



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**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)**

Analiza weryfikacyjna

Data ukończenia: 23 sierpień 2013

## Wykaz skrótów

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AROM** – zakres ruchu biernego

**ASH** – (ang. *Ashworth Scale*) - skala Ashwortha

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**BoTULS** – wielośrodkowe badanie z randomizacją w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej leczenia spastyczności kończyny górnej z powodu udaru mózgu toksyną botulinową typu A

**BSC** – (ang. *Best Supportive Care*) - najlepsza terapia podtrzymująca

**BTX-A** – (ang. *botulinum toxine type A*) toksyna botulinowa typu A

**BTX-B** – (ang. *botulinum toxine type B*) toksyna botulinowa typu B

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

**CUA** – (ang. *cost-utility analysis*) - analiza kosztów-użyteczności

**EQ-5D** – kwestionariusz EuroQol, narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia

**GAS** – (ang. *Goal Attainment Scaling*) - skala osiągania celu

**GIF** – Główny Inspektorat Farmaceutyczny

**GPP** – (ang. *Good Practice Point*) - dobra praktyka (opis w stopniowaniu poziomu rekomendacji)

**IU** – (ang. *International Unit*) - jednostki międzynarodowe

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MAS** – (ang. *Modified Ashworth Scale*) – zmodyfikowana skala Ashwortha

**MD** – (ang. *Mean Difference*) – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**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

**nRCT** – (ang. *non-randomized controlled trial*) - nierandomizowane badanie kliniczne

**OR** – (ang. *odds ratio*) - iloraz szans

**PLC** – placebo

**PROM** – zakres ruchu aktywnego

**RCT** – (ang. *randomized controlled trial*) - randomizowane badanie kliniczne

**RK** – Rada Konsultacyjna

**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)

**RP** – Rada Przejrzystości

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

**SF-36** – kwestionariusz oceny jakości życia

**skala FMS** – (ang. *Functional Movement System*) – narzędzie do oceny funkcjonalności pacjenta

**skala Oxford** – sposób niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych

**skala PDS** – (ang. *Posttraumatic Diagnostic Scale*) – skala samooceny mierząca nasilenie objawów stresu pourazowego w wyniku zidentyfikowanego wydarzenia traumatycznego

**skala SIS** – (ang. *Stroke Impact Scale*) - ocena jakości życia po udarze

**skala VAS** – (ang. *Visual Analogue Scale*) – wizualna skala analogowa

**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

**TENS** – (ang. *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) - przezskórna stymulacja nerwów

**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.)

**WMD** – (ang. *Weighted Mean Difference*) - średnia ważona różnic, parametr oceniający wspólny efekt danej interwencji na podstawie poszczególnych badań, w których efekt mierzono przy użyciu tej samej skali

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Ipsen Poland Sp. z o.o., Al. Jana Pawła II 29, 00-867 Warszawa, Polska

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Ipsen Poland Sp. z o.o., Al. Jana Pawła II 29, 00-867 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:** Ipsen Poland Sp. z o.o., Al. Jana Pawła II 29, 00-867 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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>11</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	11
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	13
2.4. Problem zdrowotny.....	19
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	24
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	24
2.5.2. Status rejestracyjny .....	24
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	25
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>27</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	27
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	27
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	36
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	37
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	42
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	42
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	43
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	58
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	58
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	60
3.3.2.1. Efektywność rzeczywista preparatu Dysport.....	68
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	70
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	72
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	73
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>74</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	74
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	76
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	80
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	81
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	82
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	82
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	85
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	85
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	88
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	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 .....	92
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	93
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	93
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	95
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	95
<b>6. [redacted] .....</b>	<b>95</b>
<b>7. Uwagi do zapisów [redacted] .....</b>	<b>96</b>
<b>8. Uwagi do proponowanego sposobu finansowania .....</b>	<b>98</b>
<b>9. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>100</b>
<b>10. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>102</b>
10.1. Rekomendacje kliniczne .....	102
10.2. Rekomendacje refundacyjne .....	104
10.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.....	105
<b>11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>105</b>
<b>12. Opinie ekspertów.....</b>	<b>110</b>
<b>13. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>113</b>
<b>14. Spis tabel.....</b>	<b>117</b>
<b>15. Źródła.....</b>	<b>119</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>120</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-15149-201/BRB/13  
02.07.2013 r.

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW  
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia  
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

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:

Dysport (*toxinum botulinicum typum A iniektabile*), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,  
1 fiolka, 500 j.m., kod EAN: 5909990729227

Wnioskowane wskazanie:

leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD10 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 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)

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

*Ipsen Limited*

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

*Ipsen Limited*

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną (ograniczono do leków ze wskazaniem w rehabilitacji do udarze mózgu):*

1. Merz Pharmaceuticals GmbH – Xeomin
2. Allergan Pharmaceuticals Ireland – Botox



Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Technologie alternatywne wymienione w stanowiskach ekspertów.

1. TARCHOMIŃSKIE ZAKŁADY FARM. POLFA S.A., POLSKA - Neorelium (Diazepamum)  
wskazania do stosowania (wg ChPL): krótkotwale leczenie stanów lękowych (przez 2 do 4 tygodni), które mogą być także związane z bezsennością; leczenie objawów nagłego odstawienia a koholu; leczenie stanów zwiększonego napięcia mięśniowego; jako lek uspakajający i środek do premedykacji; pomocniczo jako lek przeciwdrgawkowy w leczeniu niektórych typów padaczki, np. drgawki kloniczne mięśni
2. TARCHOMIŃSKIE ZAKŁADY FARM. POLFA S.A., POLSKA - Clonazepamum TZF (Clonazepamum)  
wskazania do stosowania (wg ChPL): padaczka u dorosłych i u dzieci - napady uogólnione: akinetyczne, miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe (ogniskowe)
3. RATIOPHARM GMBH, NIEMCY - Tetraratio (Tetrazepam)  
PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A., POLSKA - Miozepam (Tetrazepam)  
FORFARM SP. Z O.O., POLSKA - Myolastan (Tetrazepam)  
MIP PHARMA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA - Myopam (Tetrazepam)  
**4 czerwca 2013 r. GIF wstrzymał w obrocie na terenie całego kraju produkty lecznicze zawierające tetrazepam (Tetraratio, Myopam, Miozepam, Myolastan).**
4. CHEMICZNO-FARMACEUTYCZNA SPÓŁDZIELNIA PRACY ESPEFA - Methocarbamol (Methocarbamolium)  
CHEMICZNO-FARMACEUTYCZNA SPÓŁDZIELNIA PRACY ESPEFA - Methocarbamol Espefa (Methocarbamolium)  
wskazania do stosowania: w stanach zwiększonego napięcia mięśniowego oraz w bólach mięśniowych, którym z reguły towarzyszy wzmożone napięcie mięśniowe, np. po zabiegach operacyjnych, przy zwichnięciach stawów, zapaleniu kaletki maziowej, wypadnięciu krążka międzykręgowego, kręczy szyi, "korzonkach", rwie kulszowej, zapaleniu mięśni, stwardnieniu rozsianym, nerwicach przebiegających ze wzmożonym napięciem mięśniowym.
5. Chlormezanon (brak informacji)
6. Dantrolen (brak informacji)
7. ICHEM SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm (Tolperisonum)  
ICHEM SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
INPHARM SP Z O.O., POLSKA - Mydocalm (Tolperisoni hydr.Lidocaini hydr.)  
INPHARM SP Z O.O., POLSKA - Mydocalm (Tolperisoni hydrochloridum)  
INPHARM SP Z O.O., POLSKA - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
TRAMCO SP.Z O.O., POLSKA - Mydocalm (Tolperisoni hydr.Lidocaini hydr.)  
RECIPIO SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm (Tolperisonum)  
GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY - Mydocalm (Tolperisoni hydrochloridum)  
GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY - Mydocalm (Tolperisoni hydr.Lidocaini hydr.)  
GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
FORFARM SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm (Tolperisoni hydr.Lidocaini hydr.)  
FORFARM SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm (Tolperisoni hydrochloridum)  
FORFARM SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
DELFAARMA SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm (Tolperisoni hydrochloridum)  
DELFAARMA SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm (Tolperisoni hydr.Lidocaini hydr.)  
DELFAARMA SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
PHARMAVITAE SP. Z O.O.SP.K., POLSKA - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
STORKPHARM SP. ZO.O., POLSKA - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
AN PHARMACY SP. Z O.O., POLSKA - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O -S.K.A., POLSKA - Mydocalm forte (Tolperisoni hydrochloridum)  
wskazania do stosowania (wg ChPL): leczenie objawowe spastyczności poudarowej u pacjentów dorosłych.

## 8. ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A. - Baclofen Polpharma (Baclofenum)

wskazania do stosowania: stany spastyczne występujące w przebiegu: stwardnienia rozsianego; innych uszkodzeń rdzenia kręgowego (np. guzy rdzenia kręgowego, jamistość rdzenia, choroby neuronów ruchowych, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, urazy rdzenia kręgowego); udarów naczyniowych mózgu; porażenia mózgowego; zapalenia opon mózgowo - rdzeniowych; urazów głowy.

NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY - Lioresal Intrathecal (Baclofenum) – roztwór do wstrzyknięć

AGA KOMMERZ SPOL. S.R.O., CZECHY - Lioresal Intrathecal (Baclofenum) – roztwór do wstrzyknięć

Wskazania do stosowania (wg ChPL):

Dorośli

W celu sprawdzenia odpowiedzi na dooponowe podanie baklofenu pacjentom z ciężką, przewlekłą spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego, z urazami rdzenia kręgowego lub urazami pochodzenia mózgowego, których nie można skutecznie leczyć stosując leczenie standardowe.

Dzieci i młodzież (4 do <18 lat)

Produkt leczniczy Lioresal Intrathecal jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od 4 do <18 lat z ciężką przewlekłą spastycznością pochodzenia mózgowego lub rdzeniowego (w przebiegu urazu, stwardnienia rozsianego lub innych chorób rdzenia kręgowego), którzy nie reagują na leczenie doustnymi lekami przeciwspastycznymi (w tym doustnym baklofenem) i (lub) u których występują niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane po podaniu skutecznych dawek leków

doustnych.

