikowany i przez to niesamodzielny            5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe            10 = panuje /utrzymuje mocz</p> <p>Ogółem 0-100 punktów.</p>
<b>Skala PDS (Patient Disability Scale)</b>	<p>Skala niepełnosprawności pacjenta (Patient Disability Scale) składa się z 8 elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> mycie dłoni,</li> <li><input type="checkbox"/> obcinanie paznokci,</li> <li><input type="checkbox"/> wkładanie ręki w rękaw,</li> <li><input type="checkbox"/> mycie się pod pachą,</li> <li><input type="checkbox"/> mycie okolic łokcia,</li> <li><input type="checkbox"/> równowaga podczas stania,</li> <li><input type="checkbox"/> równowaga podczas chodzenia,</li> <li><input type="checkbox"/> zdolność do wykonywania domowych ćwiczeń fizjoterapeutycznych.</li> </ul> <p>Każdy z elementów jest oceniany na 5-stopniowej skali Likerta (od „brak trudności” do „zadanie niemożliwe do wykonania”) – ocenia się największą trudność, która wystąpiła w ciągu ostatniego tygodnia. Poszczególne wyniki są sumowane oraz dzielone przez liczbę elementów, dzięki czemu uzyskuje się sumaryczną ocenę niepełnosprawności (0 = brak niepełnosprawności, 4 = maksymalna niepełnosprawność).</p>

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>Skala CBS (Carer Burden Scale)</b>	<p>Skala obciążenia opiekuna (Carer Burden Scale) składa się z 4 elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> mycie dłoni,</li> <li><input type="checkbox"/> obcinanie paznokci,</li> <li><input type="checkbox"/> ubieranie,</li> <li><input type="checkbox"/> mycie się pod pachą.</li> </ul> <p>Każdy z elementów jest oceniany na 5-stopniowej skali Likerta (od „brak trudności” do „zadanie niemożliwe do wykonania”) – ocenia się największą trudność, która wystąpiła w ciągu ostatniego tygodnia. Poszczególne wyniki są sumowane oraz dzielone przez liczbę elementów, dzięki czemu uzyskuje się sumaryczną ocenę niepełnosprawności (0 = brak obciążenia opiekuna, 4 = maksymalne obciążenie opiekuna).</p>
<b>Skala ARAT (Action Research Arm Test)</b>	<p>Skala ARAT służy ocenie specyficznych zmian w funkcjonowaniu kończyny. Ocenia zdolność pacjenta do podnoszenia obiektów różniących się wielkością, wagą i kształtem, stąd też może być rozważana jako miara ograniczenia aktywności specyficzna dla kończyny górnej. ARAT składa się z 19 elementów zgrupowanych w czterech podskalach: chwyt, uścisk, szczypanie i duży ruch. Każdy podskala stanowi hierarchiczną skalę Guttmanna, co oznacza, że wszystkie elementy są uporządkowane według rosnącej trudności. Zgodnie ze skalą ARAT, jeśli pacjentowi udaje się ukończenie najtrudniejszej pozycji w podskali, sugeruje to, że pacjent odniesie sukces w przypadku łatwiejszych pozycji na tej samej podskali. Podobnie, niepowodzenie w ramach danej pozycji sugeruje, że pacjent nie będzie w stanie wypełnić pozostałych trudniejszych elementów w podskali.</p>
<b>Skala oceniająca natężenie bólu</b>	
<b>Skala VAS</b>	<p>Skala VAS (ang. <i>Visual Analog Scale</i>) to wizualna skala analogowa 11-stopniowa (od 0 do 10), która służy do oceny bólu. Pacjent zaznacza na skali subiektywne odczucie bólu, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 – największy wyobrażalny ból.</p>
<b>Skala oceniająca ruchliwość</b>	
<b>Skala MI (Motricity Index)</b>	<p>Wskaźnik sprawności motorycznej (Motricity Index) stosuje się do pomiaru siły w górnych i dolnych kończynach po udarze. Ważony wynik opiera się na 6-punktowej skali porządkowej Medical Research Council i służy do pomiaru maksymalnej izometrycznej siły mięśni. 0 oznacza brak ruchu, a 5 – normalny ruch.</p>
<b>Skale oceniające zakres ruchu</b>	
<b>Skale ROM (PROM i AROM)</b>	<p>Skale służą do pomiaru zakresu ruchu kończyny przy użyciu goniometru (miernika kątów) trzymanego w dłoni. Zwiększenie kąta ruchu w wyniku przeprowadzonego leczenia jest miernikiem skuteczności terapii. Wynik odpowiada kątowi, w obrębie którego pacjent może wykonać ruch. Zakres ruchu palców jest trudny do dokładnego zmierzenia przy zastosowaniu goniometrii, stąd można go mierzyć stosując skalę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> dłoń zamknięta,</li> <li><input type="checkbox"/> jedna czwarta otwarta,</li> <li><input type="checkbox"/> połowa otwarta,</li> <li><input type="checkbox"/> trzy czwarte otwarte,</li> <li><input type="checkbox"/> w pełni otwarta.</li> </ul> <p>Pomiar ten można zastosować zarówno przy aktywnym ruchu (AROM), jak i biernym rozciąganiu mięśni (PROM).</p>

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>Skale dostarczające całościowej oceny skuteczności</b>	
<b>Skala GAS (Global Assessment Scale)</b>	<p>Skala GAS służy do całościowej oceny stanu pacjenta w danym zakresie czasu. Skala oceny wynosi od 1 do 100.</p> <p>10-0 – ekstremalne upośledzenie (wymagany jest stały nadzór)</p> <p>20-11 bardzo ciężkie upośledzenie (wymagany jest duży nadzór)</p> <p>30-21 – ciężkie problemy (brak możliwości funkcjonowania w prawie wszystkich sytuacjach)</p> <p>40-31 – poważne problemy (duże upośledzenie funkcjonowania na kilku polach i niemożność funkcjonowania na jednym polu)</p> <p>50-41 – oczywiste problemy (umiarkowane upośledzenie funkcjonowania na większości pól lub ciężkie na jednym polu)</p> <p>60-51 – pewne zauważalne problemy (na więcej niż jednym polu)</p> <p>70-61 – pewne problemy (tyko na jednym polu)</p> <p>80-71 – wystarczające funkcjonowanie (niewielkie upośledzenie)</p> <p>90-81 – dobre funkcjonowanie</p> <p>100-91 – bardzo dobre funkcjonowanie.</p>
<b>Skala MAL (Motor Activity Log)</b>	<p>Ten instrument ma postać ustrukturyzowanego wywiadu mającego na celu zbadanie, jak bardzo i jak dobrze pacjent używa bardziej zajętej chorobowo ręki poza warunkami laboratoryjnymi. Pacjenci odpowiadają na standaryzowane pytania dotyczące częstości używania bardziej zajętej chorobowo ręki (Amount Scale, AS) i jakości ruchu (How Well Scale, HW) podczas wskazanych aktywności funkcjonalnych. Możliwe są wyniki połowiczne (0,5; 1,5 itd.).</p> <p>Częstość używania (Amount Scale)</p> <p>0 – Nie używałem słabszej ręki (nieużywana)</p> <p>0,5</p> <p>1 – Sporadycznie używałem słabszej ręki, ale bardzo rzadko (bardzo rzadko)</p> <p>1,5</p> <p>2 – Czasami używałem słabszej ręki, ale przez większość czasu wykonywałem aktywność przy użyciu silniejszej ręki (rzadko)</p> <p>2,5</p> <p>3 – Używałem słabszej ręki w połowie tak bardzo, jak przed udarem (połowa użycia przed udarem)</p> <p>3,5</p> <p>4 – Używałem słabszej ręki prawie tak często jak przed udarem (3/4 użycia przed udarem)</p> <p>4,5</p> <p>5 – Używałem słabszej ręki tak często jak przed udarem (tak samo jak przed udarem).</p> <p>Jakość ruchu (How Well Scale)</p> <p>0 – Nie używałem słabszej ręki do tej aktywności (nieużywana)</p>

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

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
	<p>0,5 1 – Słabsza ręka poruszała się podczas tej aktywności, ale nie była pomocna (bardzo słaba)</p> <p>1,5 2 – Słabsza ręka była wykorzystywana podczas tej aktywności, ale wymagała pomocy przy użyciu silniejszej ręki, poruszała się wolno lub z trudnościami (słaba)</p> <p>2,5 3 – Słabsza ręka była wykorzystywana do tej aktywności, ale ruchy były wolne lub wykonywane z wysiłkiem (zadowolająca)</p> <p>3,5 4 – Ruchy słabszej ręki podczas wykonywania tej czynności były prawie normalne, jednak nie tak szybkie lub dokładne jak normalnie (prawie normalna)</p> <p>4,5 5 – Zdolność do wykorzystania słabszej ręki do tej czynności była taka sama jak przed udarem (normalna).</p>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad, oceniono ryzyko popełnienia błędu systematycznego zgodnie z kryteriami Cochrane. Dodatkowo publikacje oceniono pod kątem liczebności badanej populacji, liczby ośrodków biorących udział w badaniu, czasu badania, opisu użytych metod statystycznych, uzasadnienia liczebności populacji, opisu udziału sponsora, odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami. Poniżej przedstawiono ocenę włączonych do przeglądu badań zgodnie ze skalą Jadad.

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

██████████ – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak zaślepienia randomizacji)

██████████ – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak opisu pacjentów, którzy przerwali badanie)

██████████ – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak zaślepienia randomizacji)

██████████ – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak zaślepienia randomizacji)

██████████ – 3/5 (dwa punkty odjęte ze względu na brak zaślepienia randomizacji oraz brak opisu pacjentów, którzy przerwali badanie)

██████████ – 3/4 (dwa punkty odjęte ze względu na brak zaślepienia randomizacji oraz brak opisu pacjentów, którzy przerwali badanie)

██████████ – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak zaślepienia randomizacji)

#### Ocena w skali Jadad badań włączonych do przeglądu ██████████

██████████ – 4/5 (punkt odjęty ze względu na brak zaślepienia randomizacji)

██████████ – 5/5

██████████ – 5/5

██████████ – 3/5 (dwa punkty odjęte ze względu na brak podwójnego zaślepienia próby oraz brak opisu metody zaślepienia)

██████████ – 5/5

██████████ – 2/5 (3 punkty odjęte ze względu na brak zaślepienia randomizacji, brak opisu metody zaślepienia, brak opisu pacjentów, którzy przerwali badanie)

██████████ – 2/5 (3 punkty odjęte ze względu na brak zaślepienia randomizacji, brak opisu metody zaślepienia, brak opisu pacjentów, którzy przerwali badanie)

██████████ – 3/5 (dwa punkty odjęte ze względu na brak opisu metody zaślepienia, brak opisu pacjentów, którzy przerwali badanie)

#### Ocena w skali Jadad badań włączonych do przeglądu ██████████

██████████ – 5/5

#### **Ograniczenia analizy klinicznej wyszczególnione przez wnioskodawcę:**

- „mała liczebność badanych grup, co wydaje się nieproporcjonalne w zestawieniu z epidemiologią spastyczności kończyny górnej w przebiegu udarów w Polsce i na świecie;
- sposób prezentacji części wyników uniemożliwiający ich analizę (np. dane przedstawione jedynie na wykresie, brak odpowiednich miar statystycznych, przedstawienie wyników tylko, gdy różnice pomiędzy porównywanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną);
- heterogeniczność ocenianych punktów końcowych, związana poniekąd ze stosunkowo dużą liczbą dostępnych skal, służących ocenie efektu terapeutycznego u chorych ze spastycznością;
- zróżnicowane dawkowanie preparatów Botox;
- dowolność w odniesieniu do standardowej opieki, tj. w poszczególnych badaniach chorzy mogli kontynuować bądź nie dotychczasową farmakoterapię i/lub rehabilitację albo program terapeutyczny był narzucony przez protokół badania, co również w pewnym stopniu wpływa na zróżnicowanie populacji pomiędzy badaniami;
- brak bezpośredniego porównania z ██████████

*Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)*

- znaczna zmienność wyników pomiędzy oceną wykonaną w 4-6 tyg. a 12-16 tyg. od podania, co znacząco ogranicza wnioskowanie na temat skuteczności terapii, szczególnie w zakresie porównania pośredniego;
- brak możliwości przeprowadzenia szerszego porównania pośredniego z [redacted] główne ze względu na heterogeniczność porównywanych punktów końcowych (skal ocen);
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z [redacted], ze względu na różnorodność ocenianych punktów końcowych (skal ocen).”

**Komentarz analityków AOTM**

We wszystkich badaniach pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej przeprowadzono [redacted]. Z wyjątkiem badania [redacted] (interwencja badana [redacted]), w przypadku włączonych badań zastosowano [redacted]. W [redacted] włączonych badaniach ustalono [redacted], natomiast w jednym badaniu zastosowano [redacted] ( [redacted] ). Zdecydowana większość badań [redacted] została przeprowadzona [redacted], wyjątek stanowi badanie [redacted], w którym badano pacjentów [redacted]. Pośród włączonych do przeglądu badań, znajdowały się opracowania, w których [redacted]. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wnioskodawcy opisującą włączone badania [redacted].

**Tabela 18. Charakterystyka [redacted]**

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

## 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

## 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

**BOTOX VS PLACEBO – analiza wyników badań bezpośrednich**Napięcie mięśni – skala Ashworth (AS) lub zmodyfikowana skala Ashworth (MAS) – zginacze nadgarstka w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji

Wyniki metaanalizy odnoszące się do zmiany napięcia zginacza nadgarstka, opisanej za pomocą skali Ashworth (AS) lub zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS), wskazują na istotną statystycznie, większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC zarówno w 4.-6. jak i 12.-16. tygodniu obserwacji.

Rozpatrywane indywidualnie wyniki badań [redacted], stanowiących źródło danych do metaanalizy dla zmiany napięcia zginacza nadgarstka wyrażonej w AS w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji wykazały:

- w 4.-6. tygodniu obserwacji [redacted] istotną statystycznie większą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox w porównaniu z BSC,
- w 12.-16. tygodniu obserwacji ([redacted]) większą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox w porównaniu z BSC, która była istotna statystycznie jedynie w przypadku badania [redacted].

W przypadku metaanalizy dla zmiany napięcia zginacza nadgarstka w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji wyrażonej w MAS, źródło danych stanowiły badania [redacted]. Wyniki z tych badań rozpatrywane indywidualnie dowodzą:

- w 4.-6. tygodniu obserwacji istotnej statystycznie większej skuteczności terapii z zastosowaniem preparatu Botox w porównaniu z BSC w 3 badaniach ([redacted] oraz nieistotnej statystycznie większej skuteczności terapii z zastosowaniem preparatu Botox w porównaniu z BSC w jednym badaniu [redacted],
- w 12.-16. tygodniu obserwacji większej skuteczności terapii z zastosowaniem preparatu Botox w porównaniu z BSC we wszystkich włączonych badaniach, przy czym tylko w badaniu [redacted] wynik był istotny statystycznie.

Tabela 19. Botox - średnia zmiana napięcia mięśni zginaczy nadgarstka, skala Ashworth lub zmodyfikowana skala Ashworth - 4.-6. tydzień obserwacji \*

Badanie	Botox®			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Skala Ashworth – AS</b>								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]
<b>Zmodyfikowana skala Ashworth – MAS</b>								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie	Botox®			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Skala Ashworth – AS</b>								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 20. Botox - średnia zmiana napięcia mięśni zginaczy nadgarstka, skala Ashworth lub zmodyfikowana skala Ashworth – 12.-16. tydzień obserwacji\*

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Skala Ashworth – AS</b>								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Zmodyfikowana skala Ashworth – MAS</b>								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

**Napięcie mięśni – skala Ashworth (AS) i zmodyfikowana skala Ashworth (MAS) – mięsień dwugłowy w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji**

Wyniki metaanalizy odnoszące się do zmiany napięcia mięśnia dwugłowego, opisanej za pomocą skali Ashworth (AS) i zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS), wskazują na istotną statystycznie, większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC w 4.-

<sup>3</sup> wartość p podana w pracy [REDACTED] posłużyła do obliczenia SD średnich zmian, wartości odczytane z wykresu

<sup>4</sup> odczytane z wykresu, SD pochodzi z wyników uzyskanych w ocenie wykonanej [REDACTED]



6. tygodniu obserwacji. Wyniki metaanalizy wykonanej dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni wskazują na większą skuteczność preparatu Botox w porównaniu z BSC, niemniej ze względu na fakt, iż wyniki były nieistotne statystycznie odstąpiono od ich cytowania w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Rozpatrywane indywidualnie wyniki badań [redacted] stanowiących źródło danych do metaanalizy dla zmiany napięcia mięśnia dwugłowego wyrażonej w AS oraz MAS w 4.-6. tygodniu obserwacji, wykazały istotną statystycznie większą skuteczność preparatu Botox w porównaniu z BSC.

Tabela 21. Botox - średnia zmiana napięcia mięśnia dwugłowego, skala Ashworth i zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydzień obserwacji

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Skala Ashworth – AS</b>								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Zmodyfikowana skala Ashworth – MAS</b>								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]

Napięcie mięśni – skala Ashworth (AS) lub zmodyfikowana skala Ashworth (MAS) – zginacze palców w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji

Wyniki metaanalizy odnoszące się do zmiany napięcia zginaczy palców, opisaną za pomocą skali Ashworth (AS) i zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS), wskazują na istotną statystycznie, większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC zarówno w 4.-6. jak i 12.-16. tygodniu obserwacji.

Rozpatrywane indywidualnie wyniki badań [redacted] stanowiących źródło danych do metaanalizy dla zmiany napięcia zginaczy palców wyrażonej w AS i MAS w 4.-6. tygodniu obserwacji, wykazały większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC, przy czym jedynie wyniki badań [redacted] były istotne statystycznie. W przypadku wyników pojedynczych badań dla okresu obserwacji w 12.-16. tygodniu ([redacted]), wykazano istotną statystycznie większą skuteczność preparatu Botox w porównaniu z BSC, z wyjątkiem badania [redacted], w którym wykazano nieistotną statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC.

Tabela 22. Botox - średnia zmiana napięcia mięśni zginaczy palców, skala Ashworth lub zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydzień obserwacji\*

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Skala Ashworth – AS</b>								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Zmodyfikowana skala Ashworth – MAS</b>								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 23. Botox - średnia zmiana napięcia mięśni zginaczy palców, skala Ashworth lub zmodyfikowana skala Ashworth – 12.-16. tydzień obserwacji\*

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Skala Ashworth – AS</b>								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Zmodyfikowana skala Ashworth – MAS</b>								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

**Napięcie mięśni – skala Ashworth (AS) lub zmodyfikowana skala Ashworth (MAS) – zginacz i przywodziciel kciuka w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji**

Wyniki metaanalizy odnoszące się do zmiany napięcia zginacza i przywodziciela kciuka, opisanej za pomocą skali Ashworth (AS) i zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS), wskazują na istotną statystycznie, większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC w 12.-16. tygodniu obserwacji. Wyniki metaanalizy wykonanej dla 4.-6. tygodniowego okresu obserwacji wykazały większą skuteczność produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC, niemniej ze względu na fakt, iż wyniki były nieistotne statystycznie odstąpiono od ich cytowania w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Rozpatrywane indywidualnie wyniki badań [REDACTED] stanowiących źródło danych do metaanalizy dla zmiany napięcia zginaczy i przywodziciela kciuka wyrażonej w AS i MAS w 12.-16. tygodniu obserwacji, wykazały istotną statystycznie większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC, przy czym jedynie wyniki badania [REDACTED] były nieistotne statystycznie.

<sup>5</sup> SD średnich zmian pochodzi z badania [REDACTED]

Tabela 24. Botox - średnia zmiana napięcia zginacza i przywodziela kciuka, skala Ashworth lub zmodyfikowana skala Ashworth – 12.-16. tydzień obserwacji

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Skala Ashworth – AS</b>								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Zmodyfikowana skala Ashworth – MAS</b>								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

**Stopień niesprawności (DAS) w 4.-6. oraz w 12.-16. tygodniu po iniekcji**

Wyniki metaanalizy odnoszące się do oceny stopnia niesprawności, opisanego za pomocą DAS, wskazują na istotną statystycznie, większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji.

Rozpatrywane indywidualnie wyniki badań [REDACTED] stanowiących źródło danych do metaanalizy dla oceny stopnia niesprawności wg DAS w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji, wykazały istotną statystycznie większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC.

Dodatkowo w 6 tygodniu obserwacji w badaniu [REDACTED] wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC w odniesieniu do odsetka pacjentów z redukcją o  $\geq 1$  w ocenie stopnia niesprawności wg DAS.

Tabela 25. Botox - średnia zmiana w ocenie stopnia niesprawności (DAS) – 4.-6. tydzień obserwacji

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 26. Botox - odsetek pacjentów z redukcją o  $\geq 1$  w ocenie stopnia niesprawności – 6. tydzień obserwacji

Badanie	Botox		BSC		RR (95% CI)	wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 27. Botox - średnia zmiana w ocenie stopnia niesprawności (DAS) – 12.-16. tydzień obserwacji

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

**Całościowa ocena skuteczności terapii / osiągnięcia celu terapeutycznego wykonana przez chorego / opiekuna i lekarza (GAS) po 4.-6. oraz 12.-16. tygodniach**

Wyniki metaanalizy odnoszące się do całościowej oceny skuteczności terapii, opisaną za pomocą GAS, wskazują na istotną statystycznie, większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji, zarówno w ocenie pacjenta, jak i lekarza.

Rozpatrywane indywidualnie wyniki badań [REDACTED] stanowiących źródło danych do metaanalizy dla całościowej oceny skuteczności terapii wg GAS w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji, wykazały istotną statystycznie większą skuteczność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC. Wyjątek stanowi badanie [REDACTED] w przypadku którego w okresie obserwacji 12.-16. tygodni, wyniki wskazują na nieistotną statystycznie większą skuteczność preparatu Botox w porównaniu z BSC.

Dodatkowo w 6 tygodniu obserwacji w badaniu [REDACTED] wykazano istotną statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Botox w porównaniu z BSC w odniesieniu do odsetka pacjentów odsetek pacjentów z redukcją o  $\geq 2$  w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg lekarza.

Dodatkowo w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę wykazano na podstawie wyników z badania [REDACTED], że w grupie chorych, którzy otrzymywali preparat Botox całościowa ocena skuteczności klinicznej wykonana przez chorego w 4. tygodniu obserwacji wg CGI (ang. *Clinical Global Impression*, skala ogólnego wrażenia klinicznego), była nieistotnie statystycznie wyższa w porównaniu z tą w grupie chorych otrzymujących standardową opiekę. Wyniki obserwowane w 12. tygodniu obserwacji nieistotnie statystycznie przemawiały na korzyść produktu Botox.

W niniejszym opracowaniu Agencji postanowiono przedstawić jedynie wyniki w jednej skali dotyczącej całościowej oceny skuteczności, dla której wyniki przeprowadzonej metaanalizy zarówno w 4.-6. jak i 12. tygodniu obserwacji były istotne statystycznie, czyli w skali GAS (ang. *Global Assessment Scale*).

Tabela 28. Botox - średnia zmiana w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg chorego/opiekuna oraz lekarza po 4.-6. tygodniach obserwacji

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ocena wg chorego/opiekuna								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]
ocena wg lekarza								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 29. Botox - odsetek pacjentów z redukcją o  $\geq 2$  w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg lekarza – 6. tydzień obserwacji

Badanie	Botox		BSC		RR (95% CI)	wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 30. Botox - średnia zmiana w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg chorego/opiekuna oraz lekarza po 12.-16. tygodniach obserwacji

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ocena wg chorego/opiekuna								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]
ocena wg lekarza								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

**Zakres ruchu ROM (4.-6. tydzień obserwacji)- nadgarstek**

[REDACTED]

Dla okresu obserwacji w 12.-16. tygodniu wykonano metaanalizę, której wyniki dowodzą nieistotnej statystycznie wyższej poprawy w ocenie zakresu ruchu aktywnego nadgarstka w grupie chorych otrzymujących preparat Botox w porównaniu z BSC. Należy podkreślić, że w tym przypadku wyniki cząstkowe badań stanowiących źródło danych do przeprowadzenia ww. metaanalizy były nieistotne statystycznie i sprzeczne względem siebie (w badaniu [REDACTED] wykazano nieistotnie statystycznie niższą skuteczność terapii produktem odniesieniu do BSC, natomiast z wyników badania [REDACTED] wynika, że terapia z zastosowaniem produktu Botox jest nieistotnie statystycznie skuteczniejsza w odniesieniu do zwiększenia zakresu ruchu aktywnego AROM).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie wyniki istotne statystycznie dla 4.-6. tygodniowego okresu obserwacji pochodzące z badania [REDACTED].

Tabela 31. Botox - średnia zmiana w ocenie zakresu ruchu aktywnego (AROM) nadgarstka – 4.-6. tydzień obserwacji

Badanie	Botox			BSC			MD (95% CI)	wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		

**Jakość życia**

[Redacted content]

**Ocena wykonana po drugim podaniu leczenia – napięcie mięśni (MAS), zginacze nadgarstka, ocena wykonana w 18. tygodniu, 6 tygodni po drugiej turze podania preparatu Botox**

Wyniki badania [Redacted] wskazują, [Redacted]

[Redacted content]

Tabela 32. Botox – odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśni zginaczy nadgarstka o  $\geq 1$ , zmodyfikowana skala Ashworth – 6. tydzień po 2. podaniu (18-tygodniowa obserwacja)

	Botox		BSC		RR (95% CI)	wartość p	NNT (95% CI)
	N	n(%)	N	n(%)			

**PORÓWNIANIE POŚREDNIE**

W związku z brakiem badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących Botox i [Redacted] oraz Botox i [Redacted], w analizach przedstawionych przez wnioskodawcę przeprowadzono porównanie pośrednie w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Botox z [Redacted] [Redacted] oraz preparatu Botox [Redacted] (na potrzeby niniejszego opracowania przytoczono [Redacted] [Redacted] Jednocześnie w analizie wnioskodawcy zwrócono uwagę na następujące ograniczenia:

„- w odnalezionych badaniach klinicznych posługiwano się różnymi skalami służącymi do oceny skuteczności poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A,

- widoczny jest szeroki zakres dawek, jakie wg protokołów otrzymali chorzy w badaniach oceniających terapię preparatem Botox [redacted], a także zakres dawek w badaniach oceniających terapię preparatem [redacted]
- podkreślono nieporównywalność dawek preparatów toksyny botulinowej typu A,
- niejednorodność skal i sposobów pomiaru efektów terapii oraz różnorodność w zakresie podawanych dawek utrudniają przeprowadzenie porównania pośredniego w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych raportowanych w badaniach,
- niska liczebność populacji badanej oraz ograniczony zakres analizy porównawczej, wskazują na konieczność ostrożnej interpretacji wyników przeprowadzonego porównania pośredniego”.