DELFAARMA SP. Z O.O., POLSKA - Lioresal Intrathecal (Baclofenum) -roztwór do infuzji

Wskazania do stosowania (wg ChPL): Lioresal Intrathecal jest stosowany w leczeniu ciężkiej, przewlekłej spastyczności (zwiększone napięcie mięśniowe), których nie można skutecznie leczyć standardowymi lekami: w stwardnieniu rozsianym; po urazach rdzenia kręgowego lub urazach z uszkodzeniem mózgu; w innych chorobach rdzenia kręgowego

## 9. NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY - Sirdalud (Tizanidinum)

DELFAARMA SP. Z O.O., POLSKA - Sirdalud (Tizanidinum)

Wskazania do stosowania (wg ChPL): bolesne skurcze mięśni związane ze statycznymi i czynnościowymi schorzeniami kręgosłupa (zespoły szyjne i lędźwiowe); powstałe w następstwie zabiegu chirurgicznego, np. przepukliny jądra miazdżystego lub zapalenia stawu biodrowego. Zwiększone napięcie mięśni w chorobach neurologicznych np. stwardnieniu rozsianym, przewlekłych chorobach rdzenia kręgowego, chorobach zwyrodnieniowych rdzenia kręgowego, w następstwie udaru mózgu oraz w mózgowym porażeniu dziecięcym (u dorosłych, u których wcześniej rozpoznano porażenie mózgowie dziecięce).

NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY - Sirdalud MR (Tizanidinum)

Wskazania do stosowania (wg ChPL): zwiększone napięcie mięśni w chorobach neurologicznych - np. stwardnieniu rozsianym, przewlekłych chorobach rdzenia kręgowego, chorobach zwyrodnieniowych rdzenia kręgowego, w następstwie udaru mózgu oraz w mózgowym porażeniu dziecięcym (u dorosłych, u których wcześniej rozpoznano porażenie mózgowie dziecięce)

ARROW POLAND S.A., POLSKA - Tizanidine Arrow (Tizanidinum)

TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA - TizaniTeva (Tizanidinum)

ORION CORPORATION, FINLANDIA - Tizanor (Tizanidinum)

Wskazania do stosowania (wg ChPL): leczenie spastyczności spowodowanej stwardnieniem rozsianym a bo urazem lub chorobą rdzenia kręgowego

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2013 r. znak MZ-PLA-460-15149-201/BRB/13 dotyczy przygotowania na zasadzie 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 Dysport (toxinum botulinicum typum A iniectabile), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, 500 j.m., kod EAN: 5909990729227

we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD10 I63; I61; I69).

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

1. ██████████: Analiza ekonomiczna; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.0, HTA Consulting, ██████████
2. ██████████: Analiza kliniczna; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.00, HTA Consulting, ██████████
3. ██████████: Aneks; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.00, HTA Consulting, ██████████
4. ██████████: Analiza racjonalizacyjna; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.0, HTA Consulting, ██████████
5. ██████████: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.0, HTA Consulting, ██████████

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego spełniały wymagania określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

W piśmie z dnia 22 lipca 2013 r. Minister Zdrowia prosi o jednoczesne procedowanie dwóch następujących zleceń jakie przekazane zostały AOTM:

- a) Włączenie do koszyka świadczeń gwarantowanych świadczenia „Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, znak pisma: MZ-ZP-Z-078-023217-1/MF/12,
- b) Objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej leku: Dysport, toxinum botulinicum typum A ad iniectabile, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, 500 j.m., kod EAN 5909990729227 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po

udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A”, znak pisma: MZ-PLA-460-15149-201/BRB/13, oraz przedstawienie opinii Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w odniesieniu do zasadności wyboru sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia.

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

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące toksyny botulinowej typu A

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko RK nr 23/07/2009 z dnia 30.03.2009 r.	<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. 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>

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

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Toksyna botulinowa typu A</b>			
Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu	Stanowisko RK/RP Nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009	<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. 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>	
<b>Baklofen</b>			
Wszczepienie pompy baklofenowej w leczeniu spastyczności opornej na leczenie farmakologiczne	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 66/2011 z dnia 19 września 2011 r		<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „wszczepienie pompy baklofenowej w leczeniu spastyczności opornej na leczenie farmakologiczne” jako świadczenia gwarantowanego pod następującymi warunkami: obniżenia ceny pompy programowalnej do poziomu ceny pompy pneumatycznej, zmniejszenia ceny baklofenu dokanałowego oraz ścisłego przestrzegania określonych kryteriów kwalifikacji do leczenia przy wykorzystaniu pompy baklofenowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „wszczepienie pompy baklofenowej w leczeniu spastyczności opornej na leczenie farmakologiczne” jako świadczenia gwarantowanego, pod następującymi warunkami: obniżenia ceny pompy programowalnej do poziomu ceny pompy pneumatycznej, zmniejszenia ceny baklofenu</p>

			<p>dokanałowego oraz ścisłego przestrzegania określonych kryteriów kwalifikacji do leczenia przy wykorzystaniu pompy baklofenowej.</p> <p>Na podstawie przeglądu systematycznego badań bez grupy kontrolnej można wnioskować, że leczenie baklofenem podawanym dokanałowo w leczeniu spastyczności pochodzenia zarówno mózgowego jak i rdzeniowego jest skuteczne, a terapia jest bezpieczna klinicznie. Jednocześnie, należy podkreślić fakt, iż badania oceniające wyroby medyczne z reguły charakteryzują się niższą wiarygodnością w porównaniu do badań oceniających efektywność kliniczną leku.</p> <p>Zgodnie z wyliczeniami analityków Agencji zastosowanie baklofenu podawanego dokanałowo jest opcją terapeutyczną efektywną kosztową. Stosowanie pompy baklofenowej w ramach programu terapeutycznego bądź w ramach zakresu leczenia szpitalnego można rozważyć w przypadku obniżenia ceny pompy programowalnej do poziomu ceny pompy pneumatycznej oraz zrównania kosztów przypadających na 1 rok użytkowania (pompa programowalna 7 lat, pompa pneumatyczna 15 lat). Niezbędne jest również objęcie wykazem cen urzędowych baklofenu podawanego dokanałowo.</p> <p>Program terapeutyczny pozwoli na kontrolę stosowania pompy wyłącznie w przypadkach ciężkiej, obustronnej, uogólnionej spastyczności kończyn trwającej przynajmniej 12 miesięcy, odpornej na leczenie farmakologiczne. Warunkiem włączenia świadczenia do realizacji w ramach leczenia szpitalnego niezbędne będzie prowadzenie ścisłego rejestru pacjentów w celu monitorowania kwalifikacji i efektywności leczenia w ramach świadczenia. Istotne jest ścisłe przestrzeganie określonych kryteriów kwalifikacji do terapii pompą baklofenową.</p>
<p>Wszczepienie pompy baklofenowej w leczeniu spastyczności odpornej na leczenie farmakologiczne</p>	<p>Stanowisko RK/RP Nr 81/2011 z dnia 19 września 2011r</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie pompy baklofenowej w leczeniu spastyczności odpornej na leczenie farmakologiczne”, jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· obniżenia kosztu pompy programowalnej do poziomu kosztu pompy pneumatycznej,</li> <li>· zmniejszenia kosztów baklofenu dokanałowego,</li> <li>· ścisłego przestrzegania kryteriów kwalifikacji do leczenia.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przeprowadzony przegląd systematyczny badań bez grupy kontrolnej, oceniający efektywność kliniczną pomp baklofenowych, sugeruje wysoką skuteczność oraz bezpieczeństwo kliniczne wnioskowanej terapii w leczeniu spastyczności w przebiegu uszkodzenia rdzenia kręgowego i mózgu. Jednakże mając na uwadze niższą wiarygodność badań oceniających wyroby medyczne, a także brak odpowiednio zaprojektowanych, wiarygodnych z punktu widzenia statystyczno-naukowego, prób klinicznych, oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo pomp baklofenowych, nie</p>	

		<p>można w pełni wnioskować o istnieniu korzyści klinicznej związanej z ich zastosowaniem. Pompa baklofenowa jest skuteczna w zmniejszaniu spastyczności wynikającej z uszkodzenia rdzenia kręgowego lub mózgu, ale udowodniono to w badaniach o niezbyt wysokiej wiarygodności naukowej. Jest to technologia bardzo kosztowna. Umieszczenie ocenianego świadczenia w katalogu świadczeń w ramach leczenia szpitalnego stworzy możliwości nieograniczonego jego stosowania, poza zdefiniowanymi kryteriami włączenia i wyłączenia. Może to prowadzić do finansowania tej kosztownej procedury, której efekty zdrowotne w zbyt szerokiej populacji chorych mogą okazać się niższe niż oczekiwane, przy narażeniu pacjenta na powikłania infekcyjne. Biorąc pod uwagę pozytywną ocenę ekspertów, jeżeli koszty procedury uległyby obniżeniu, można rozważyć stosowanie pompy baklofenowej w ramach programu terapeutycznego (przy zawężeniu kryteriów włączenia populacja może być ograniczona do około 2000 osób rocznie). Jedyne program terapeutyczny pozwoli na jej kontrolowane zastosowanie, wyłącznie w przypadkach ciężkiej spastyczności, odpornej na standardowe leczenie.</p>	
Leczenie dokanałowe spastyczności baklofenem podawanym za pomocą implantowanej pompy infuzyjnej	Opinia Rady przejrzystości z dn. 04.01.2010r	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna wydaje pozytywną opinię (zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia z dn. 28 września 2009r., na podstawie art. 31n pkt.5) o zasadności finansowania ze środków publicznych zabiegów leczenia dokanałowego spastyczności baklofenem, podawanym za pomocą implantowanej pompy infuzyjnej, w ramach programu zdrowotnego, przy założeniu, że warunki realizacji świadczenia określi Konsultant Krajowy w dziedzinie Neurochirurgii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczenia dokanałowe spastyczności baklofenem jest cennym uzupełnieniem możliwości terapeutycznych dostępnych dla pacjentów ze spastycznością. Sam zabieg wszczepienia pompy jest relatywnie prosty, ale długoterminowa opieka nad pacjentem jest trudna i kosztowna, obarczona częstymi powikłaniami i wymaga zaangażowania wielodyscyplinarnego zespołu. Problemy organizacyjne, w połączeniu z wysokimi kosztami samej pompy i jej obsługi powodują, że takie leczenie powinno być ograniczone do odpowiednio przygotowanych ośrodków, co może zapewnić jedynie prawidłowo zaprojektowany program zdrowotny.</p>	
<b>Tizanor</b>			
Tinazanon, tabl., 4mg w leczeniu spastyczności związanych z chorobami demielinizacyjnymi i neurozwyrodnieniowymi u dzieci	Opinia Rady przejrzystości nr 54/2012 z dnia 23 kwietnia 2012	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12 (w tym Tinazanon).</p>	