### **PORÓWNANIE POŚREDNIE BOTOX [redacted]**

W ramach porównania pośredniego [redacted] uwzględniono następujące punkty końcowe: napięcie mięśnia dwugłowego ocenione w skali MAS/AS w 4.-6. i 12.-16. tygodniu obserwacji oraz zakres ruchu aktywnego AROM w 4.-6. tygodniu obserwacji.

Wyniki porównania [redacted] względem [redacted] dla punktu końcowego odnoszącego się do redukcji napięcia mięśni wg MAS/AS w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji.

Dodatkowo [redacted] w porównaniu z preparatem [redacted] w ocenie poprawy zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM w 4-6-tyg. obserwacji. Wnioskodawca podkreśla [redacted] że wyniki dotyczące zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM dla preparatu Botox pochodzą z jednego badania ([redacted]), w którym obserwacja objęła stosunkowo mało liczną grupę pacjentów ([redacted]), i w którym obserwowano znaczną fluktuację wyników oceny zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM w kolejnych pomiarach (np. w 8. tygodniu wyniki były całkowicie różne od tych obserwowanych w 4. tygodniu).

Brak odpowiedniej prezentacji danych (niemożliwość uzyskania średniej i odchylenia standardowego) uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie pozostałych punktów końcowych dostępnych w badaniach oceniających terapię preparatem Botox.

Tabela 33. Porównanie pośrednie skuteczności terapii preparatem Botox ze skutecznością terapii preparatem [redacted]

Punkt końcowy		Porównanie bezpośrednie (MD 95%CI)		Porównanie pośrednie (MD 95%CI)
		Botox vs BSC	[redacted] vs BSC	Botox [redacted]
Napięcie mięśni, MAS/AS, 4-6 tyg.	Mięsień dwugłowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zakres ruchu, AROM, 4-6 tyg.	Zakres ruchu aktywnego, AROM zginacze nadgarstka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Napięcie mięśni, MAS/AS, 12-16 tyg.	Mięsień dwugłowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**Botox vs BSC – ocena bezpieczeństwa wykonana po 12. tygodniach od podania Botox, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane oraz poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.**

Metaanaliza [redacted] wykazała, że [redacted] raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie pacjentów leczonych preparatem Botox w porównaniu do pacjentów otrzymujących BSC w 12-tygodniowym okresie obserwacji. Podobnie w odniesieniu do poważnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w okresie 12. tygodni, metaanaliza [redacted] wykazała, że [redacted] raportowano poważne zdarzenia niepożądane w grupie pacjentów leczonych preparatem Botox w porównaniu do pacjentów otrzymujących BSC w 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Analiza wyników badania [redacted], dostarcza informacji na temat [redacted] zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach w 12-tygodniowym okresie obserwacji. Doniesienia z tej publikacji świadczą o [redacted] wstępowaniu następujących zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych preparatem Botox w porównaniu z BSC:

[redacted]

Poniżej przedstawiono grupę zdarzeń niepożądanych, które [redacted] w grupie pacjentów leczonych preparatem Botox w porównaniu z BSC:

[redacted]

Tabela 34. Botox - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – 12-tygodniowa obserwacja

Badanie	Botox		BSC		RR (95% CI)	wartość p
	N	n(%)	N	n(%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 35. Botox - poważne zdarzenia niepożądane – 12-tygodniowa obserwacja

Badanie	Botox		BSC		RR (95% CI)	wartość p
	N	n(%)	N	n(%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]



Tabela 36. Botox - poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach – 12-tygodniowa obserwacja (badanie Brasher 2012)

	Botox		BSC		RR (95% CI)	wartość p
	N	n(%)	N	n(%)		

**Botox – bezpieczeństwo terapii, porównanie pośrednie**

W metaanalizie, której przedmiotem była ocena bezpieczeństwa terapii dla porównania preparatu Botox w preparatem uwzględniono następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem, ból ramienia oraz infekcje w 12.-24. tygodniu obserwacji. Analiza wyników porównania dostarcza dowodów na występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie pacjentów leczonych preparatem Botox z porównaniu z , natomiast w odniesieniu do bólu ramienia oraz infekcji zdarzenia te obserwowano w grupie pacjentów leczonych

Tabela 37. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii preparatem Botox z bezpieczeństwem terapii preparatem

punkt końcowy	porównanie bezpośrednie (RR 95% CI)		porównanie pośrednie (RR 95% CI)
	Botox vs BSC	vs BSC	Botox vs
zdarzenie niepożądane ogółem, 12-24 tydzień			
ból ramienia, 12-24 tydzień			
infekcje, 12-24 tydzień			

**3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Botox (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL – 8 lipca 2013) do najczęściej występujących działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych z powodu ogniskowej spastyczności dłoni i nadgarstka po udarze należą:

*bardzo często (>1/10)* - nie wyszczególniono

*często (>1/100, <1/10)* - wzmożone napięcie, wybroczyny, plamica, ból kończyny i osłabienie mięśni, krwawienie i podrażnienie w miejscu podania.

Źródło: ChPL Botox

W przedstawionej przez wnioskodawcę rozszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa preparatu Botox. Informacje uzyskano na drodze przeszukiwania stron internetowych URPL, EMA oraz FDA. W procesie przygotowywania analizy weryfikacyjnej Agencji przeprowadzono kontrolne przeszukiwanie ww. serwisów internetowych. Nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, które zastałyby pomięte w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę. Nie zidentyfikowano również dodatkowych istotnych informacji

dotyczących bezpieczeństwa preparatu Botox, które mogły być opublikowane po dacie złożenia wniosku (data przeszukiwania: 11.04.2014 r.). Działania niepożądane wyszczególnione w komunikatach zamieszczonych poniżej nie różnią się od tych wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Botox (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL 08.07.2013 r.). Najważniejsze dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Botox:

- **Europejska Agencja ds. Leków (EMA)** – brak doniesień
- **Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA):**
  - dane z systemu służącego do raportowania zdarzeń niepożądanych (AERS, ang. *Adverse Event Reporting System*) dotyczące produktu leczniczego Botox (100-700 j.) lub Myobloc: trudności z utrzymaniem głowy w prawidłowej pozycji, trudności z przełykaniem, opadanie powiek, zaburzenia systemowe w miejscach oddalonych od miejsca podania preparatu, takie jak osłabienie czy drętwienie kończyn dolnych oraz poważne zaburzenia, w tym hospitalizacje (bez konieczności wspomaganie oddychania czy intubacji); brak przypadków zgonu,
  - dane z raportu FDA dotyczącego bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Botox, Myobloc) – wskazania objęte rejestracją FDA czyli nieobejmujące spastyczności poudarowej kończyny górnej i dłoni: większość zdarzeń zarejestrowanych wśród dorosłych dotyczy rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej poza miejsce podania, co w niektórych przypadkach prowadziło do hospitalizacji, w tym do ciężkich zdarzeń wymagających umieszczenia zgłębnika żołądkowego czy zastosowania wentylacji mechanicznej; mimo że zarejestrowano przypadki zgonów wśród chorych, którzy otrzymali toksynę botulinową, nie jest możliwe powiązanie tych zdarzeń z podaniem toksyny botulinowej, ze względu na to, że chorzy ci cierpieli również na różnego rodzaju powikłania chorób współistniejących,
  - informacje FDA skierowane do osób wykonujących zawody medyczne:
    - toksyna botulinowa może rozprzestrzenić się poza miejsce podania i prowadzić do powstania objawów charakterystycznych dla botulizmu; zdarzenia, takie jak niespodziewana utrata siły albo osłabienie mięśni, chrypa, problemy z mówieniem bądź wyraźnym wypowiedaniem słów, nietrzymanie moczu, trudności z oddychaniem, połykaniem, zaburzenia wzroku (podwójny albo rozmyty obraz), opadanie powiek mogą wystąpić po podaniu preparatu;
    - zaburzenia połykania i oddychania mogą zagrażać życiu; są doniesienia o zgonach spowodowanych rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej poza miejsce podania;
    - najbardziej zagrożone wystąpieniem powyższych symptomów są dzieci leczone z powodu spastyczności, ale mogą one również wystąpić u osób dorosłych;
    - poważne symptomy występowały po podaniu dawek porównywalnych z tymi, jakie stosuje się w terapii dystonii szyjnej, a także niższych dawek;
    - poważne zdarzenia nie występowały w przypadku zastosowania preparatów Botox w terapii kurczu powiek, zeza czy korektach dermatologicznych w zarejestrowanych dawkach;
- **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)**
  - „Firma Allergan wystosowała do kanadyjskich lekarzy komunikat na temat potencjalnych powikłań, jakie mogą towarzyszyć podaniu w iniekcji toksyny botulinowej A. Monografia produktu Botox zawiera opis potencjalnych objawów niepożądanych związanych z leczeniem. Część z nich może prowadzić do zgonu chorego. Opisano m.in. trudności w połykaniu, osłabienie mięśni, zachyłkowe zapalenie płuc, zaburzenia oddychania, zaburzenia mowy. Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni zalecić pacjentom i ich opiekunom niezwłoczne zwrócenie się o pomoc do lekarza, gdy pojawią się trudności w połykaniu, oddychaniu lub mówieniu. Preparaty Botox i Botox Cosmetic należy podawać tylko w zalecanych dawkach i z rekomendowaną częstością. Powinni je podawać lekarze o odpowiednich kwalifikacjach. Z wyjątkową ostrożnością należy odnosić się do pacjentów z już

istniejącymi chorobami neurologicznymi, trudnościami w połykaniu. Na podstawie: Reactions z 24 stycznia 2009, No 1236, 2”

- „Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) ogłosiła doniesienie o ocenie bezpieczeństwa stosowania toksyn botulinowych. Można zaobserwować związek między lekiem a pojawiającymi się zaburzeniami oddechowymi i przypadkami śmierci pacjentów. Działania niepożądane wystąpiły głównie u dzieci z porażeniem mózgowym typu spastycznego, w większości poniżej 12 r.ż. Toksyny botulinowe są zarejestrowane w USA powyżej tego przedziału wiekowego. FDA zwraca uwagę na fakt, że działania niepożądane mogą pojawić się zarówno w ciągu pierwszej doby, jak i dopiero po kilku tygodniach od zastosowania produktu. Agencja zaleca poinformowanie pacjentów o możliwości wystąpienia objawów, takich jak: trudności z przełykaniem, mówieniem, zmniejszona siła mięśniowa oraz problemy z oddychaniem, które niezwłocznie należy skonsultować z lekarzem. Doniesienie podkreśla, że przypadki śmiertelne miały miejsce jedynie wśród dzieci, natomiast nie odnotowano zgonów wśród dorosłych. W trakcie oceny jest związek między dawkowaniem a występowaniem działań niepożądanych. Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 2, 2008 r.”

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 38. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/Region	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><b>Ward 2005</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Allergan Ltd, nie zadeklarowano konfliktu interesów</p>	Wielka Brytania	<p>3 opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jedynie terapia doustna (triheksyfenidyl, baklofen, tizanidyna)</li> <li>- jedynie terapia toksyną botulinową typu A</li> <li>- druga linia leczenia toksyną botulinową typu A po niepowodzeniu leczenia preparatami doustnymi</li> </ul> <p>We wszystkich przypadkach przyjęto, że leczenie obejmowało również fizjoterapię.</p> <p>Jako II i III linię leczenia włączono również postępowanie operacyjne .</p>	<p>Analiza efektywności kosztów (punkty końcowe modelu obejmowały: procentowy udział miesiący ze skutecznym leczeniem, koszt miesiąca skutecznej terapii, całkowite koszty dla Brytyjskiego płatnika publicznego (NHS ang. <i>National Health Service</i>)</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego (NHS, ang. <i>National Health Service</i>)</p> <p>Źródło danych o skuteczności: metoda delficka (14 lekarzy i 1 fizjoterapeuta)</p>	<p>Oszacowany koszt skutecznego leczenia preparatem Botox wyniósł 942 GBP (921-965 GBP) i był niższy niż koszt standardowego postępowania przy użyciu doustnych leków, który w przeliczeniu na miesiąc skutecznej terapii wyniósł 1697 GBP (1459-2061 GBP).</p> <p>Oszacowane całkowite koszty dla NHS wynoszą ok. 16 mln GBP (ok. 15-16,5 mln BGP) dla terapii toksyną botulinową typu A w pierwszej linii leczenia w porównaniu z ok. 13,6 mln GBP (ok. 11,3-15,4 mln GBP) dla leczenia doustnego.</p> <p>W analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę podkreślono, że ze względu na metodykę tego badania, wyniki ilorazu kosztów i efektów oszacowane w tym opracowaniu mają stosunkowo niską wiarygodność.</p>
<p><b>Doan 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Allergan</p>	Szkocja	toksyna botulinowa typu A w porównaniu z opieką standardową definiowaną jako rutynowa fizjoterapia oraz terapia zajęciowa bez leczenia farmakologicznego	<p>Analiza użyteczności kosztów.</p> <p>Perspektywy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- płatnik publiczny (NHS ang. <i>National Health Service</i>)</li> <li>- perspektywa społeczna</li> </ul> <p>Źródła danych o skuteczności: 2 badania kliniczne III fazy przeprowadzone w USA (<i>Brashear 2002, Gordon 2004</i>)</p>	<p>Oszacowany w tym badaniu przyrost QALY wyniósł 0,107.</p> <p>Dla perspektywy płatnika publicznego 5-letnie inkrementalne koszty leczenia oszacowano w zależności od zakładanych zużytych zasobów na 1099 GBP-2903 GBP.</p> <p>Przy przyjęciu perspektywy łącznej – płatnika publicznego i społecznej, oszacowane oszczędności w 5-letnim horyzoncie analizy wyniosły 1899 GBP.</p> <p>Uwzględniając próg efektywności kosztów na poziomie 30 000 GBP, analiza wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego terapia toksyną botulinową jest leczeniem efektywnym kosztowo – ICER w zależności od założeń dotyczących zużycia zasobów wahał się od 10 271 GBP/QALY do 27 134 GBP/QALY.</p> <p>Uwzględniając dodatkowo koszty z perspektywy społecznej, terapia toksyną botulinową jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą od standardowej opieki.</p>

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania analiz ekonomicznych, do analizy dołączonej do wniosku refundacyjnego włączono 2 publikacje: *Ward 2005* oraz *Doan 2013* (oba

badania finansowane przez firmę Allergan). W wyniku wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez Agencję nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, które zostałyby bezzasadnie pominięte.

Podstawowym założeniem włączonych analiz ekonomicznych była ocena efektywności kosztowej leczenia toksyną botulinową typu A w porównaniu z doustnym leczeniem farmakologicznym (Ward 2005) lub z opieką standardową definiowaną jako rutynowa fizykoterapia oraz terapia zajęciowa bez leczenia farmakologicznego (Doan 2013). Analizy wykonano z perspektywy płatnika publicznego, który określono jako NHS dla Wielkiej Brytanii lub Szkocji (Ward 2005 oraz Doan 2013). W badaniu Doan 2013 dodatkowo wykonano analizę z perspektywy społecznej (koszty związane z opieką nieformalną).

W badaniu Ward 2005 oszacowany koszt skutecznego leczenia preparatem Botox wyniósł 942 GBP (921-965 GBP) i był niższy niż koszt standardowego postępowania przy użyciu doustnych leków, który w przeliczeniu na skuteczny miesiąc terapii wyniósł 1697 GBP (1459-2061 GBP).

Na podstawie wyników z badania Doan 2013 wykazano przyrost QALY na poziomie 0,107. Uwzględniając próg efektywności kosztów na poziomie 30 000 GBP, analiza wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego terapia toksyną botulinową jest leczeniem efektywnym kosztowo – ICER w zależności od założeń dotyczących zużycia zasobów wahał się od 10 271 GBP/QALY do 27 134 GBP/QALY. Uwzględniając dodatkowo koszty z perspektywy społecznej, terapia toksyną botulinową jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą od standardowej opieki.

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Botox (toksyna botulinowa typu A) [redacted] [redacted] w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w ramach proponowanego programu lekowego.

### Technika analityczna

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej zastosowano [redacted]

[redacted] przedstawiono dla każdej z grup mięśni oddzielnie oraz wspólnie dla wszystkich grup mięśni obstrzykiwanych w projekcie programu lekowego dla preparatu Botox. Analiza [redacted] dotyczy jedynie całkowitej dawki [redacted].

### Porównywane interwencje

W przedstawionej analizie [redacted] ocenie podlegały koszty [redacted] [redacted]. W analizie ekonomicznej załączonej do wniosku refundacyjnego [redacted]

**Perspektywa**

W obliczeniach przyjęto jedynie perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Brak perspektywy pacjenta uzasadniono brakiem współpłacenia w proponowanej kategorii dostępności refundacyjnej – program lekowy.

**Horyzont czasowy**

Przyjęto 12-tygodniowy horyzont czasowy równy pojedynczemu podaniu toksyny botulinowej typu A. Horyzont odpowiada czasowi obserwacji w większości badań klinicznych.

**Dyskontowanie**

W związku z przyjętym 12-tygodniowym horyzontem czasowym, nie dyskontowano ani kosztów, ani efektów zdrowotnych.

**Koszty**

W przedstawionej analizie ekonomicznej uwzględniono koszty leków, które będą rozliczane w programie lekowym dla spastyczności poudarowej kończyny górnej. W analizie minimalizacji kosztów nie uwzględniono kosztów podania leczenia oraz monitorowania leczenia ponieważ w związku z definicją będą takie same dla wszystkich analizowanych leków. Koszty te uwzględniono w analizie ilorazu kosztu i efektu.

**do analizy minimalizacji kosztów**

pokazano dla każdej z grup mięśni oddzielnie oraz wspólnie dla wszystkich grup mięśniowych uwzględnionych w projekcie programu lekowego dla preparatu Botox. nie uwzględniono kosztów podania leczenia oraz monitorowania leczenia ponieważ w związku z definicją będą takie same dla wszystkich analizowanych leków. W związku z tym, że preparat , w celu wierniejszego odzwierciedlenia rzeczywistości, wyniki przedstawiono jako

Tabela 39. Kluczowe parametry

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

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

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

[REDACTED]

**Założenia do [REDACTED]**

Obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym Excel. Ze względu na założoną przez wnioskodawcę porównywalną skuteczność ocenianych technologii przyjęto, że efekt wyrażony przez QALY będzie taki sam dla wszystkich [REDACTED]. W związku z powyższym dla przyjętych założeń [REDACTED] jest zależny jedynie od kosztów terapii. [REDACTED]

Tabela 40. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

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



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

**Analiza wrażliwości**

Wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości [REDACTED] oraz [REDACTED]. Według wnioskodawcy [REDACTED]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

„Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy brak wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie przeciętnych dawek toksyn botulinowych stosowanych w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Należy podkreślić, że prezentowane ograniczenie starano się uwzględnić w analizie scenariuszowej.”

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	<p>W przedstawionej analizie ekonomicznej komparatory stanowiły [redacted]</p> <p>W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie dokonano porównania z terapią standardową obejmującą rehabilitację, które stanowiły aktualną na dzień złożenia wniosku praktykę kliniczną finansowaną ze środków publicznych.</p>
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK/?	[redacted]
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	<p>W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej nie przedstawiono kosztów z perspektywy pacjenta, ze względu na fakt, iż dla refundacji w ramach programu lekowego, koszty dla pacjenta są zerowe.</p> <p>Wydaje się, że problem zdrowotny będący przedmiotem wniosku wymagałby również przedstawienia kosztów z perspektywy społecznej. Niemniej wnioskodawca spełnił wymagania ustawowe względem przyjętej w analizie perspektywy.</p>
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	[redacted]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	<p>Przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy odpowiada okresowi obserwacji w badaniach klinicznych.</p> <p>Maksymalny czas trwania leczenia w proponowanym programie lekowym dla preparatu Botox [redacted]</p>

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	brak

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

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

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy



### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

#### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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

Wnioskodawca przedstawił jednak odpowiednie oszacowania w ramach [redacted]. Mając na uwadze, [redacted]

Wyniki [redacted] dla porównania Botox vs [redacted] oraz Botox vs [redacted] kosztów w scenariuszu podstawowym [redacted] z perspektywy NFZ z uwzględnieniem 12-tygodniowego horyzontu czasowego przedstawiono w tabeli poniżej.

[redacted]	[redacted]			[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted] w scenariuszu podstawowym dla [redacted] z perspektywy NFZ z uwzględnieniem 12-tygodniowego horyzontu czasowego przedstawiono w tabeli poniżej.

[redacted]	[redacted]			[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[redacted]	[redacted]			[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted];

Mając na uwadze fakt, iż w przypadku finansowania leczenia w ramach programu lekowego pacjent nie ponosi żadnych kosztów, wnioskodawca odstąpił od przedstawienia wyników analizy minimalizacji kosztów z perspektywy pacjenta i perspektywy wspólnej NFZ + pacjent.

[redacted]

[redacted]

**Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla porównania Botox vs [redacted] oraz Botox vs [redacted]**

Tabela 44. Iloraz efektu i kosztu – scenariusz podstawowy [redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

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

[Redacted]		
[Redacted]		

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę, dla [redacted] stosowanych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, iloraz kosztu i efektu dla [redacted]

**4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**

W powyższym rozdziale (4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy) przedstawiono kalkulacje wnioskodawcy dotyczące ceny progowej produktu leczniczego Botox w odniesieniu do [redacted]. W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi, wyznaczono także urzędową cenę zbytu skalkulowaną tak, aby iloraz kosztu i efektu produktu Botox był [redacted] z ilorazem kosztu i efektu [redacted].

**4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**

W załączonej przez wnioskodawcę [redacted] wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości i opracowano scenariusz minimalny dla [redacted] w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej oraz scenariusz maksymalny [redacted] w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

[redacted]. Szczegółowe dane opisano w założeniach [redacted].

**[redacted] kosztów w scenariuszu minimalnym dla porównania Botox vs [redacted] oraz Botox vs [redacted]**

Tabela 45. Wyniki w scenariuszu minimalnym [redacted] perspektywa NFZ, 12-tygodniowy horyzont czasowy


**Wyniki [redacted] w scenariuszu maksymalnym dla porównania Botox vs [redacted] oraz Botox vs [redacted]**

Tabela 46. Wyniki w scenariuszu maksymalnym [redacted], perspektywa NFZ, 12-tygodniowy horyzont czasowy



W załączonej przez wnioskodawcę [redacted] wykonano analizę wrażliwości i opracowano scenariusz minimalny [redacted] oraz scenariusz maksymalny dla [redacted]

Szczegółowe dane opisano w założeniach do analizy minimalizacji kosztów.

**Wyniki analizy [redacted] dla porównania Botox vs [redacted] oraz Botox vs [redacted] w scenariuszu minimalnym oraz maksymalnym**

Tabela 47. [redacted] – analiza wrażliwości

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.



## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z zastosowaniem preparatu Botox (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69)”.

#### Populacja

##### Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Szacunki populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana ograniczono do wskazania „ogniskowe przykurcze (spastyczność) nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze”, nie uwzględniając tym samym pozostałych wskazań zarejestrowanych dla preparatu Botox. Ze względu na brak lokalnych danych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na spastyczność nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze, szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana została przeprowadzona w oparciu o dane epidemiologiczne z piśmiennictwa dotyczącego rozpowszechnienia udarów w Polsce (dane GUS z 2009 roku, dane WHO z 2004 roku) oraz danych z publikacji zagranicznych dotyczących częstości występowania spastyczności kończyny górnej (nie zidentyfikowano danych dla populacji Polski).

##### Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

Spośród wielu kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego dla produktu leczniczego Botox, w oszacowaniu populacji docelowej uwzględniono [REDAKTOWANE], które zostały uznane za najważniejsze:

[REDAKTOWANE]

##### Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Szacunki populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ograniczono do wskazania „ogniskowe przykurcze (spastyczność) nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze”, nie uwzględniając tym samym pozostałych wskazań zarejestrowanych dla preparatu Botox. [REDAKTOWANE]

##### Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Ponieważ w analizie przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci w programie lekowym będą leczeni preparatem Botox, roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją jest tożsama z liczebnością populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

### Perspektywa

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

### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (104 tygodnie).

### Kluczowe założenia

Zgodnie z opisem zamieszczonym przez wnioskodawcę: „Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej – 1055.2, toksyny botulinowe - 2, w której jest jedyną refundowaną substancją w ramach programów lekowych: B.28 „Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.5, G 24.4, G 51.3, G 24.8, G 24.4)” i B.30 „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G 80)”. Wprowadzenie refundacji w nowym wskazaniu nie wiąże się z koniecznością stworzenia oddzielnej grupy limitowej, a jedynie rozszerzenia zakresu wskazań refundacyjnych.”

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

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z rehabilitacją populacji ze spastycznością kończyny górnej, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją preparatu Botox.

Analizę scenariuszową przygotowano w oparciu o założenia: liczebności leczonej populacji, dawkowania preparatu Botox oraz kosztów podania leczenia.

Tabela 48. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Koszty

Koszty refundacji w analizie wnioskodawcy ograniczono do kosztów preparatu Botox. Zgodnie z argumentacją wnioskodawcy w chwili składania wniosku refundacyjnego żaden z dostępnych preparatów toksyny botulinowej typu A nie był refundowany ze środków publicznych w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, [redacted] ) byłoby tylko spekulacją i wykraczałoby poza ramy przedstawionego raportu. Przyjęcie założenia, że Botox jest jedynym preparatem refundowanym w ramach programu lekowego, zostało uznane przez wnioskodawcę w [redacted] za założenie mało prawdopodobne, niemniej pokazujące maksymalne koszty refundacji wnioskowanej technologii.

[redacted]

[redacted]

W analizie uwzględniono następujące koszty, które związane są z realizacją wnioskowanego programu lekowego:

- **zakup leków (uwzględniono tylko preparat Botox)**
  - koszt refundacji preparatu Botox
  - uwzględniono
  - przyjęto konserwatywne założenie dotyczące dawkowania preparatu Botox i ze względu na brak danych pozwalających na realne oszacowanie wielkości każdorazowej dawki, założono, że w ramach leczenia obstrzykiwane są wszystkie grupy mięśni w obrębie kończyny górnej, które zostały ujęte w proponowanym projekcie programu lekowego
  - w analizie scenariuszowej przyjęto założenie, że pacjenci otrzymują minimalną, średnią lub maksymalną zdefiniowaną dawkę leku
  - zgodnie z projektem programu lekowego przyjęto założenie,

Tabela 49.