		<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Ze względu na fakt, że przedmiotowe produkty lecznicze są wszystkie lekami generycznymi produktów już objętych refundacją w takim samym zakresie zastosowania off-label, Agencja odstąpiła od oceny efektywności klinicznej – zasadne jest założenie, że produkty generyczne nie wnoszą dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu z refundowanymi odpowiednikami, natomiast korzyść z ich włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych wynika z potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego, związanych z zastępowaniem droższych produktów leczniczych przez produkty o niższych cenach.</p> <p>Rada Przejrzystości zauważa, że w przypadku produktów leczniczych posiadających refundowany w tym samym wskazaniu odpowiednik lub inny produkt leczniczy, nie jest spełnione kryterium art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji: „brak innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych”.</p> <p>Wszystkie oceniane leki zawierają substancje czynne obecne już w produktach aktualnie finansowanych ze środków publicznych, w większości we wskazaniach pozarejestacyjnych wymienionych w zleceniu.</p>	
<b>Zmiany warunków realizacji świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne</b>			
Zmiana warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy” w zakresie programu zdrowotnego.	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 23/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r		<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym” w zakresie programu zdrowotnego w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09) w sprawie oceny <u>świadczenia gwarantowanego</u>.</p>
Zmiana warunków realizacji świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne: 1. Leczenie chłoniaków złośliwych 2. Leczenie nadpłytkowości samoistnej 3. Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy 4. Leczenie stwardnienia rozsianego 5. Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek 6. Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C 7. Leczenie przewlekłego	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zmiany zaproponowane w pismach Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 (pismo znak MZ-PL-460-9759-1/EM/09 oraz MZ-PL-460-9759-2/EM/09) polegające na zmianie warunków realizacji niektórych terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej i zostały w większości pozytywnie zaopiniowane. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.</p> <p>W odniesieniu do programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, po uzyskaniu informacji o istotnym obniżeniu ceny preparatu sunitynib, będącego głównym powodem negatywnej rekomendacji Rady nr 12/2007 z dn. 20 grudnia 2007r., dotyczącej finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), Rada uznała za zasadne zmiany proponowane w zleceniu Ministra Zdrowia w odniesieniu do przedmiotowego programu.</p>	



zapalenia wątroby typu B w oporności na lamiwudynę 8. Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą			
<b>Zmiana warunków realizacji wymienionych świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne</b>			
Zmiana warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym” w zakresie programu zdrowotnego	Rekomendacja nr 22/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r.		<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego, „leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy” w zakresie programu zdrowotnego, zgodnie z propozycją Ministra Zdrowia, zawartą w zleceniu z dnia 3 listopada 2009r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja dotyczy zmiany jedynie wymaganych od świadczeniodawców warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy” w zakresie programu zdrowotnego, zleconego Prezesowi Agencji przez Ministra Zdrowia, jako działanie z urzędu, na podstawie art. 31 e ustawy 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.).</p>
Zmiana warunków realizacji następujących świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne: 1. Leczenie raka piersi 2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej 3. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego 4. Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci 5. Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci 6. Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym 7. Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 21/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.		

stawów o przebiegu agresywnym 8. Leczenie choroby Gauchera 9. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki 10. Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera 11. Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek 12. Leczenie choroby Hurler 13. Leczenie dzieci z zespołem Prader-Willi 14. Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna 15. Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego 16. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego 17. Leczenie choroby Pompego 18. Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera) 19. Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (Zespół Maroteaux i Lamy) 20. Leczenie niskorosłych dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1 21. Leczenie glejaków mózgu			
---	--	--	--

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja

Spastyczność cechuje się wzrostem napięcia mięśniowego zależnym od rozciągania mięśnia w wyniku utraty kontroli czuciowo-ruchowej napięcia mięśniowego w przebiegu uszkodzenia górnego neuronu ruchowego.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

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.

### 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).<sup>3</sup> Nie odnaleziono badań, w których oceniana byłaby częstość występowania spastyczności kończyny górnej czy też spastyczności ogółem w populacji pacjentów po udarze mózgu w Polsce. Badania przeprowadzone na populacjach zagranicznych wskazują, że spastyczność rozwija się u 18–43% pacjentów po udarze.<sup>4</sup>

### 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.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Hryniewiecki T: Wielka interna – stany nagłe, *Medical Tribune Polska*; 2009

<sup>4</sup> Analiza kliniczna wnioskodawcy

<sup>5</sup> Łuczak-Piechowiak A i wsp.: Fizykoterapia w spastyczności, *Balneologia Polska* 2008; 189-197

## 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
  - a) hamujące: grzbietowa droga siatkowo-rdzeniowa (w sznurach bocznych rdzenia kręgowego)
  - b) pobudzające:
    - i. brzuszno-przyśrodkowa droga siatkowo-rdzeniowa (w sznurach przednich rdzenia kręgowego)
- II. Ośrodków rdzeniowych
  - a) z licznymi neuronami wstawkowymi (interneuronami)
    - i. interneurony presynaptyczne hamujące akso-aksonalne na zakończeniach Ia, są kontrolowane przez drogi zstępujące z ośrodków nadrdzeniowych
    - ii. 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.

## Mechanizmy powstawania spastyczności

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

## Objawy

Charakterystyczne ułożenie w obrębie porażonej spastycznie kończyny górnej:

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

## Rozpoznanie

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

Badanie stopnia spastyczności polega na kompleksowej ocenie i badaniu neurologicznym, ortopedycznym, fizjoterapeutycznym, z określeniem zakresu dziennej aktywności życiowej przed specyficznym leczeniem

i po jego zastosowaniu. Obejmuje ona badanie napięcia mięśniowego, ruchomości, siły, równowagi i wytrzymałości. Dla obiektywnej oceny pacjenta ze spastycznością stosuje się m.in.: pomiary goniometryczne, ilościową komputerową obiektywną analizę chodu, zmodyfikowaną skalę Ashwortha oceny napięcia mięśniowego w stopniach od 0 do 4, pomiar obustronny przywodzicieli i inne. Dobór testu jest stosowany w zależności od spodziewanych zmian i wyników po zastosowanym wybranym sposobie leczenia.

### Zmodyfikowana Skala Ashworth

0 - brak podwyższonego napięcia

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

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

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

3 - znacznie zwiększone napięcie mięśniowe, ruch bierny ograniczony

4 - kończyna sztywno ustawiona w zgięciu albo wyproście.<sup>6</sup>

#### 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)<sup>7</sup>.

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)

<sup>6</sup> Bohannon R. W, Smith M. B: Interrater Reliability of Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity, Physical Therapy 1987, vol. 67(2): 206-207

<sup>7</sup> Stelmasiak Z, Gustyn T: Spastyczność. Medipress Psychiatria-Neurologia, 1999; 10, supl. 7: 3-7

- elektrostymulacja układu nerwowo-mięśniowego (NMES),
- przezskórna stymulacja elektryczna nerwów (TENS),
- elektrostymulacja funkcjonalna (FES),
- elektrostymulacja metodą Hufschmidta i jej modyfikacje,
- prądy Träbertha.

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. Stefanovska i wsp. udowodnili, że zastosowanie FES we wczesnym okresie po udarze może zapobiegać jej rozwojowi<sup>8</sup>.

### 3. farmakoterapia:

#### o leki doustne:

- baclofen - 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 baclofenu 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

<sup>8</sup> Zwolińska J., Myjkowska E., Kwolek A.: Zastosowanie metod fizykoterapeutycznych w leczeniu spastyczności. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, 2003; 1: 27-38

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 baclofen. 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 baclofenem. 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.<sup>9</sup>

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 [2]. W wielu krajach (w niektórych także w ramach oficjalnej rejestracji) stosuje się BTX-A także w spastyczności kończyny dolnej, również w innych niż mózgowo porażenie dziecięce i udar wskazaniach, jak stwardnienie rozsiane czy stany po urazach mózgowych i rdzenia kręgowego.<sup>10</sup>

o leki podawane dokanałowo:

- pompa baclofenowa - technika ta obejmuje operacyjne metody wszczepienia pompy pod skórę (najczęściej w mięśnie ściany brzucha). Cewnik połączony z pompą umieszcza się

<sup>9</sup> Barnes M.P: Postępowanie w spastyczności: Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2005, 3, 241-248.

<sup>10</sup> Stawek 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



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 нефункционалне.<sup>11</sup>

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 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Dysport proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1 fiolka, 500 j.m. EAN: 5909990729227
Substancja czynna	toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań
Droga podania we wnioskowanym wskazaniu	wstrzyknięcie domięśniowe
Mechanizm działania	Kompleks toksyny <i>Clostridium botulinum</i> typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową działając presynaptycznie na miejsce połączone proksymalnie w stosunku do uwalniania acetylocholin. Toksyna działa w obrębie zakończenia nerwowego, antagonizując reakcje wywołane przez jony wapnia prowadzące w efekcie do uwolnienia acetylocholin. Toksyna nie wpływa na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym. Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie acetylocholin, przez przerwanie mechanizmu jej uwolnienia, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płytce ruchowej i powodując porażenie mięśni. Do powrotu przekazywania impulsów dochodzi stopniowo, wraz z tworzeniem się nowych zakończeń nerwowych i nawiązaniem przez nie kontaktu z postsynaptyczną płytką ruchową, przy czym u zwierząt doświadczalnych proces ten trwa 6-8 tygodni.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	18.09.1997 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	

<sup>11</sup> Barnes M.P.; Postępowanie w spastyczności :Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2005, 3, 241-248.