- **podanie leków**
  - koszt podania leczenia szacowano w oparciu o założenie, że w warunkach ambulatoryjnych lub alternatywnie, w scenariuszu maksymalnym, przyjęto założenie, że podawane są w warunkach szpitalnych (szczegóły uwzględnionych parametrów, ich wartości oraz źródła pozyskania przedstawiono w tabeli poniżej)

Tabela 50. Koszt jednostkowe związane z podaniem leków – analiza wpływu na budżet, Botox

- **monitorowanie leczenia w programie lekowym**
  - koszty monitorowania leczenia we wnioskowanym programie lekowym oparto na wycenie procedury NFZ dla obowiązujących na dzień złożenia wniosku programów lekowych, w których stosowane są toksyny botulinowe typu A w leczeniu spastyczności,

Tabela 51. Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym

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

- **aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku**

W analizie wnioskodawcy wyniki uzyskano mnożąc szacowaną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku przez sumę iloczynu średniego czasu pobytu na oddziale rehabilitacji neurologicznej (dane NFZ z 2012 roku),

<sup>8</sup> Ze względu na charakter rehabilitacji (rehabilitacja spastyczności kończyny górnej), za podstawę obliczeń przyjęto konserwatywnie wycenę najtańszego świadczenia rehabilitacji neurologicznej, tj. RNP01 (5.11.02.9100011; Rehabilitacja neurologiczna przewlekła) wycenionego na 100 pkt., co dla wyceny punktu na poziomie

<sup>9</sup> Procedura 5.11.00.0000001 (porada lekarska rehabilitacyjna) wyceniona na 26 pkt., co dla wyceny punktu

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

„Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy brak wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie liczebności docelowej populacji oraz przeciętnej dawki preparatu Botox stosowanej w tej populacji. Należy podkreślić, że prezentowane ograniczenia starano się uwzględnić w analizie scenariuszowej.”

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK/?	Horyzont czasowy analizy wynosi 2 lata, stabilizacja w analizowanym rynku w tym okresie jest możliwa, niemniej w analizie wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazano tego
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK/?	Założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i poziom ich finansowania były aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Wnioskodawca w
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE DOTYCZY	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

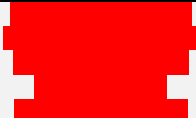
Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	Komentarz
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	ok. 62.000-146.000	pacjenci dorośli po udarze ze spastycznością nadgarstka i dłoni
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>		oszacowano na podstawie liczebności populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana skorygowanej o kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (scenariusz istniejący)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy)		oszacowano na podstawie liczebności populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana skorygowanej o kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego

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

Poniższa tabela podaje oszacowania ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę AOTM o przedstawienie populacji osób z ocenianym wskazaniem w Polsce.

Tabela 54. Oszacowanie populacji na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba / odsetek osób, u których produkt leczniczy Botox byłby stosowany po objęciu refundacją
<b>Wszystkie wskazania (ICD-10: I61; I63; I69)</b>			
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książopolska-Oriowska (KK – rehabilitacja medyczna)	570.000-630.000 (bez danych dla ICD-10: I69)	57.000-63.000 (bez danych dla ICD-10: I69)	11.400-12.600 (bez danych dla ICD-10: I69)
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (KK – neurologia)	<i>nie określono w nadstanej opinii eksperckiej</i>	<i>nie określono w nadstanej opinii eksperckiej</i>	<i>nie określono w nadstanej opinii eksperckiej</i>
Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński (KK – fizjoterapia)	„ok. 70.00 nowych pacjentów po udarze. Wydaje się, że ok. 10% z nich może mieć zastosowaną botulinę w postępowaniu usprawniającym” (Komentarz AOTM: 7.000)		
Dr hab. n. med. Piotr Majcher (KW – rehabilitacja medyczna) woj. lubelskie	570.000-630.000 (bez danych dla ICD-10: I69)	57.000-63.000 (bez danych dla ICD-10: I69)	11.400-12.600 (bez danych dla ICD-10: I69)
	<i>nie określono w nadstanej opinii eksperckiej</i>	do obliczeń założono 60.000 udarów rocznie	2.000-2.500





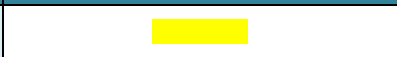
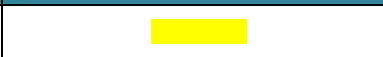
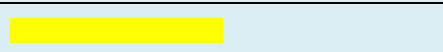
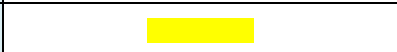
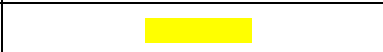
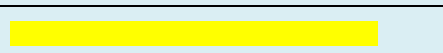
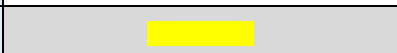
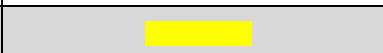
Legenda: KK (Konsultant Krajowy), KW (Konsultant Wojewódzki)

W procesie opracowywania analizy weryfikacyjnej Agencji nie stwierdzono błędów w założeniach dotyczących oszacowania populacji. Oszacowane liczby pacjentów, przedstawione na prośbę AOTM przez ekspertów klinicznych

Przedstawione poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparte na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

### Scenariusz obecny

Tabela 55. 

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



**Koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia – scenariusze najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny**

Tabela 56. Koszty leczenia – scenariusze najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny



5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Brak.



6.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

**Opinie ekspertów klinicznych do programu lekowego: „Leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61, I63, I69)”**

❖ **Prof. nadzw. dr hab. n. med. Krystyna Książopolska-Orłowska - Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej**

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

*Kompleksowe leczenie tj. „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, jest świadczeniem zdrowotnym, które będąc finansowane ze środków publicznych w pełni pozwoli na osiągnięcie zamierzonych efektów leczenia. Podanie toksyny botulinowej typu A w powiązaniu z rehabilitacją medyczną, pozwoli poprawić funkcję spastycznej kończyny górnej po udarze mózgu oraz poprawić jakość życia pacjenta. Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69) nie zagwarantuje oczekiwanej efektywności leczenia z uwagi na brak sprecyzowanych wytycznych dotyczących warunków realizacji świadczenia, określenia kwalifikacji personelu realizującego świadczenia, miejsca jego realizacji oraz niezbędnego wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną, a także pełnego określenia warunków, które musi spełniać pacjent, aby być zakwalifikowanym do programu.*

b) *Realizacja świadczenia z perspektywy pacjenta*

*„Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, którego realizacja wymagać będzie dodatkowo zastosowania toksyny botulinowej jest znacznie skuteczniejsza z perspektywy oczekiwanych efektów. Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny*

górną po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A nie zagwarantuje pełnego bezpieczeństwa z uwagi na formę realizacji opisanego terapeutycznego programu lekowego. Bazuje on na kontakcie z pacjentem ograniczonym do wizyty związanej z podaniem leku i wizyty kontrolnej, bez możliwości monitorowania całego procesu leczenia. Ten ograniczony kontakt ogranicza bezpieczeństwo leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu jak również ma wpływ na skuteczność terapii.

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

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

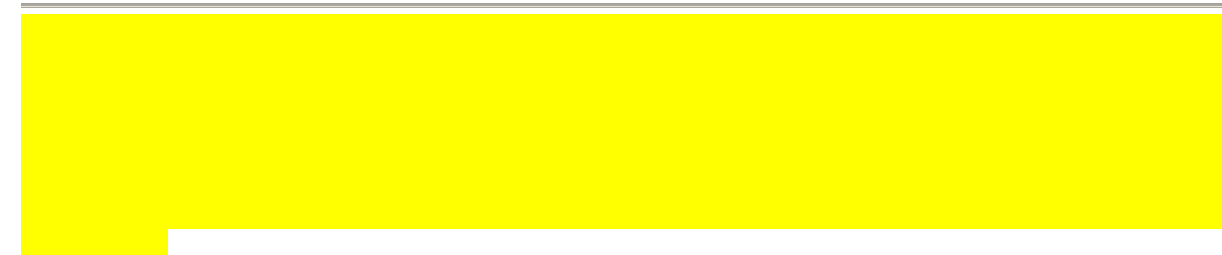
❖ **Dr hab. n. med. Prof. nadzw. Zbigniew Śliwiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie fizjoterapii**

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

Źródło: Korespondencja z ekspertami

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę









## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

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

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 58. Rekomendacje kliniczne – toksyna botulinowa typu A we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</b> <b>Niemcy</b> <b>2012 rok</b>	Leczenie zespołu spastycznego	Przegląd systematyczny badań	<p>Toksyna botulinowa typu A jest nie tylko skuteczna w leczeniu ogniskowej oraz segmentowej spastyczności kończyny górnej lecz również okazała się skuteczna w leczeniu spastyczności kończyn dolnych.</p> <p>Liczne badania kontrolowane i 2 metaanalizy wskazują na skuteczną redukcję spastyczności i poprawę mobilności stawów dzięki zastosowaniu toksyny botulinowej typu A - domięśniowe wstrzyknięcia pojedyncze i wielokrotne (Dysport, Botox, Xeomin) w kończyny górne dotknięte wzmożonym napięciem w przewlekłej fazie po udarze.</p> <p>U niektórych pacjentów dzięki zastosowaniu toksyny botulinowej typu A można uzyskać poprawę funkcji aktywnych. W tym celu dla lepszego efektu zaleca się aktywny trening jak również stymulację elektryczną.</p>
<b>Isle of Man Government</b> <b>Wyspy Man</b> <b>(Wielka Brytania)</b>	Wskazania do zastosowania toksyny botulinowej	Stanowisko Departamentu ds. Zdrowia	<p>Ministerstwo Zdrowia uważa, że wskazanie stosowania toksyny botulinowej jako opcji leczenia dla wymienionych warunków ma niski priorytet:</p> <p>Uzgodniono następujące wskazania: (...) zastosowanie toksyny botulinowej w skojarzeniu z fizjoterapią w leczeniu spastyczności po udarze; (...) leczenie ogniskowej</p>

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
2012 rok*			<p>spastyczności kończyn górnych</p> <p>Zawiadomienie MHRA: w lipcu 2007 r., MHRA wydał alert bezpieczeństwa dla lekarzy w Wielkiej Brytanii o poważnych działaniach niepożądanych związanych z rozległym rozprzestrzenianiem się produktów toksyny botulinowej. Uwzględnione działania niepożądane: osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i bardzo rzadkie przypadki działań niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym. Uznano, że u pacjentów z chorobami neurologicznymi lub trudnościami w połykaniu obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia powyższych działań niepożądanych. W związku z tym powinni oni być traktowani ze szczególną uwagą.</p> <p>MHRA wydała następujące zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- produkty toksyny botulinowej powinny być podawane wyłącznie przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem</li> <li>- pacjenci lub opiekunowie powinni zostać poinformowani o ryzyku rozprzestrzeniania się toksyn oraz o konieczności wezwania pogotowia w przypadku pojawienia się zaburzenia mowy lub oddychania</li> <li>- należy przestrzegać zalecanych technik oraz wytycznych dotyczących podania</li> <li>- stwierdzono, że w aktualnie zatwierdzonych wskazaniach, stosunek korzyści do ryzyka jest akceptowalny. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji ze względu na rozprzestrzenianie się toksyny istotne jest, aby dawki oraz środki ostrożności były ściśle przestrzegane, jak określono w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego produktu leczniczego.</li> </ul>
<p><b>Grupa Ekspertów</b></p> <p><b>Europa</b></p> <p><b>2009 rok</b></p> <p><i>Opracowane przy współpracy z firmą Allergan</i></p>	<p>Konsensus w sprawie stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych</p>	<p>Konsensus grupy ekspertów w oparciu o dowody naukowe</p>	<p>Dowody z 20 badań RCT i 2 metaanaliz wskazują na znaczącą redukcję spastyczności i poprawienie funkcji pasywnych po terapii toksyną botulinową. Uznano, że toksyna botulinowa mogłaby przyczynić się do poprawy funkcjonowania. Brak oficjalnych badań dotyczących efektywności kosztowej toksyny botulinowej typu A. Leczenie toksyną botulinową jest częścią zintegrowanego programu, więc nie powinna być ona podawana w monoterapii.</p> <p>Do momentu wydania dokumentu udowodniono skuteczność w leczeniu spastyczności u dorosłych dla dwóch postaci toksyny botulinowej typu A – Botox i Dysport.</p> <p>Metaanaliza wykonana na podstawie 37 badań potwierdziła dobry profil bezpieczeństwa preparatu Botox. Wykazano różnice w profilach bezpieczeństwa różnych preparatów toksyny botulinowej typu A. Ich dawkowanie nie jest tożsame.</p> <p>Wykazano utrzymujące się działanie toksyny botulinowej typu A przez 52 tygodnie (podanie wielokrotne).</p>
<p><b>Royal Collage of Physicians</b></p> <p><b>Wielka Brytania</b></p> <p><b>2009 rok</b></p> <p><i>Ekspersi deklarują konflikt interesów (m.in. dotyczący współpracy z firmami Ipsen i Allergan)</i></p>	<p>Leczenie spastyczności u dorosłych z zastosowaniem toksyny botulinowej</p>	<p>Konsensus grupy ekspertów w oparciu o dowody naukowe</p>	<p>Toksyna botulinowa znajduje zastosowanie w leczeniu ogniskowej spastyczności zarówno pochodzenia mózgowego jak i rdzeniowego, jednak powinna być stosowana w połączeniu z rehabilitacją. Powinno być stosowana w celu zmniejszenia utrudnień w funkcjonowaniu pacjentów spowodowanych spastycznością. Leczenie toksyną botulinową może skutkować długotrwałymi korzyściami u pacjentów po udarze mózgu. Poprawnie stosowana w pierwszej fazie rehabilitacji może zapobiegać unieruchomieniu kończyny.</p> <p>U pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej lub długotrwałej spastyczności efekty leczenia toksyną botulinową skupione są bardziej na funkcjach pasywnych i kontroli objawów (np. ból, stosowanie splintów).</p>
<p><b>American Academy of Neurology</b></p>	<p>Ocena toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności (przegląd oparty</p>	<p>Przegląd systematyczny badań</p>	<p>Zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Neurologii toksyna botulinowa powinna być zaproponowana jako opcja terapeutyczna w celu poprawy funkcji pasywnych w pacjentów ze spastycznością (<i>poziom rekomendacji: A</i>) oraz powinna być brana pod uwagę jako leczenia poprawiające</p>