<b>Wnioskowane wskazanie</b>	spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Dawka zalecana wynosi 1000 jednostek i powinna zostać rozdzielona na następujące mięśnie: mięsień zginacz palców głęboki, mięsień zginacz palców powierzchniowy, mięsień zginacz nadgarstka łokciowy, mięsień zginacz nadgarstka promieniowy i mięsień dwugłowy ramienia. Maksymalna podawana dawka nie może przekraczać 1000 jednostek. We wszystkie mięśnie, z wyjątkiem mięśnia dwugłowego ramienia, iniekcje należy wykonać w jedno miejsce, natomiast w przypadku mięśnia dwugłowego ramienia w dwa miejsca. Zalecana dystrybucja całej dawki (w jednostkach) w poszczególne mięśnie jest podana poniżej: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mięsień dwugłowy ramienia – 300-400 jednostek</li> <li>- mięsień zginacz palców głęboki – 150 jednostek</li> <li>- mięsień zginacz palców powierzchniowy – 150-250 jednostek</li> <li>- mięsień zginacz nadgarstka łokciowy – 150 jednostek</li> <li>- mięsień zginacz nadgarstka promieniowy – 150 jednostek</li> </ul> łączna dawka mniejsza lub równa 1000 jednostek
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	- dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u chodzących dzieci w wieku dwóch lat i starszych z porażeniem mózgowym dziecięcym - kurczowy kręcz szyi u dorosłych - kurcz powiek u dorosłych - połowiczny kurcz twarzy u dorosłych - nadmierna potliwość pach
<b>Przeciwwskazania</b>	Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u osób ze znaną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników tego produktu
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	[redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	[redacted]
<b>Poziom odpłatności</b>	[redacted]
<b>Grupa limitowa</b>	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	2. [redacted]

### Opis proponowanego [redacted]

Tabela 6. Najważniejsze elementy [redacted]

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

	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text block]</p>



Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie spastyczności po udarze mózgu

Kraj / region	Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje												
USA	Department of Veterans Affairs (VA) Department of Defense (DoD) American Heart Association/ American Stroke Association, 2010	Leczenie spastyczności u pacjentów po udarze mózgu	<p>Zalecenia:</p> <p>C - w leczeniu spastyczności uwzględnia się zastosowanie ćwiczeń ruchowych i rozciągania. Przykurcze są leczone przy użyciu szynowania, usztywnienia gipsowego lub chirurgicznej korekcji.</p> <p>B - Stosowanie leków doustnych, takich jak tizanidyna i baklofen, zwłaszcza jeśli spastyczność jest związana z bólem, utrudnieniem właściwej higieny lub zaburzeniami czynnościowymi. Tizanidynę należy stosować zwłaszcza w przypadku pacjentów leczonych przewlekle w związku z udarem mózgu.</p> <p>D - Należy unikać stosowania diazepam i innych benzodiazepin podczas okresu zdrowienia, ponieważ mogą zakłócać funkcje mózgowe związane z odzyskiem sprawności po udarze mózgu i obniżyć zdolność pacjentów do efektywnego udziału w rehabilitacji.</p> <p>B - Należy rozważyć stosowanie toksyny botulinowej w monoterapii lub w połączeniu z leczeniem doustnym pacjentów ze spastycznością, która jest bolesna, zaburza funkcje, ogranicza zdolność do uczestniczenia w rehabilitacji oraz zachowania właściwej pozycji i higieny.</p> <p>B - 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.</p> <p>I - Należy rozważyć zastosowanie zabiegów neurochirurgicznych takich jak selektywna rhizotomia korzeni grzbietowych lub m krochirurgiczne przecięcie korzeni grzbietowych w strefie wejścia do rdzenia dla spastyczności, które nie mogą być leczone sposobami niechirurgicznymi.</p> <table border="1" data-bbox="996 817 2154 1109"> <thead> <tr> <th colspan="2">System oceny zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Silna rekomendacja dla kwalifikujących się pacjentów. Interwencja znacząco poprawia wyniki zdrowotne i stwierdza, że korzyści znacznie przewyższają ryzyko</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Rekomendacja dla kwalifikujących się pacjentów. Rzetelne dowody na to, że interwencja poprawia stan zdrowia i że korzyści przewyższają ryzyko</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Brak rekomendacji za lub przeciw rutynowemu stosowaniu interwencji. Znaleziono dowody na to, że interwencja może poprawić wyniki zdrowotne, ale bilans korzyści i ryzyka nie pozwala na sformułowanie ogólnego zalecenia</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Rekomendacja przeciw rutynowym interwencjom dla pacjentów bezobjawowych. Znaleziono dowody na nieskuteczność interwencji lub przewagę szkód nad korzyściami z jej zastosowania.</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Dowody są niewystarczające, aby zająć stanowisko za lub przeciw rutynowym interwencjom. Dowodów na to, że interwencja jest skuteczna brakuje, są sprzeczne lub złej jakości, a bilansu korzyści i ryzyka nie można określić.</td> </tr> </tbody> </table>	System oceny zaleceń		A	Silna rekomendacja dla kwalifikujących się pacjentów. Interwencja znacząco poprawia wyniki zdrowotne i stwierdza, że korzyści znacznie przewyższają ryzyko	B	Rekomendacja dla kwalifikujących się pacjentów. Rzetelne dowody na to, że interwencja poprawia stan zdrowia i że korzyści przewyższają ryzyko	C	Brak rekomendacji za lub przeciw rutynowemu stosowaniu interwencji. Znaleziono dowody na to, że interwencja może poprawić wyniki zdrowotne, ale bilans korzyści i ryzyka nie pozwala na sformułowanie ogólnego zalecenia	D	Rekomendacja przeciw rutynowym interwencjom dla pacjentów bezobjawowych. Znaleziono dowody na nieskuteczność interwencji lub przewagę szkód nad korzyściami z jej zastosowania.	I	Dowody są niewystarczające, aby zająć stanowisko za lub przeciw rutynowym interwencjom. Dowodów na to, że interwencja jest skuteczna brakuje, są sprzeczne lub złej jakości, a bilansu korzyści i ryzyka nie można określić.
System oceny zaleceń															
A	Silna rekomendacja dla kwalifikujących się pacjentów. Interwencja znacząco poprawia wyniki zdrowotne i stwierdza, że korzyści znacznie przewyższają ryzyko														
B	Rekomendacja dla kwalifikujących się pacjentów. Rzetelne dowody na to, że interwencja poprawia stan zdrowia i że korzyści przewyższają ryzyko														
C	Brak rekomendacji za lub przeciw rutynowemu stosowaniu interwencji. Znaleziono dowody na to, że interwencja może poprawić wyniki zdrowotne, ale bilans korzyści i ryzyka nie pozwala na sformułowanie ogólnego zalecenia														
D	Rekomendacja przeciw rutynowym interwencjom dla pacjentów bezobjawowych. Znaleziono dowody na nieskuteczność interwencji lub przewagę szkód nad korzyściami z jej zastosowania.														
I	Dowody są niewystarczające, aby zająć stanowisko za lub przeciw rutynowym interwencjom. Dowodów na to, że interwencja jest skuteczna brakuje, są sprzeczne lub złej jakości, a bilansu korzyści i ryzyka nie można określić.														
Nowa Zelandia	Stroke Foundation of New Zealand 2010	Leczenie spastyczności u pacjentów po udarze mózgu	<p>U osób po udarze z trwałą, umiarkowaną lub ciężką spastycznością zaleca się:</p> <p>B - zastosowanie Toksyny botulinowej typu A w połączeniu z terapią opartą na rehabilitacji nastawionej na osiągnięcie konkretnych celów.</p> <p>C - zastosowanie stymulacji elektrycznej w połączeniu z terapią EMG Biofeedback</p>												

			<p>^ W uzupełnieniu do ogólnego leczenia nie powinno się rutynowo stosować metod obniżających spastyczność u osób z udarem, które mają spastyczność w łagodnym stopniu bądź umiarkowanym.</p> <table border="1"> <tr> <th colspan="2">System oceny dowodów</th> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Można ufać dowodom przy prowadzeniu leczenia</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Można ufać dowodom w większości sytuacji przy prowadzeniu leczenia</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Dowody zapewniają wsparcie dla rekomendacji, ale należy zachować ostrożność w jej stosowaniu.</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Materiał dowodowy jest słaby i zalecenia muszą być stosowane z rozwagą.</td> </tr> <tr> <td>^</td> <td>Zalecenia oparte o konsensus</td> </tr> </table>	System oceny dowodów		A	Można ufać dowodom przy prowadzeniu leczenia	B	Można ufać dowodom w większości sytuacji przy prowadzeniu leczenia	C	Dowody zapewniają wsparcie dla rekomendacji, ale należy zachować ostrożność w jej stosowaniu.	D	Materiał dowodowy jest słaby i zalecenia muszą być stosowane z rozwagą.	^	Zalecenia oparte o konsensus
System oceny dowodów															
A	Można ufać dowodom przy prowadzeniu leczenia														
B	Można ufać dowodom w większości sytuacji przy prowadzeniu leczenia														
C	Dowody zapewniają wsparcie dla rekomendacji, ale należy zachować ostrożność w jej stosowaniu.														
D	Materiał dowodowy jest słaby i zalecenia muszą być stosowane z rozwagą.														
^	Zalecenia oparte o konsensus														
Polska	Neurologia i Neurochirurgia Polska (Organ Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów) 2012	Farmakologiczne leczenie spastyczności	<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 toksynę botulinową w połączeniu z rehabilitacją i ewentualnie zaopatrzeniem ortotycznym. 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>Toksyna botulinowa powinna być dostępna do leczenia spastyczności ogniskowej kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból. W winnych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie a-koholu 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>												
Australia	National Stroke Foundation 2010	Leczenie spastyczności u pacjentów po udarze mózgu	<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 (GPP).</li> <li>- U pacjentów po udarze mózgu, którzy mają trwałą spastyczność w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyny botulinowej A przetestowanej w połączeniu z terapią opartą na rehabilitacji nastawionej na osiągnięcie konkretnych celów (B).</li> <li>• stymulacji elektrycznej w połączeniu z terapią EMG i Biofeedback (C).</li> </ul> </li> </ul> <table border="1"> <tr> <th colspan="2">System oceny dowodów</th> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Można ufać dowodom przy prowadzeniu leczenia</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Można ufać dowodom w większości sytuacji przy prowadzeniu leczenia</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Dowody zapewniają wsparcie dla rekomendacji, ale należy zachować ostrożność w jej stosowaniu.</td> </tr> </table>	System oceny dowodów		A	Można ufać dowodom przy prowadzeniu leczenia	B	Można ufać dowodom w większości sytuacji przy prowadzeniu leczenia	C	Dowody zapewniają wsparcie dla rekomendacji, ale należy zachować ostrożność w jej stosowaniu.				
System oceny dowodów															
A	Można ufać dowodom przy prowadzeniu leczenia														
B	Można ufać dowodom w większości sytuacji przy prowadzeniu leczenia														
C	Dowody zapewniają wsparcie dla rekomendacji, ale należy zachować ostrożność w jej stosowaniu.														

			D	Materiał dowodowy jest słaby i zalecenia muszą być stosowane z rozważaniem.
			GPP	Zalecenia oparte na najlepszych praktykach klinicznych i opiniach eksperckich
Kanada	Best Practices Writing Group 2013	Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu		<p>1. Zapobieganie lub leczenie spastyczności i przykurczów może się odbywać przy zastosowaniu antyspastycznych wzorców pozycjonowania, ćwiczeń w zakresie możliwego ruchu i/lub rozciągania (C). Rutynowe stosowanie szyn nie jest zalecane (A/B).</p> <p>2. Chemodenerwacja z użyciem toksyny botulinowej może być używana do zwiększania zakresu ruchów i zmniejszenia bólu dla pacjenta z ogniskową i/lub objawową bolesną spastycznością. (C/A)</p> <p>3. Leki doustne mogą być przepisane w celu leczenia spastyczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tizanidyna może być używana do uogólnionego leczenia spastyczności (C/C)</li> <li>• Baklofen może być użyty jako tańsza alternatywa, ale nie został przetestowany na opisywanej populacji. (C/C)</li> <li>• Należy unikać benzodiazepin ze względu na skutki uboczne które mogą osłabić proces powrotu do zdrowia (C/C)</li> </ul> <p>4. Obecność spastyczności nie powinna ograniczać treningu siłowego ramienia (C/C).</p>
			Poziom	Kryteria
			A	Silnie zalecane. Dowody z randomizowanych kontrolowanych badań lub meta-analiz randomizowanych kontrolowanych badań. Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane skutki lub vice versa.
			B	Jedno randomizowane kontrolowane badanie albo dobrze zaprojektowane badanie obserwacyjne z twardymi dowodami. Alternatywnie dobrze zaprojektowane badanie kohortowe lub kliniczno-kontrolne lub seria niekontrolowanych eksperymentów z takimi samymi niekorzystnymi wynikami. Spodziewane efekty zbalansowane z niepożądanymi efektami.
			C	Co najmniej jedno dobrze zaprojektowane, nie eksperymentalne badanie opisowe (np. badania porównawcze badania korelacji, studia przypadku), lub raporty komitetów ekspertów lub ekspertyzy komisji, opinie i/lub doświadczenie uznanych autorytetów, włączając porozumienie z grupami recenzentów lub rozwoju.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence 2013	Leczenie bólu barku po udarze		<p>1. Leczenie bólu (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</li> <li>• ćwiczenia w zakresie ruchu</li> <li>• ultradźwięki</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>•doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne</li> <li>•elektryczne pobudzenia skurczów mięśni</li> <li>•elektrostymulacja przeciwbólowa TENS</li> <li>•chirurgia</li> <li>•dostawowe wstrzykiwanie sterydów</li> <li>•zastrzyki domięśniowe z toksyny botulinowej</li> </ul>
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Leczenie spastyczności poudarowej	<p>1.toksyna botulinowa (Botox) może być brana pod uwagę przy leczeniu spastyczności po udarze kiedy spastyczność powoduje ból i utrudnia utrzymanie higieny rąk (A)*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zastrzyki mogą być powtarzane co 3-4 miesiące i powinny być przerwane w przypadku braku efektów</li> <li>•toksyna botulinowa powinna być używana przez osoby z odpowiednim szkoleniem z dbałością o zachowanie odpowiedniej dawki</li> </ul> <p>2.Baklofen podawany dokanałowo</p> <p>3.Neuroliza chemiczna</p> <p>*A - Przynajmniej jedna meta-analiza, przegląd systematyczny lub kontrolowane badanie randomizowane ocenione jako 1**** lub zbiór dowodów zawierających głównie badania oceniane jako 1**** mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej, wykazujących ogólną zgodność wyników.</p> <p>** 1** - Wysokiej jakości meta-analiza systematycznych przeglądów kontrolowanych badań randomizowanych lub kontrolowane badanie randomizowane z bardzo małym ryzykiem błędu.</p> <p>*** 1* - Dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub kontrolowane badanie randomizowane z małym ryzykiem błędu.</p>

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej 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>dr hab. n. med. Piotr Majcher</b>  <b>Konsultant Wojewódzki</b>  <b>w dziedzinie rehabilitacji</b>  <b>medycznej</b>  <b>(woj. lubelskie)</b></p>	<p>„- <i>rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa</i>  - leczenie farmakologiczne spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu. Podawane są leki następujące:  * doustne: baclofen, tolperyzon, chlormezanon, metokarbamol, klonazepam, diazepam, tetrazepam  * do kanału kręgowego przez pompę: baclofen  * miejscowo w okolicę połączeń nerwowo-mięśniowych: alkohol etylowy, fenol  - leczenie chirurgiczne: tendotomia (przecięcie ścięgna mięśnia), rizotomia (przecięcie korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego), drezotomia (mikrochirurgiczne przecięcie korzeni grzbietowych w strefie wejścia do rdzenia).  - elektrostymulacja neurochirurgiczna na poziomie rdzenia kręgowego, mózdzku i mózgu).”</p>	<p>„Wnioskowana technologia nie zastąpi całkowicie lub częściowo innej technologii medycznej stosowanej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu. Jest uzupełnieniem dotychczas stosowanych technologii medycznych. Ma ułatwić poprawę funkcji spastycznej kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu. Wpływie to również 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 w podanym wskazaniu jest farmakologiczne leczenie, ale jest ono obarczone działaniami ubocznymi i nie przynosi zawsze oczekiwanego rezultatu.”</p>	<p>„Najskuteczniejszą technologią medyczną jest rehabilitacja medyczna stosowana systematycznie przez 4-5 godzin dziennie pod nadzorem lekarza specjalisty rehabilitacji medycznej i wyszkolonego fizjoterapeuty (Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006, [Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269]).”</p>	<p>„Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa. (Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006, [Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2): 1-269]).”</p>
<p><b>Ekspert - ██████████</b></p>	<p>„W spastyce poudarowej poza leczeniem toksyną botulinową stosowane jest leczenie farmakologiczne preparatami doustnymi obniżającymi napięcie mięśniowe oraz fizjoterapia oparta na rehabilitacji ruchowej i fizykoterapii.”</p>	<p>„W spastyce poudarowej poza leczeniem toksyną botulinową stosowane jest leczenie farmakologiczne preparatami doustnymi obniżającymi napięcie mięśniowe oraz fizjoterapia oparta na rehabilitacji ruchowej i fizykoterapii. Jednak efekty w/w terapii są efektywne tylko we</p>	<p>„Farmakoterapia doustnymi lekami obniżającymi napięcie mięśniowe jak np. baklofen”</p>	<p>„Leczenie toksyną botulinową jest powszechnie uznawane za najskuteczniejszą metodę w leczeniu spastyczności poudarowej, najlepiej jeżeli jest stosowane w połączeniu z rehabilitacją ruchową. Przy niewielkim nasileniu</p>	<p>„Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych - stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. J. Sławek, A. Bogucki, M. Banach, A. Friedman, M. Krawczyk, A. Kwolek, J. Opara, S. Ochudło, J. Zaborski. Neurol Neurochirurg</p>



		wczesnym okresie po udarze, stosowane przewlekłe są obciążone ryzykiem działań niepożądanych. Proponowany [ ] nie ma zatem porównywalnej co do skuteczności alternatywy i stanowić będzie istotny wkład co do podniesienia efektywności leczenia chorych ze spastyką poudarową w Polsce.”		spastyczności ( w skali Ashworth =1) wystarczające efekt daje fizjoterapia i ew. farmakoterapia z zastosowaniem miorelaksantów np. baklofenu.”	Pol 2004; 38, 6: 443-445.”
<b>prof. dr hab. Krystyna Książopolska-Orłowska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej	„Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, mobilizacje, fizykoterapia, masaż leczniczy, hydroterapia, terapia zajęciowa. Farmakoterapia: leki doustne (benzodiazepiny, baklofenu, dantroleum, tizanidine, mydocalm), leki dokanałowe (baklofenu w pompie ITB), leki podawane miejscowo- do mięśnia :alkohol, fenol. Leczenie chirurgiczne: tenotomia, rizotomia, drezotomia, elektrostymulacja.”	„Wnioskowana technologia ma zastosowanie w przypadku określonego [ ] wskazania jako leczenie wspomagające i nie zastąpi innych działań z uwagi na nieporównywalną skuteczność i efektywność - długi czas utrzymywania się obniżenia spastyczności i odwracalność procesu.”	„Farmakoterapia doustna obciążona występowaniem działań ubocznych utrudniających prowadzenie rehabilitacji.”	„Kompleksowe leczenie usprawniające stosowane minimum przez okres 4 godz. dziennie pod nadzorem specjalisty rehabilitacji medycznej, wyszkolonego fizjoterapeuty lub terapeuty zajęciowego.”	„Rehabilitacja medyczna: kinezyterapia, mobilizacje, fizykoterapia, terapia zajęciowa, hydroterapia (Wytyczne Panelu Ottawskiego 2006; Top Stroke Rehabil., 2006; 13(2):1-296).”