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
USA  2008 rok	na dowodach)		funkcje aktywne (poziom rekomendacji: B).
Presicrire  Francja  2007 rok	Toksyna botulinowa typu A (Botox, Dysport), rozszerzenie wskazań		<p>Toksyny botulinowe typu A zostały rozszerzone o leczenie ogniskowej spastyczności kończyn górnych i/lub dolnych u osób dorosłych, niezależnie od jej pochodzenia.</p> <p><b>Spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu</b></p> <p>Częstym błędem jest to, że farmakoterapia spastyczności kończyn odwołuje się do doustnych środków zwiotczających mięśnie, które wiążą się po części z problemami z funkcjonowaniem i bólem, a niekiedy mają poważne skutki uboczne.</p> <p>W spastyczności spowodowanej udarem mózgu, dotyczącej kończyn górnych (9 badań porównawczych) lub dolnych (4 badania porównawcze) skuteczność toksyny botulinowej typu A była niezgodna.</p> <p>Wyniki podawane przez praktyków wskazują, że działania niepożądane toksyny botulinowej typu A wydają się być umiarkowane i przemijające. Są one w głównej mierze spowodowane dyfuzją toksyny poza mięsień, do którego była wstrzykiwana.</p> <p>W praktyce iniekcje toksyny botulinowej typu A są alternatywą po niepowodzeniu leczenia doustnego w ramach opieki multidyscyplinarnej. Ilość i jakość dokumentów dostarczonych przez firmy świadczy o tym, że w momencie dokonywania wyboru dla pacjentów wcześniej nieleczonych, częściej przychylano się do preparatu Botox.</p>
Neurotoxin Spasticity Consensus Group  USA  2006 rok  <i>Opracowanie przy współpracy z firmą Allergan</i>	Konsensus w sprawie stosowania toksyny botulinowej w spastyczności u dorosłych	Konsensus grupy ekspertów w oparciu o dowody naukowe	<p>Konsensus grupy ekspertów:</p> <p>Dowody naukowej świadczą o skuteczności i bezpieczeństwie toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu spastyczności ogniskowej u osób dorosłych. Za najodpowiedniejszych kandydatów do terapii toksyną botulinową typu A uważa się pacjentów, u których poprawa zakresu ruchów biernych umożliwiłaby poprawę sprawności i/lub ułatwiłaby opiekę. Dodatkowe wskazanie stanowi ból towarzyszący spastyczności.</p> <p>Zaleca się, aby terapia toksyną botulinową typu A była połączona z rehabilitacją.</p> <p>Większość dowodów, w oparciu o które dochodzono do konsensusu, dotyczy spastyczności poudarowej.</p> <p>Podczas leczenia toksyną botulinową typu A nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych.</p>
Stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów  Polska  2004 rok	Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów	Konsensus grupy ekspertów w oparciu o dowody naukowe	<p>Największe korzyści z leczenia mogą odnieść chorzy ze spastycznością o charakterze ogniskowym, w jak najkrótszym okresie od pojawienia się spastyczności i początku choroby.</p> <p>Należy także wykorzystać inne dostępne metody leczenia, jak np. fizjoterapię i leki doustne. Warunkiem włączenia do leczenia powinno być również prowadzenie aktywnej rehabilitacji.</p>

<sup>1</sup> Poziom rekomendacji A: opcja terapeutyczna powinna być oferowana

<sup>2</sup> Poziom rekomendacji B: opcja terapeutyczna powinna być rozważona

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne – Botox we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>SMC</b> (The Scottish Medicines Consortium)  <b>Szkocja</b>  <b>2011 rok</b>	Toksyna botulinowa typu A (Botox; 50, 100, 200 jednostek proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)	<p><u>Zalecenia:</u> Toksyna botulinowa typu A (Botox) została zaaprobowana do stosowania w ramach NHS Scotland dla wskazań: spastyczność ogniskowa, włączając niesprawność nadgarstka i dłoni powstałą na skutek poudarowej spastyczności kończyny górnej u pacjentów dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo toksyna botulinowa typu A była znacząco lepsza niż placebo w odniesieniu do skali oceny niesprawności, a efektywność została utrzymana przez wielokrotne iniekcje w ramach badania otwartego stanowiącego przedłużenie badania klinicznego na okres 1 roku.</p>
<b>PBAC</b> (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)  <b>Australia</b>  <b>2008 rok</b>	Toksyna botulinowa typu A (Botox; 100 jednostek proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)	<p><u>Zalecenia:</u> PBAC rekomenduje rozszerzenie wskazań o leczenie umiarkowanej do ciężkiej poudarowej spastyczności kończyny górnej u pacjentów dorosłych, jako II linia leczenia w przypadku, gdy leczenie standardowe jest nieskuteczne lub w skojarzeniu z rehabilitacją.</p> <p><u>Uzasadnienie, uwagi:</u> Zwrócono uwagę na niepewność dotyczącą sposobu przeprowadzenia nieformalnego porównania pośredniego między wynikami metaanalizy dla obu produktów (Botox i Dysport). Niezależnie od tego stwierdzono statystycznie istotną różnicę w MAS w zginaczach nadgarstka i łokcia i odpowiedź na leczenie w porównaniu z placebo. PBAC stoi na stanowisku, że należy się spodziewać takich samych efektów klinicznych, mimo że Dysport i Botox nie są biorównoważne.</p> <p>W stanowisku PBAC zawarto uwagę, że ograniczenia dla produktu leczniczego Botox powinny być takie same jak dla preparaty Dysport – w celu zachowania efektywności kosztowej liczba terapii toksyną botulinową typu A powinna zostać ograniczona do 4 w obrębie kończyny górnej w ciągu życia.</p>
<b>HAS</b> (Haute Autorite de Sante)  <b>Francja</b>  <b>2006 rok</b>	Toksyna botulinowa typu A (Botox; 50, 100, 200 jednostek proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomenduje się włączenie produktu leczniczego Botox w rozszerzonym wskazaniu: objawowe leczenie spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej (nadaktywność mięśni) o różnym pochodzeniu (w tym po udarze mózgu) do listy leków szpitalnych i różnych służb publicznych w dawkach określonych przez podmiot odpowiedzialny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rzeczywiste korzyści z zastosowania preparatu Botox w rozszerzonym wskazaniu są znaczące. Stosunek efektywności do bezpieczeństwa jest ograniczony. Stosowany jest w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z fizjoterapią. Wskazuje się potrzebę dalszej terapii spastyczności i ograniczone możliwości zastosowania terapii alternatywnych.</p>

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 60. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne (Botox we wskazaniu spastyczność poudarowa kończyny górnej)

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Niemcy	DGN, 2012	+			w celu uzyskania lepszego efektu zaleca się dodatkowo aktywny trening oraz również stymulację elektryczną
	Wielka Brytania	IMG 2012	+			w skojarzeniu z fizjoterapią

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

	Europa	Grupa Ekspertów, 2009	+			leczenie toksyną botulinową jest częścią zintegrowanego programu, więc nie powinna być ona podawana w monoterapii
	Wielka Brytania	RCP, 2009	+			w skojarzeniu z rehabilitacją
	USA	AAN, 2008	+			-
	Francja	Prescrire, 2007	+			w praktyce iniekcje toksyny botulinowej typu A są alternatywą po niepowodzeniu leczenia doustnego w ramach opieki multidyscyplinarnej
	USA	NSCG, 2006	+			w skojarzeniu z rehabilitacją
	Polska	Grupa Ekspertów, 2004	+			największe korzyści przy rozpoczęciu leczenia w jak najkrótszym okresie od pojawienia się spastyczności i początku choroby  należy także wykorzystać inne dostępne metody leczenia, jak np. fizjoterapię i leki doustne  prowadzenie aktywnej rehabilitacji – warunek do rozpoczęcia leczenia
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC, 2011	+			-
	Australia	PBAC, 2008	+			w II linii leczenia lub w skojarzeniu z rehabilitacją
	Francja	HAS, 2006	+			w skojarzeniu z rehabilitacją

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach





## 11. Opinie ekspertów

W toku prac na analizą weryfikacyjną Agencji zwrócono się z prośbą o opinię w przedmiotowej sprawie do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich oraz ekspertów klinicznych. Do momentu zakończenia prac otrzymano 5 stanowisk eksperckich ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej w ramach zaproponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego. Nadesłane opinie były zgodne. Wszyscy ankietowani eksperci, w tym Konsultanci Krajowi w dziedzinie neurologii, rehabilitacji medycznej i fizjoterapii, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej oraz [REDAKTOWANE], opowiedzieli się za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Jednogłośnie uznano skuteczność wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu, dodatkowo wskazywano, iż jest to forma farmakologicznego wspomaganie fizjoterapii, która nie ma swojego odpowiednika w aktualnej praktyce w Polsce.

W odpowiedzi na pytanie o argumenty przeciwko refundacji wnioskowanej technologii, dwóch ekspertów (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii oraz [REDAKTOWANE]) nie znalazło żadnych racjonalnych i uzasadnionych merytorycznie przesłanek za niefinansowaniem jej ze środków publicznych.



Konsultant Krajowy w dziedzinie fizjoterapii stoi na stanowisku, iż wnioskowana technologia powinna być współfinansowana przez pacjentów. Natomiast Konsultant Krajowy i Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej zwracają uwagę, że wnioskowana technologia nie powinna być finansowana w ramach programu lekowego, gdyż w tej formie nie spełnia oczekiwań terapeutycznych.

## Opinie ekspertów klinicznych


Tabela 62. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Botox we wskazaniu spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I69; I61)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</b></p>	<p>„Toksyna botulinowa typu A powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ:</p> <p>- jest jedyną formą farmakologicznej interwencji obniżającej napięcie mięśniowe, której skuteczność została potwierdzona licznymi badaniami klinicznymi, które doprowadziły do jej rejestracji, a także w bardzo wielu krajach refundacji.”</p>	<p>„Nie ma żadnych uzasadnionych merytorycznie danych, które wskazywałyby, że procedura nie powinna być finansowana”</p>	<p>„Stosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu jest wartościową metodą postępowania, dającą choremu w okresie przewlekłym po udarze mózgu liczne korzyści.”</p>
<p><b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Krystyna Księżopolska- Orłowska</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej</b></p>	<p>„Produkt leczniczy Botox (toksyna Botulinowa typu A) powinien być finansowany ze środków publicznych, gdyż nie ma dotychczas technologii medycznej skuteczniejszej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu. Finansowanie tego produktu zmniejszy koszty społeczne związane ze spastycznością kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu jak również w znacznym stopniu poprawi jakość życia osób dotkniętych tą chorobą.</p> <p>Zastosowanie Botoxu u osób ze spastycznością kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu będzie miało korzystny wpływ nie tylko na rehabilitację medyczną, ale u wielu chorych wpłynie również na rehabilitację społeczną i zawodową.</p> <p>Przykłady publikacji świadczące o skuteczności stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, Schneider P, Altavista MC, Cavazza S, Deltombe T, Duarte E, Geurts AC, Gracies JM, Haboubi NH, Juan FJ, Kasch H, Kätterer C, Kirazli Y, Manganotti P, Parman Y, Paternostro-Sluga T, Petropoulou K, Prempeh R, Rousseaux M, Slawek J, Tieranta N. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009; 41: 13-25.</li> <li>2. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of</li> </ol>	<p>„Produkt leczniczy Botox (toksyna Botulinowa typu A) nie powinien być finansowany ze środków publicznych jako program lekowy u osób ze spastycznością kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu, gdyż w tej formie nie spełnia pokładanych oczekiwań terapeutycznych.</p> <p>Technologia ta tylko w połączeniu z rehabilitacją medyczną obejmującą kompleksowe podejście do pacjenta, łącząc ze sobą leczenie farmakologiczne i fizjoterapię pod kontrolą lekarza prowadzącego – specjalisty z rehabilitacji medycznej, byłaby skutecznym, kompleksowym podejściem do leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu.</p> <p>Skuteczność tego programu lekowego wynika ze ścisłego powiązaniu czasu podania leku, jakim jest toksyna botulinowa typu A, a następującą po tym rehabilitacją medyczną. W załączonym programie nie ma takiego ścisłego powiązania czasowego. Nie ma także określonego programu samej rehabilitacji medycznej i wskazania kto ją ma kontrolować, mówi się jedynie o wizytach u lekarza podającego kolejne dawki leku. Nie ma wskazania na lekarza koordynującego podanie samego leku i efektu prowadzonej rehabilitacji</p>	<p>„Produkt leczniczy Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”, z chwilą wprowadzenia jej do finansowania ze środków publicznych, u osób ze spastycznością kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu, spowoduje wydatkowanie określonych, wysokich środków publicznych, a efekty tego wydatkowania nie będą w żaden sposób kontrolowane.</p> <p>Powyższa technologia medyczna o uznanej skuteczności powinna być powiązana z rehabilitacją medyczną i lekarz specjalista rehabilitacji medycznej od początku jej zastosowania do efektów odległych powinien mieć nad nią kontrolę. Niezbędne jest określenie odpowiednio wykwalifikowanego personelu medycznego w placówkach medycznych, zagwarantowanie zaplecza diagnostyczno – zabiegowego oraz sprzętu medycznego niezbędnego do prowadzenia odpowiedniego programu rehabilitacji medycznej.</p> <p>Samo podanie produktu leczniczego Botox, bez kontroli prowadzonej rehabilitacji medycznej i oceny skutków jej podania, spowoduje jedynie zmarnotrawienie poniesionych kosztów.”</p>