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl. , 2 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990135516	158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	8,1	11,66	11,66	Padaczka	ryczałt	3,2
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl. , 0,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990135615	158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	4,1	5,21	2,92	Padaczka	ryczałt	5,21

Tizanidinum	Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990671410	144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe - tizanidyna	44,24	54,67	44,19	Stwardnienie rozsiane	30%	23,74
Tizanidinum	Tizanor, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990784486	144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe - tizanidyna	22,12	29,46	29,46	Stwardnienie rozsiane	30%	8,84
toksyna botulinowa typ A	Xeomin , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j.	1 fiol. a 100j. (LD50)	5909990643950	1055.1, toksyny botulinowe - 1	583,2	618,19	618,19	B.28. <sup>12</sup>	bezpłatne	0
<b>LEKI NIEOBJĘTE REFUNDACJĄ (wymienione przez ekspertów)</b>										
Diazepamum	Neorelium									
Clonazepamum	Clonazepamum TZF									
Tetrazepam	Tetraratio									
Tetrazepam	Miozepam									
Tetrazepam	Myolastan									
Tetrazepam	Myopam									
Methocarbamol m	Methocarbamol									
Methocarbamol m	Methocarbamol Espefa									
Chlormezanon	brak inf.									
Dantrolen	brak inf.									
Tolperisonum	Mydocalm									

<sup>12</sup> finansowanie w ramach programu lekowego: LECZENIE DYSTONII OGNIISKOWYCH I POŁOWICZEGO KURCZU TWARZY (ICD-10 G 24.3, G 24.5, G 24.4, G 51.3, G 24.8, G 24.4)

Tolperisoni hydrochloridum	Mydocalm forte									
Tolperisoni hydr.Lidocaini hydr	Mydocalm									
Baclofenum	Baclofen Polpharma									
Baclofenum	Lioresal Intrathecal									
Tizanidinum	Sirdalud									
Tizanidinum	Tizanidine Arrow									
Tizanidinum	TizaniTeva									
Hydroksybenzen	Fenol	stosowane miejscowo								
Alkohol etylowy										
<b>Komparatory wskazane przez wnioskodawcę</b>										
toksyna botulinowa typ A	Botox , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostka Allergan	1 fiol.	5909990674817	1055.2, toksyny botulinowe - 2	612,38	649,12	649,12	B.28.; B.30. <sup>13</sup>	bezpłatnie	0

<sup>13</sup> finansowanie w ramach programów lekowych: LECZENIE DYSTONII OGNISKOWYCH I POŁOWICZEGO KURCZU TWARZY (ICD-10 G 24.3, G 24.5, G 24.4, G 51.3, G 24.8, G 24.4); LECZENIE SPASTYCZNOŚCI W MÓZGOWYM PORĄŻENIU DZIECIĘCYM (ICD-10 G 80)

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla toksyny botulinowej typu A do wstrzykiwań (Dysport) w populacji dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu wskazano w analizie wnioskodawcy 4 komparatory: BSC (ang. *Best Supportive Care*) – najlepsza terapia podtrzymująca: rehabilitacja z lub bez doustnych środków antyspastycznych) jako standardowa praktyka w Polsce, [redacted], [redacted], alkohol etylowy oraz fenol jako aktywne terapie wskazane przez wytyczne praktyki klinicznej. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 [redacted]	[redacted]	[redacted] W komentarzu wnioskodawca zaznacza, [redacted] Z tego względu w ramach analiz HTA uwzględniane zostaną także badania, w których uczestniczyli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej bez względu na lokalizację mięśni.
Komparator 2 <b>Fenol stosowany miejscowo</b>	<i>Argumenty za:</i> - wskazany przez wytyczne polskie, a także część wytycznych zagranicznych jako terapia rekomendowana w terapii miejscowej w sytuacji, gdy BTX-A nie są dostępne - niskie koszty podania sprawiają, że pomimo braku refundacji, dostęp do terapii nie jest ograniczony względami kosztowymi, w tej sytuacji może zastępować BTX-A, pomimo wskazywanych ograniczeń takiej formy leczenia	brak
Komparator 3 <b>Alkohol etylowy stosowany miejscowo</b>	<i>Argumenty za:</i> - wskazany przez wytyczne polskie, a także część wytycznych zagranicznych jako terapia rekomendowana w terapii miejscowej w sytuacji, gdy BTX-A nie są dostępne - niskie koszty podania sprawiają, że pomimo braku refundacji, dostęp do terapii nie jest ograniczony względami kosztowymi, w tej sytuacji może zastępować BTX-A, pomimo wskazywanych ograniczeń takiej formy leczenia	brak
Komparator 4 <b>BSC (najlepsza terapia)</b>	<i>Argumenty za:</i> - z uwagi na brak refundowanej terapii	brak

<p>podtrzymująca) rehabilitacja z możliwością podania leków doustnych</p>	<p>miejscowej w spastyczności kończyny górnej stanowi w Polsce aktualny standard postępowania z pacjentem</p>	
---	---	--

W Polsce aktualnie żadna terapia aktywna nie jest finansowana ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu, analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wybranych przez wnioskodawcę komparatorów, które stanowią standardową praktykę oraz aktywne terapie wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej.

W opinii ekspertów obecnie stosowane technologie medyczne w podanym wskazaniu to: rehabilitacja medyczna (kinezyterapia, fizykoterapia, masaż leczniczy, mobilizacje, hydroterapia i terapia zajęciowa); leczenie farmakologiczne (doustnie: Baclofenum, Tolperisonum, Tetrazepam, Methocarbamolium, Clonazepamum, Dantrolen, Chlormezanon, Tizanidinum; do kanału kręgowego przez pompę: Baclofenum; miejscowo: alkohol etylowy i fenol); leczenie chirurgiczne (tendotomia, rizotomia, drezotomia); elektrostymulacja neurochirurgiczna na poziomie rdzenia, mózgu i mózdzku. Żaden z ekspertów nie wymienił leku Botox jako komparatora dla toksyny botulinowej typu A do wstrzykiwań (Dysport).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu pacjentów po udarze ze spastycznością kończyny górnej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> zbadanie efektywności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typ A w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE, The Cochrane Library, Bireme, Web of Science, Scisearch / (1989–2004)</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej</p> <p><b>Interwencja:</b> [redacted]</p> <p><b>Komparatory:</b> [redacted]</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Zmiana wyniku w skali MAS Zmiana oceny ogólnej (GAS)</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 RCT, 329 pacjentów</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> Obserwowano istotną statystycznie poprawę oceny ogólnej (GAS) u pacjentów poddanych terapii toksyną botulinową typ A w okresie 4-6 tyg. (wyniki 2 spośród 3 badań włączonych do meta-analizy nie były istotne statystycznie, w wynikach meta-analizy stwierdzono wyniki istotne statystycznie na korzyść toksyny botulinowej typu A – OR: 3.27 IC95%: 1.38-7.74). Wykazano również istotną klinicznie poprawę wyrażoną w skali MAS po zastosowaniu toksyny botulinowej typ A. Wszystkie włączone badania wykazywały lepszą odpowiedź terapeutyczną w grupie leczonej toksyną botulinową. W meta-analizie określono parametr WMD na poziomie 0.95 (IC95%: 0.74-1.17) – wyn k istotny statystycznie.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa nie była możliwa ze względu na brak odpowiednich danych.</p>
<p>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> zbadanie skuteczności toksyny botulinowej w redukcji spastyczności lub poprawy sprawności u dorosłych pacjentów po udarze</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE / (1966–IX 2006), EMBASE / (1988–IX 2006), CENTRAL / (2006), abstrakty i doniesienia konferencyjne oraz referencje zakwalifikowanych prac</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej lub dolnej</p> <p><b>Interwencja:</b> [redacted]</p> <p><b>Komparatory:</b> [redacted]</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana wyniku w skali ASH</li> <li>• Odsetek pacjentów z <math>\geq 2</math> pkt redukcją wyniku w skali ASH po 3, 6, 8 i 12 tyg.</li> <li>• Poprawa oceny ogólnej (GAS)</li> <li>• Pole powierzchni pod wykresem zmiany wyniku w skali ASH</li> <li>• Ocena niepełnosprawności funkcjonalnej</li> <li>• Ból</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Ciężkie działania niepożądane</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 11 RCT, 782 pacjentów</p> <p><b>Wyniki:</b> W 2 RCT z zastosowaniem preparatu [redacted] (142 pacjentów) przy określaniu pierwotnego punktu końcowego wykorzystano skalę ASH (redukcja wyników w skali ASH o co najmniej 2 punkty w grupie toksyny botulinowej typ A i placebo). Wyniki wskazują, że toksyna botulinowa typu A jest efektywna w okresie 4 tygodni od podania preparatu (dawka [redacted] 500 j.m. i 1000 j.m.), wyn ki dla dawki [redacted] 1500 j.m. nie są istotne statystycznie.</p> <p>[redacted] 500 j.m.: OR=0,22 (CI95%: 0,06; 0,81) [redacted] 1000 j.m.: OR=0,22 (CI95%: 0,09; 0,52) [redacted] 1500 j.m. OR=0,42 (CI95%: 0,42 (0,11; 1,56)</p> <p>W okresie 8 tygodni po podaniu preparatu: [redacted] 350 j.m. OR=0,02 (CI95%: 0,0-0,34, p=0,008) [redacted] 500 j.m. OR=0,0 (CI95%: 0,0-0,06, p&lt;0,0001) [redacted] 1000 j.m. OR=0,0 (CI95%: 0,0-0,17, p=0,005)</p> <p>Uzyskano porównywalne wyniki gdy uwzględniono 1-punktową redukcję w skali ASH</p> <p>W 3 badaniach z zastosowaniem [redacted] (184 pacjentów) badano skuteczność toksyny botulinowej typ A w odniesieniu do różnych stawów kończyny górnej (łokieć, nadgarstek, zginacze palców) w okresie 3-6 lub 9-12 tyg. Po podaniu preparatu. Ogólne wyniki przemawiały na korzyść toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo.</p> <p>Zamiany w skali ASH w odniesieniu do spastyczności łokcia, nadgarstka</p>