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP, 2009”	medycznej.”	
<b>Dr hab. n. med. Zbigniew Śliwiński</b>  <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie fizjoterapii</b>	„Zmniejsza spastyczność kończyny górnej, ułatwia fizjoterapię, poprawia funkcję kończyn górnych.”	„Czasami występuje osłabienie siły mięśniowej, ból ramienia, i reakcja miejscowa, objawy grypopochodne, bezdech, parestezje, obrzęk, ból głowy.”	„Procedura powinna być współpłacona przez pacjenta, botulina jest jedną z faz i nie zawsze skuteczną.”
<b>dr hab. n. med. Piotr Majcher</b>  <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej</b>  (woj. lubelskie)	<p>„Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż nie ma dotychczas technologii medycznej skuteczniejszej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu. Finansowanie tego produktu spowodowałoby zmniejszenie kosztów społecznych związanych ze spastycznością kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu i jednocześnie wpłynęłoby na poprawę jakości życia tych pacjentów. Spowodowałoby również poprawę ich funkcjonowania społecznego i może zawodowego, co rozszerzyłoby działanie powyższej technologii medycznej nie tylko na rehabilitację medyczną, ale także na rehabilitację społeczną i zawodową dotkniętych pacjentów tym problemem.</p> <p>O skuteczności stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu świadczą publikacje:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, Schnider P, Altavista MC, Cavazza S, Deltombe T, Duarte E, Geurts AC, Gracies JM, Haboubi NH, Juan FJ, Kasch H, Kätterer C, Kirazli Y, Manganotti P, Parman Y, Paternostro-Sluga T, Petropoulou K, Prempeh R, Rousseaux M, Slawek J, Tieranta N. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009; 41: 13-25.</li> <li>2. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP, 2009”</li> </ol>	<p>„Technologia ta nie powinna być finansowana ze środków publicznych jako program lekowy, gdyż w tej formie nie spełnia pokładanych oczekiwań terapeutycznych. Technologia ta ty ko w połączeniu z rehabilitacją medyczną obejmującą kompleksowe podejście do pacjenta, łącząc ze sobą leczenie farmakologiczne i fizjoterapię pod kontrolą lekarza prowadzącego – specjalisty z rehabilitacji medycznej, byłaby kompleksowym podejściem doleczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po krwotoku śródczaszkowym/zawale mózgu/w następstwie chorób naczyniowych mózgu. Skuteczność tego programu lekowego wynika ze ścisłego powiązania czasu podania leku, jakim jest toksyna botulinowa typu A, a następującą po tym rehabilitacją medyczną. W załączonym programie nie ma takiego ścisłego powiązania czasowego. Nie ma także określonego programu samej rehabilitacji medycznej i wskazania kto ją ma kontrolować, mówi się jedynie o wizytach u lekarza podającego kolejne dawki leku. Nie ma wskazania na lekarza koordynującego podanie samego leku i efektu prowadzonej rehabilitacji medycznej.”</p>	<p>„Wskazana technologia medyczna Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69)”, z chwilą wprowadzenia jej do finansowania ze środków publicznych spowoduje wydatkowanie określonych, środków publicznych, a efekty tego wydatkowania nie będą w żaden sposób kontrolowane. Samo podanie wnioskowanej technologii medycznej, bez kontroli prowadzonej rehabilitacji medycznej i oceny skutków jej podawania, spowoduje jedynie zmarnotrawienie poniesionych kosztów. Powyższa technologia medyczna o uznanej skuteczności powinna być powiązana z rehabilitacją medyczną i lekarz specjalista rehabilitacji medycznej od początku jej zastosowania do efektów odległych powinien mieć nad nią kontrolę. Niezbędne jest określenie odpowiednio wykwalifikowanego personelu medycznego w placówkach medycznych, zagwarantowanie zaplecza diagnostyczno-zabiegowego oraz sprzętu medycznego niezbędnego do prowadzenia odpowiedniego programu rehabilitacji medycznej.”</p>
 	„Leczenie toksyną botulinową (Botox) spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu jest powszechnie uznaną metodą	„Nie ma racjonalnych argumentów za nie-finansowaniem tej procedury.”	„W moim przekonaniu procedura ta jako wiarygodna i oparta na dobrej jakości

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>postępowania w tym powikłaniu mózgowego incydentu naczyniowego. Spastyczność jest jedynym elementem zespołu uszkodzenia górnego motoneuronu, na który można wpływać poprzez leczenie farmakologiczne. Nasiloną spastyczność w znaczącym stopniu utrudnia prowadzenie rehabilitacji, powoduje ból, stwarza ryzyko powstawania utrwalonych przykurczów i deformacji w stawach, utrudnia higienę, ubieranie, przemieszczanie się i wiele innych czynności dnia codziennego. Istotne jest także zmniejszenie uczucia stałego napięcia mięśni, przykrego dla chorego, a również nieprawidłowego ułożenia kończyn (tzw. <i>cosmesis</i>). Leczenie spastyczności poudarowej kończyny górnej toksyną botulinową w raporcie Amerykańskiej Akademii Neurologii uznano za rekomendowane na poziomie A, a raport ten jest metaanalizą 14 badań klinicznych, wykonanych na najwyższym wymaganym poziomie (level 1). W zakresie poprawy funkcjonalnej rekomendacja pozycjonowana jest na poziomie B, co wynika jedynie z faktu, że spastyczność towarzyszy zazwyczaj najbardziej nasilonym niedowładom; procedura to jest refundowana od wielu lat w większości krajów europejskich zarówno zachodnich, jak i środkowoeuropejskich.”</p>		<p>badaniach klinicznych i meta-analizach oraz szerokim doświadczeniu powinna być dostępna dla polskich pacjentów i finansowana ze środków publicznych.”</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A/fiolkę, fiolka z proszkiem, kod EAN: 5909990674817, w ramach programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ustawy o refundacji) lek, dostępny w programie lekowym. Deklarowany poziom odpłatności bezpłatnie. Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, [REDACTED]

### Problem zdrowotny

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator dla preparatu Botox w populacji ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61; I63; I69) wskazano rehabilitację (rozumianą jako postępowanie podstawowe, wspomagane lub nie farmakoterapią doustnymi lekami zmniejszającymi napięcie mięśni), [REDACTED]

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

### Skuteczność kliniczna

Komparatory w analizie klinicznej wnioskodawcy stanowiła rehabilitacja jako postępowanie podstawowe zalecane u wszystkich pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej [REDACTED]

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono [REDACTED]

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności toksyny botulinowej typu A (Botox) w dawkach nieprzekraczających maksymalnej dawki wg proponowanego projektu

programu lekowego w porównaniu z placebo (dopuszczając prowadzenie rehabilitacji). W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących Botox [redacted] oraz Botox [redacted], przeprowadzono porównanie pośrednie w celu porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Botox w porównaniu z placebo w odniesieniu do:

- napięcia mięśni wyrażonego w skali Ashworth (AS) i zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS) dla zginaczy nadgarstka w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji: [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- napięcia mięśni wyrażonego w skali Ashworth (AS) i zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS) dla mięśnia dwugłowego w 4.-6. tygodniu obserwacji: [redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- napięcia mięśni wyrażonego w skali Ashworth (AS) i zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS) dla zginaczy palców w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji: [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- napięcia mięśni wyrażonego w skali Ashworth (AS) i zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS) dla zginacza i przywodziciela kciuka w 12.-16. tygodniu obserwacji: [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- stopnia niesprawności wyrażonego w skali DAS w 4.-6. oraz w 12.-16. tygodniu po iniekcji:  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- całościowej oceny skuteczności terapii/osiągnięcia celu terapeutycznego wykonanej przez chorego/opiekuna i lekarza (GAS) po 4.-6. oraz 12.-16. tygodniach obserwacji: [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano nieistotną statystycznie większą skuteczność preparatu Botox w porównaniu z placebo w odniesieniu do następujących punktów końcowych: napięcie mięśni wyrażone w skali Ashworth (AS) i zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS) w odniesieniu do mięśnia dwugłowego w 12.-16. tygodniu obserwacji oraz napięcie mięśni wyrażone w skali Ashworth (AS) i zmodyfikowanej skali Ashworth (MAS) dla zginacza i przywodziciela kciuka w 4.-6. tygodniu obserwacji .

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

Dla przeprowadzonego porównania pośredniego [redacted] Botox [redacted] uwzględniono następujące punkty końcowe, dla których oszacowano wartość MD: napięcie mięśnia dwugłowego ocenione w skali MAS/AS w 4.-6. tygodniu obserwacji [redacted] napięcie mięśnia dwugłowego ocenione w skali MAS/AS w 12.-16. tygodniu obserwacji [redacted] oraz zakres ruchu aktywnego AROM w 4.-6. tygodniu obserwacji [redacted]. Wyniki porównania sugerują, iż preparat Botox [redacted] dla punktu końcowego odnoszącego się do redukcji napięcia mięśni wg MAS/AS w 4.-6. oraz 12.-16. tygodniu obserwacji [redacted] w ocenie poprawy zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM w 4-6-tyg. obserwacji. Należy zaznaczyć, że wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego należy interpretować z należytą ostrożnością.

### Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### Bezpieczeństwo stosowania

Metaanaliza [redacted] wykazała, że [redacted] raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie pacjentów leczonych preparatem Botox w porównaniu z placebo w 12-tygodniowym okresie obserwacji. W odniesieniu do poważnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w okresie 12. tygodni, metaanaliza [redacted] porównujących Botox z placebo [redacted] wykazała, że [redacted] raportowano poważne zdarzenia niepożądane w grupie pacjentów leczonych preparatem Botox. Analiza wyników badania [redacted] dostarcza informacji o [redacted] występowaniu następujących zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych preparatem Botox w porównaniu z placebo: [redacted] oraz o [redacted] występowaniu [redacted] w grupie pacjentów leczonych preparatem Botox w porównaniu z placebo.

Analiza wyników porównania pośredniego preparatu Botox z [redacted] sugeruje, iż [redacted] w grupie pacjentów leczonych preparatem Botox występują zdarzenia niepożądane ogółem w 12.-24. tygodniu obserwacji w porównaniu z pacjentami leczonymi [redacted], natomiast w odniesieniu do bólu ramienia oraz infekcji [redacted] zdarzenia te obserwowano w grupie pacjentów leczonych [redacted].

Informacje dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa preparatu Botox opublikowane przez Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), nie donoszą o innych działaniach niepożądanych niż te uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Botox.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Botox (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL – 8 lipca 2013) do najczęściej występujących działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych z powodu ogniskowej spastyczności dłoni i nadgarstka po udarze należą: bardzo często (>1/10) – nie wyszczególniono, często (>1/100, <1/10) – wzmożone napięcie, wybroczyny, plamica, ból kończyny i osłabienie mięśni, krwawienie i podrażnienie w miejscu podania.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy według wnioskodawcy była ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Botox (toksyna botulinowa typu A) [redacted] w leczeniu podarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w ramach proponowanego programu lekowego.

Z uwagi na brak współpłacenia pacjenta w proponowanej kategorii dostępności refundacyjnej – program lekowy, w obliczeniach przyjęto jedynie perspektywę płatnika publicznego (NFZ), także 12-tygodniowy horyzont czasowy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z zastosowaniem preparatu Botox (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69)”.

Wnioskodawca proponuje kwalifikację ocenianej technologii do istniejącej grupy limitowej – 1055.2, toksyny botulinowe - 2, w której jest obecnie jedyną refundowaną substancją w ramach programów lekowych: B.28 „Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.5, G 24.4, G 51.3, G 24.8, G 24.4)” oraz B.30 „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G 80)”.

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



W analizie wnioskodawcy, analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z rehabilitacją populacji ze spastycznością kończyny górnej, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono oszacowania wpływu na budżet związane z refundacją produktu leczniczego Botox.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego „Leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I61, I63, I69)”**

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

##### *a) Uzasadnienie wskazań do kompleksowego leczenia chorego ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu*

*Kompleksowe leczenie tj. „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, jest świadczeniem zdrowotnym, które będąc finansowane ze środków publicznych w pełni pozwoli na osiągnięcie zamierzonych efektów leczenia. Podanie toksyny botulinowej typu A w powiązaniu z rehabilitacją medyczną, pozwoli poprawić funkcję spastycznej kończyny górnej po udarze mózgu oraz poprawić jakość życia pacjenta. Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69) nie zagwarantuje oczekiwanej efektywności leczenia z uwagi na brak sprecyzowanych wytycznych dotyczących warunków realizacji świadczenia, określenia kwalifikacji personelu realizującego świadczenia, miejsca jego realizacji oraz niezbędnego wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną, a także pełnego określenia warunków, które musi spełniać pacjent, aby być zakwalifikowanym do programu.*

##### *b) Realizacja świadczenia z perspektywy pacjenta*

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

- ❖ Dr hab. n. med. Piotr Majcher - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej

*Przedstawiony program lekowy: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63, I61, I69) nie zagwarantuje oczekiwanej efektywności leczenia z uwagi na brak sprecyzowanych wytycznych dotyczących warunków realizacji świadczenia, określenia sposobu kwalifikacji personelu realizującego świadczenia, miejsca jego realizacji oraz niezbędnego wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną, a także pełnego określenia warunków, które musi spełniać pacjent, aby być zakwalifikowanym do programu. Program ten bazuje na kontakcie z pacjentem, ograniczonym do wizyty związanej z podaniem leku i wizyty kontrolnej, bez*

możliwości monitorowania całego procesu leczenia. Wizyty u lekarza są tak zaplanowane, że lekarz może oceniać jedynie efekt samego podania leku, czyli toksyny botulinowej typu A, a pacjent nawet jeszcze nie rozpoczął programu rehabilitacji. Sam program rehabilitacji nie jest weryfikowany przez lekarza, gdyż on o nim nic nie wie, bo nie jest podane w programie kto ustala program rehabilitacji pacjenta, kto go kontroluje i kto go modyfikuje w zależności od stanu czynnościowego pacjenta. Ten ograniczony kontakt znacząco zmniejsza bezpieczeństwo leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu. Nie wspominać już o zaprzepaszczeniu środków publicznych, gdyż jest to drugoplanowe w porównaniu ze zdrowiem i życiem pacjenta leczonego w ramach ocenianego programu. Jedynie zlokalizowanie tego programu w poradniach rehabilitacyjnych i oddziałach dziennych rehabilitacji gwarantowałoby właściwy czas podania leku toksyny botulinowej typu A, właściwą rehabilitację pacjenta synchronizowaną z podaniem leku, właściwy dostosowany do stanu czynnościowego pacjenta poziom rehabilitacji, bezproblemowy, stały dostęp do lekarza specjalisty rehabilitacji w celu kwalifikacji podania leku, kontroli jego działania, ewentualnych koniecznych modyfikacji programu rehabilitacji w związku ze zmianami czynnościowymi stanu pacjenta.

- ❖ Dr hab. n. med. Prof. nadzw. Zbigniew Śliwiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie fizjoterapii

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

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Do przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A w przedmiotowym wskazaniu włączono dodatkowo 8 publikacji opracowanych przez *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* (Niemcy, 2012 rok), *Isle of Man Government* (Wielka Brytania, 2012 rok), Europejską Grupę Ekspertów (Europa, 2009 rok), *Royal Collage of Physicians* (Wielka Brytania, 2009 rok), *American Academy of Neurology* (USA, 2008 rok), *Presicrire* (Francja, 2007 rok), *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* (USA, 2006 rok) oraz Interdyscyplinarną Grupę Ekspertów (Polska, 2004 rok). We wszystkich rekomendacjach dopuszcza się toksynę botulinową jako opcję terapeutyczną u pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Europejska Grupa Ekspertów, *Royal Collage of Physicians*, *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* oraz Polska Interdyscyplinarna Grupa Ekspertów podkreślają, iż leczenie toksyną botulinową jest częścią zintegrowanego programu, więc nie powinna być ona podawana w monoterapii, lecz w skojarzeniu z rehabilitacją. W analizowanych dokumentach podkreślano również potrzebę zachowania odpowiednich środków ostrożności w związku z prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z rozległym rozprzestrzenianiem się produktów toksyny botulinowej typu A. Równocześnie informuje się o dobrym profilu bezpieczeństwa preparatu Botox, podkreślając że wykazano różnice w profilach bezpieczeństwa różnych preparatów toksyny botulinowej, a wyniki podawane przez praktyków wskazują na umiarkowane i przemijające działania niepożądane. W rekomendacji *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* stwierdza się, że podczas leczenia toksyną botulinową nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych. W cytowanych rekomendacjach klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania oraz toksyny botulinowej typu A w wielu przypadkach autorzy nie odnoszą się bezpośrednio do wybranego preparatu. Niemniej w rekomendacji SIGN 2010 oraz *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* odniesiono się do preparatu Botox, a w opracowaniu *Prescrire* zawarto informację, iż ilość i jakość dokumentów dostarczonych przez firmy świadczy o tym, że w momencie dokonywania wyboru dla pacjentów wcześniej nieleczonych, częściej przychylano się do preparatu Botox. W rekomendacji opracowanej przez *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* wymienia się obok produktu leczniczego Botox również inne preparaty toksyny botulinowej typu A: Dysport i Xeomin, natomiast autorzy wytycznych opracowanych przez Europejską Grupę Ekspertów, informują że do momentu wydania rekomendacji udowodniono skuteczność w przedmiotowym wskazaniu dla preparatu Botox i Dysport.

Wszystkie rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Botox włączone do niniejszej analizy, które zostały opracowane przez *The Scottish Medicines Consortium*, SMC (Szkocja, 2011 rok), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, PBAC (Australia, 2008 rok) oraz *Haute Autorite de Sante*, HAS (Francja, 2006 rok) opowiadają się za finansowaniem produktu leczniczego Botox w przedmiotowym wskazaniu, przy czym rekomenduje się skojarzenie z rehabilitacją.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

<b>Problem decyzyjny</b>	
<b>Barnes 2005</b>	Barnes M.P: Postępowanie w spastyczności: Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2005, 3, 241-248
<b>Bohannon 1987</b>	Bohannon R. W, Smith M. B: Interrater Reliability of Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity, Physical Therapy 1987, vol. 67(2): 206-207
<b>Hryniewiecki 2009</b>	Hryniewiecki T: Wielka interna – stany nagłe, Medical Tribune Polska; 2009
<b>Kmieć 2003</b>	Kmieć T.: Leczenie spastyczności i innych objawów neurologicznych, materiały konferencyjne IX Konferencji Naukowo-Szkoleniowej dla lekarzy i Pielęgniarek, Rynia, 10-14 października 2003
<b>Łuczak-Piechowiak 2008</b>	Łuczak-Piechowiak A i wsp.: Fizykoterapia w spastyczności, Balneologia Polska 2008; 189-197 (dostępne na <a href="http://www.resmedica.pl/fizykoterapia-w-spastycznosc">http://www.resmedica.pl/fizykoterapia-w-spastycznosc</a> dostęp 15.04.2014 r.)
<b>Rekomendacja Prezesa 118/2013</b>	Rekomendacja Prezesa Nr 118/2013 z dnia 9 września 2013 r.
<b>Rekomendacja Prezesa 119/2013</b>	Rekomendacja Prezesa Nr 119/2013 z dnia 9 września 2013 r.
<b>Sławek 2004</b>	Sławek J i wsp.: Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2004; 38(6): 443–445
<b>Schinwelski 2010</b>	Schinwelski M, Sławek J: Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review; Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44(4): 404–411 (dostępne na <a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028384314603005">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028384314603005</a> dostęp 15.04.2014 r.)
<b>Stanowisko RK 23/07/2009</b>	Stanowisko RK Nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r.
<b>Stanowisko RP 184/2013</b>	Stanowisko RP Nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r.
<b>Stanowisko RP 185/2013</b>	Stanowisko RP Nr 185/2013 z dnia 9 września 2013 r.
<b>Szczeklik 2013</b>	Członkowska A.: Udar mózgu [W:] Wybrane choroby układu nerwowego, Szczeklik 2013
<b>Zwolińska 2003</b>	Zwolińska J., Myjkowska E., Kwolek A.: Zastosowanie metod fizykoterapeutycznych w leczeniu spastyczności. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, 2003; 1: 27-38
<b>Strony internetowe</b>	
	<a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf</a> (dostęp 12-03-2014 r.)
	<a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf</a> (dostęp 15-04-2014 r.)
	<a href="http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2013-2">http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2013-2</a> (dostęp 12-03-2014 r.)
	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> (dostęp 12-03-2014 r.)
	<a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103000s5215_b1.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103000s5215_b1.pdf</a> (dostęp 15.04.2014 r.)
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>AAN 2008</b>	American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70:1691-1698
<b>AHA 2010</b>	American Heart Association/ American Stroke Association. VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. Guideline Summary. Waszyngton: AHA; 2010: 1-43
<b>DGN 2012</b>	Deutsche Gesellschaft fur Neurologie. Therapie des spastischen Syndroms. Stuttgart: DGN; 2012: 1-12
<b>ESO 2009</b>	European Stroke Organization. Postępowanie w udarze niedokrwiennym mózgu i przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu. Cerebrovascular Diseases, 2008; 25: 457–507
<b>Europejska Grupa Ekspertów 2012</b>	Wissel J, Ward A.B, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht M.J, Lejeune T.M, Schnider P. European consensus table on the use of botulinum toxin type a in adult spasticity. J Rehabil Med 2009;41:13–25
<b>HSF 2013</b>	Heart and Stroke Foundation. Lindsay, Gubitz G, Bayley M, Phillips S. Canadian Stroke Best Practices and Standards Working Group. Canadian best practice recommendations for stroke care. Chapter 5: Stroke Rehabilitation. Ottawa: HSF; 2013: 1-96
<b>IMG 2012</b>	Department of Health, Rheynt Slaynt, Clinical Recommendations Committee. Recommendation 09/12. The Department of Health considers as a Low Priority, the indications for the use of Botulinum Toxin A as a

## Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)

	treatment option for the conditions listed. Wielka Brytania: IMG; 2012: 1-3
<b>NICE 2013</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Stroke rehabilitation. Long-term rehabilitation after stroke. NICE clinical guideline 162. Londyn: NICE; 2013: 1-45
<b>NSCG 2006</b>	Davis T.L., Brodsky M.A., Carter V.A., DiFazio M., Frishberg B., Lai E.C., McGuire J., Meyer D.P., Ostrem J.L., Sarwar A.I., White K. Consensus Statement on the Use of Botulinum Neurotoxin to Treat Spasticity in Adults. P&T; 2006;31(11): 666-683
<b>NSF 2010</b>	Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Melbourne: NSF; 2010:1-167
<b>Polska Grupa Ekspertów 2004</b>	Sławek J, Bogucki A, Banach M, Członkowska A, Friedman A, Krawczyk M, Kwolek A, Opara J, Ochudło S, Zaborski J. Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2004;38,6:443–445
<b>Prescrire 2007</b>	Prescrire, Rayon des Nouveautés a L'Hospital. Toxine Botulique de type A (Botox, Dysport). Rev Prescrire 2007;27(282):257.1-257.4
<b>PTN 2010</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46,1 (supl. 1)
<b>RCP 2009</b>	Royal College of Physicians of London. Spasticity in adults: management using botulinum toxin, National guidelines. Londyn: RCP; 2009:1-83
<b>SFNZ 2010</b>	Stroke Foundation of New Zealand. New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Wellington: SFNZ;2010:1-340
<b>SIGN 2010</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline. Edynburg: SIGN; 2010:1-101
<b>Simpson 2008</b>	Simpson et al.: Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology Neurology 2008;70:1691-1698
<b>Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006</b>	Wytyczne Panelu Ottawskiego, Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>HAS 2006</b>	Haute Autorite de Sante. Transparency Committee. Botox 100 units, Allergan, powder for solution for injection Box of 1 vial of powder, (CIP code: 562 088-8). Paryż: HAS; 2006: 1-9
<b>PBAC 2008</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document. Botulinum toxin type a purified neurotoxin complex, Lyophilised powder for I.M. injection 100 units vial, Botox®. Australia: PBAC; 2008: 1-5
<b>SMC 2011</b>	Scottish Medicines Consortium. 2nd Re-Submission. Botulinum toxin type A 50 unit, 100 unit and 200 unit powder for solution for injection (Botox®) SMC No. (80/03). Glasgow: SMC; 2011: 1-9
<b>Opracowania wtórne</b>	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
<b>Opracowania pierwotne</b>	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]



	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
<b>Obwieszczenie MZ 26.08.2013</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26.08.2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2013
<b>Obwieszczenie MZ 24.02.2014</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24.02.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2014 r. – data dostępu 15.04.2014 r.)
	[REDACTED]

## 14. Załączniki

Zal. 1. [REDACTED] Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, Analiza efektywności klinicznej, HealthQuest, Warszawa, wrzesień 2013

Zal. 2. [REDACTED] Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, październik 2013

Zal. 3. [REDACTED] Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa, październik 2013

Zal. 4. [REDACTED] Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa, październik 2013

Zal. 5. [REDACTED] Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, (ICD-10: I61; I63; I69). Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-16089-23/[REDACTED]/14, Nr sprawy: R13102868, HealthQuest, Warszawa, 2014