			<p>i zginaczy palców u pacjentów leczonych toksyną botulinową typu A lub placebo (3-6 tyg. od podania preparatu)</p> <p>łokieć: WMD= -0,95 (CI95%: -1,48; -0,41)</p> <p>nadgarstek: WMD=-1,35 (CI95%: -1,68; -1,03)</p> <p>zginacze palców: WMD=-1,07 (CI95%: -1,40; -0,74)</p> <p>9-12 tyg. po podaniu preparatu:</p> <p>łokieć: WMD= -0,89 (CI95%: -1,32; -0,28)</p> <p>nadgarstek: WMD= -0,83 (CI95%: -1,13; -0,53)</p> <p>zginacze palców: WMD= -0,76 (CI95%: -1,13; -0,39)</p> <p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>Wykazano istotną statystycznie przewagę terapii toksyną botulinową typu A nad placebo w zakresie redukcji napięcia mięśniowego w 4. i 8. tyg. od podania preparatu oraz poprawę wyniku w skali ASH w zginaczach łokcia, nadgarstka i palców w okresie 3–6 tyg. i 9–12 tyg. od pobadania preparatu.</p>
<p>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> finansowane ze środków rządowych</p>	<p><b>Cel:</b> zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności kończyny górnej po udarze</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Biosis Previews, MEDLINE, EMBASE, PASCAL, ToxFile, The Cochrane Library / (V 2004), szara literatura, bazy badań klinicznych, sieć Internet, referencje zidentyfikowanych pozycji bibliograficznych, kontakt z ekspertami, właściwymi agencjami i producentami leków oraz autorami opublikowanych badań klinicznych</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p><b>Komparatory:</b></p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocena spastyczności (skala ASH, MAS, EAS)</li> <li>- Zakres ruchu (PROM, AROM)</li> <li>- Ból</li> <li>- Sprawność funkcjonalna/ niepełnosprawność (wg oceny pacjenta, opiekuna i lekarza)</li> <li>- działania niepożądane</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 9 RCT, 596 pacjentów</p> <p><b>Wyniki meta-analizy:</b></p> <p><u>ocena spastyczności:</u></p> <p>skala ASH, nadgarstek: WMD -0,54 [CI95% -0,78; -0,30]</p> <p>skala EAS, łokieć (fixed effect model): WMD -4,65 [CI95% -9,02; -0,28]</p> <p>skala EAS, nadgarstek: WMD -11,73 [CI95% -16,72; -6,74]</p> <p>skala EAS, palec: WMD -7,87 [CI95% -13,49; -2,24]</p> <p><u>zakres ruchu:</u></p> <p>PROM (zakres ruchu biernego) łokieć: WMD 2,58 [CI95%: -6,37; 11,54]</p> <p>PROM (zakres ruchu biernego) nadgarstek: WMD 9,00 [CI95%: -0,28; 18,28]</p> <p>AROM (zakres ruchu aktywnego) łokieć: WMD 4,29 [CI95%: -13,83; 5,24]</p> <p>AROM (zakres ruchu aktywnego) nadgarstek: WMD 2,03 [CI95%: -6,80; 10,86]</p> <p><u>działania niepożądane:</u></p> <p>RD -0,01 [CI95%: -0,16, 0,13]</p> <p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>U pacjentów stosujących toksynę botulinową typu A obserwowano zmniejszenie napięcia mięśni oraz zwiększenie zakresu ruchu (PROM) w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Leczenie toksyną botulinową cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, bez istotnych statystycznie różnic względem placebo.</p>
	<b>Cel:</b> skuteczność leczenia poudarowej	<b>Populacja:</b> Pacjenci ze spastycznością poudarową	<b>Włączone badania:</b> 4 RCT i 8 nRCT, 304 pacjentów



<p>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>spastyczności kończyny górnej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE / (I 1966–X 2000), Current Contents / (I 1996–X 2000), CINAHL (I 1982–X 2000) , The Cochrane Library / (BD)</p>	<p>kończyny górnej</p> <p><b>Interwencja:</b> [redacted]</p> <p><b>Komparatory:</b> [redacted]</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocena spastyczności i zakresu ruchu</li> <li>- Ocena sprawności funkcjonalnej</li> <li>- Jakość życia i satysfakcji</li> <li>- Działania niepożądane</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> RCT, nRCT, opubl kowane w formie pełnotekstowej</p>	<p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>Zastosowanie toksyny botulinowej typu A zamiast placebo u pacjentów po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej wiązało się ze zmniejszeniem napięcia mięśni oraz zwiększeniem zakresu ruchu (PROM). Ponadto dodanie elektrostymulacji do terapii toksyną botulinową typu A związane jest z efektem synergicznym. Nie wykazano wpływu terapii toksyną botulinową typu A na sprawność funkcjonalną. Leczenie toksyną botulinową typu A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Na podstawie badań nRCT wskazano na skuteczność fenolu i alkoholu etylowego w zakresie redukcji spastyczności i poprawy PROM, jednakże skuteczność tej formy terapii wciąż wymaga potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych.</p>
<p>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>badania częściowo sfinansowano ze środków [redacted] na rzecz Center for Health Outcomes and Pharmacoeconomic Research at the University of Arizona College of Pharmacy, jednak autorzy deklarują, że [redacted] nie miał wpływu na zawartość publikacji.</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd systematyczny aktualnych badań skupiających się na współczesnej farmakoterapii poudarowej spastyczności kończyny górnej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL / (I 1995–VII 2010), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej</p> <p><b>Interwencje:</b> [redacted]</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena spastyczności (skala ASH i MAS)</li> <li>• Ocena sprawności funkcjonalnej lub niepełnosprawności (skala FIM, Fugl-Meyer, Barthel i DAS - Disability Assessment Scale)</li> <li>• Ból</li> <li>• Zakres ruchu</li> <li>• Ocena ogólna</li> <li>• Jakość życia związana ze zdrowiem</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> RCT/nRCT/badania „open label”/badania obserwacyjne</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 23 RCT i 31 nRCT/badania typu „open label”/badania obserwacyjne – w sumie 2411 pacjentów</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wykazano, że stosowanie toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo wiąże się z istotną statystycznie redukcją spastyczności. Ponadto stwierdzono istotną statystycznie przewagę toksyny botulinowej typu A nad tiazynidyną. Wykazano także, że leczenie spastyczności kończyny górnej z wykorzystaniem leczenia dokanałowego baklofenem związane jest z redukcją spastyczności. Terapia toksyną botulinową typ A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa – w zakwalifikowanych badaniach nie raportowano ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych.</p>
<p>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd systematyczny badań dot. leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej i dolnej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b></p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci ze spastycznością poudarową kończyny górnej, w opracowaniu wykonano również odrębną analizę pacjentów z bólem ramienia, którego konsekwencją jest spastyczność kończyny</p> <p><b>Interwencje:</b> [redacted]</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 13 RCT i 6 nRCT – 1559 pacjentów</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wykazano, że stosowanie toksyny botulinowej typu A w monoterapii lub terapii skojarzonej wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem spastyczności kończyny górnej. Brak jest wiarygodnych doniesień potwierdzających skuteczność terapii toksyną botulinową typu A w zakresie funkcjonalności i jakości życia.</p>



	MEDLINE, EBASE, MANTIS, PASCAL and Sci Search / (IX 2012)	<b>Komparator:</b> ██████████ <b>Punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena spastyczności i zakresu ruchu</li> <li>• Ocena sprawności funkcjonalnej</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul> <b>Metodyka:</b> RCT, nRCT	
--	---	--	--

W wyniku wyszukiwania do analizy wnioskodawcy włączono 6 przeglądów systematycznych, oceniających efektywność kliniczną toksyny botulinowej typ A w leczeniu pacjentów po udarze ze spastycznością kończyny górnej. W przypadku 4 publikacji nie ustalono źródła finansowania, jeden przegląd finansowany był ze środków instytucji rządowych. Przegląd systematyczny ██████████ był współfinansowany przez ██████████, jednak autorzy badania deklarują, że nie miał on wpływu na zawartość przeglądu. Nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń obniżających wiarygodność wewnętrzną lub zewnętrzną włączonych przeglądów systematycznych. Wnioski autorów przeglądów są spójne i przemawiają na korzyść terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typ A w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej.

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

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z opisem wnioskodawcy w pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

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

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

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

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

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej wnioskodawca dokonał 17 grudnia 2012 r. i przeprowadził aktualizację wyszukiwania w najważniejszych bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) 1 marca 2013 r. – nie odnaleziono dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. W wyniku wyszukiwania kontrolnego Agencji nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy na

dzień złożenia wniosku, a otrzymane wyniki wyszukiwania są zbieżne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę.

Zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do przedmiotu analizy. Strategia wyszukiwania w przeglądzie wnioskodawcy była wystarczająco czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła i sposób ich połączenia. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie niezależnie pracujące osoby. Wyniki wyszukiwania wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego przeprowadzone przez wnioskodawcę.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

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

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z poudarową (udar/udary niedokrwienny lub krwotoczny przebyty w okresie, co najmniej 3 mies. przed włączeniem do terapii) spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub [redacted] [redacted]*	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono etiologii spastyczności lub włączano pacjentów bez względu na etiologię, a wyniki przedstawiono łącznie, bez odpowiedniej stratyfikacji</li> <li>analizowano pacjentów ze spastycznością poudarową kończyn (górnej i/lub dolnej), a wyniki przedstawiono łącznie bez odpowiedniej stratyfikacji</li> <li>kwalifikowano pacjentów wyłącznie z populacji azjatyckiej</li> </ul>	adekwatne do przedmiotu wniosku
<b>Interwencja</b>	[redacted] Do analizy kwalifikowano badania, w których oceniana interwencja stosowana była łącznie z BSC (rehabilitacja z lub bez doustnych środków antyspastycznych), co zostało jasno sprecyzowane w badaniu, lub też protokół badań nie wykluczał możliwości stosowania BSC	<ul style="list-style-type: none"> <li>zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie było dozwolone stosowanie BSC, zdefiniowanego jako rehabilitacja w połączeniu z lub bez doustnych środków antyspastycznych</li> <li>nie określono rodzaju lub dawki użytego preparatu</li> </ul>	adekwatne do przedmiotu wniosku
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiadające standardowej praktyce w Polsce: <ul style="list-style-type: none"> <li>BSC</li> </ul> </li> <li>Aktywne terapie wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>A kohol etylowy (podanie miejscowe);</li> <li>Fenol (podanie miejscowe)</li> </ul> </li> </ul> <p>W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących preparat Dysport z komparatorami, w przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne o wspólnej z badaniami dla preparatu Dysport grupie referencyjnej (BSC),</p>		adekwatne do przedmiotu wniosku

	umożliwiającej przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Za spełniające kryteria włączenia do analizy uznawano również prace, w których grupy badane otrzymujące aktywną terapię stosowały jednocześnie BSC (protokół jasno precyzował takie kryterium lub nie wykluczał jego możliwości)		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS lub ASH;</li> <li>o Zakres ruchu aktywnego (AROM) lub biernego (PROM);</li> <li>o Ocena funkcjonalności/sprawności ogólnej i zadaniowej;</li> <li>o Ocena bólu w spoczynku i w trakcie wykonywania ruchu;</li> <li>o Subiektywna ocena skuteczności terapii wg pacjenta i/lub opiekuna;</li> <li>o Jakość życia.</li> </ul> </li> <li>• Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Działania niepożądane ogółem, w tym ciężkie, związane z leczeniem i wymagające przerwania terapii;</li> <li>o Działania niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia.</li> </ul> </li> </ul>		adekwatne do przedmiotu wniosku
<b>Typ badań</b>	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym lub skrzyżowane, jeśli raportowano wyniki przed pierwszym przejściem krzyżowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania, z których wyniki opublikowano wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych,</li> <li>• stanowiące opracowania wtórne danych pierwotnych z badań RCT</li> </ul>	adekwatne do przedmiotu wniosku
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim</li> <li>• badania przeprowadzone u ludzi</li> <li>• badania, których wyniki opublikowano w postaci pełnych tekstów</li> </ul>		adekwatne do przedmiotu wniosku

\* Za spełniające kryteria włączenia do analizy uznawano również badania, w których kryterium włączenia stanowiła spastyczność o stopniu napięcia mięśniowego MAS  $\geq 1$  w kończynie górnej, ponieważ w badaniach tych (2 prace: *De Boer 2008* oraz *Yelnik 2007*) przynajmniej 50% pacjentów badania miało napięcie mięśniowe MAS  $\geq 2$ . Zatem dla zapewnienia kompletności prezentowanych informacji wyniki tych badań również zaprezentowano w analizie. Do analizy klinicznej kwalifikowano także badania, w których czas od wystąpienia udaru był krótszy niż 3 mies. lub nie podano informacji na ten temat. Analiza median i średnich czasu od udaru mózgu we wspomnianych badaniach wskazywała, że w przeważającej liczbie przypadków okres ten przekraczał 3 mies., [redacted]. Ponadto za spełniające kryteria kwalifikacji do analizy uznawano wszystkie próby kliniczne obejmujące pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o etiologii poudarowej bez względu na lokalizację mięśni dotkniętych spastycznością, czas od przebytego udaru oraz obecność bólu ramienia towarzyszącego spastyczności.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [redacted]

[redacted], w tym dla następujących porównań:

#### 1. Dysport vs BSC, w tym:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą w badań:

- **Dysport + BSC vs BSC** (11 publikacji)
  - *BoTULS*
- **Dysport + BSC vs PLC + BSC** (15 publikacji)
  - *Bakheit 2000*
  - *Bakheit 2001*
  - *Bhakta 2000*
  - *Hesse 1998*
  - *Kong 2007*
  - *Marco 2007*
  - *McCroory 2009*
  - *Yelnik 2007*

[REDACTED]

[REDACTED]

Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badanie *Bakheit 2004*.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Bakheit 2000</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Ipsen Limited</p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, wieloośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport w pojedynczym podaniu w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b></p> <p>wieloośrodkowe (11 ośrodków w zachodniej Europie)</p> <p><b>- schemat badania:</b> Dysport vs PLC; układ równoległy; 1:1:1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b> tak; brak opisu metody</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 16 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> mITT</p>	<p><b>Dysport:</b></p> <p>500 U; 1000 U; 1500 U i.m. w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe;</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencję</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Mięśnie zginacze łokcia, nadgarstka i palców oraz mięsień dwugłowy ramienia</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Pacjenci z niedowładem połowicznym po udarze mózgu, u których stwierdzono spastyczność mięśni – wyn k <math>\geq 2</math> w skali MAS – w okresie <math>\geq 3</math> mies. Od wystąpienia udaru mózgu.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci z przykurczami w obrębie stawów kończyny górnej (przykurcz definiowany jako poważne ograniczenie zakresu ruchów w obrębie stawu);</li> <li>2. Wcześniejsza terapia toksyną botulinową, neuroлиза alkoholem lub fenolem lub inna terapia miejscowa spastyczności kończyny górnej.</li> </ol> <p><b>Liczebność grup:</b> Dysport 500 U: 22 Dysport 1000 U: 22 Dysport 1500 U: 19 PLC: 19</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> brak danych</p> <p><b>Drugorzędowe:</b> nasilenie spastyczności (MAS); zakres ruchu w stawach (ROM); ocena motoryczna (RAM); ocena niepełnosprawności (wskaźnik k Barthel); możliwości funkcjonalne; działania niepożądane</p>
<p><b>Bakheit 2001</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Ipsen Limited</p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, wieloośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport w pojedynczym podaniu w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Wieloośrodkowe (7 ośrodków w zachodniej Europie)</p> <p><b>- schemat badania:</b> Dysport vs PLC; układ równoległy, 1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b> Tak; metoda prawidłowa (randomizacja blokowa)</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 16 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p>	<p><b>Dysport:</b></p> <p>1000 i.m.; i.m. w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencję</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Mięśnie zginacze łokcia, nadgarstka i palców oraz mięsień dwugłowy ramienia</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Udar mózgu (definiowany zgodnie z kryteriami WHO) <math>\geq 3</math> mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>2. Napięcie <math>\geq 2</math> mięśni spośród: zginaczy łokcia, nadgarstka lub palców – wynik <math>\geq 2</math> w skali MAS (dla trzeciego mięśnia wynik równy 1+).</li> </ol> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Stały przykurcz mięśni kończyny górnej (przykurcz definiowany jako poważne ograniczenie zakresu ruchów w obrębie stawu przy ruchach biernych);</li> <li>4. Wcześniejsza terapia fenolem lub alkoholem;</li> <li>5. Wcześniejsza terapia lekami neurolytycznymi w celu leczenia spastyczności kończyny górnej;</li> </ol>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> zmiana nasilenia spastyczności mięśni łokcia, nadgarstka i palców (MAS) w 4 tyg.</p> <p><b>Drugorzędowe:</b> nasilenie spastyczności (MAS) w 16 tyg., zakres ruchu (ROM) w stawach: łokciowych i nadgarstku i palcach, nasilenie bólu mięśni w ramieniu, ręce, nadgarstku i w palcach w spoczynku i w ruchu, funkcjonowanie pacjentów w czynnościach dnia codziennego (indeks Barthel; trudności w wykonywaniu czynności: ubieranie się (włożenie ręki do rękawa) i higiena osobista (umycie włosów i obcięcie paznokci)), ocena</p>

	- <b>metoda analizy wyników</b> ITT		Terapia toksyną botulinową <6 mies. od kwalifikacji do badania. <b>Liczebność grup:</b> Dysport 1000 j.m. – 27 pacjentów PLC – 32 pacjentów	realizacji wyznaczonego przed badaniem celu (GAS), ogólna ocena korzyści wg pacjentów i badaczy, działania niepożądane
<b>Bhakta 2000</b>  Bhakta 2000 Bhakta 2008 Bhakta 1999 Bhakta 2000a Bhakta 2002 Bhakta 2001  <u>Źródło finansowania:</u> Ipsen Ltd  Randomizowana, podwójnie zaślepiona, jednoośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu preparatu Dysport na niepełnosprawność pacjentów ze spastycznością barku po udarze mózgu i obciążenie ich opiekunów	- <b>liczba ośrodków:</b> Jednoośrodkowe (Wie ka Brytania)  - <b>schemat badania:</b> Dysport vs PLC; układ równoległy, 1:1  - <b>randomizacja:</b> tak; metoda prawidłowa (zapieczętowane koperty)  - <b>zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa  - <b>okres obserwacji</b> 12 tyg.  - <b>typu hipotezy:</b> Superiority  - <b>metoda analizy wyników</b> mITT	<b>Dysport:</b> 1000 j.m.; <i>i.m.</i> ; w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe  <b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencje  <b>Miejsca iniekcji:</b> Mięśnie zginacze: łokcia, nadgarstka i palców oraz mięsień dwugłowy ramienia i mięsień ramiennie-promieniowy	<b>Kryteria włączenia:</b> - Pacjenci >6 mies. po udarze mózgu z niedowładem połowicznym; - Spastyczność zginacza łokcia oraz palców – wyn k >2 w skali MAS; - Co najmniej umiarkowane trudności w 2 z 8 czynności definiujących sprawność pacjenta  <b>Kryteria wykluczenia:</b> - Zdolność do wykonywania czynności ręką ze spastycznością; - Wcześniejsze leczenie spastyczności toksyną botulinową lub fenolem.  <b>Liczebność grup:</b> Dysport 1000 U – 20 pacjentów PLC – 20 pacjentów	<b>Pierwszorzędowy:</b> ocena niepełnosprawności przez pacjenta i obciążenia związane z opieką nad nim przez opiekuna (w czynnościach związanych z ubieraniem się i higieną osobistą) w 6 tyg.  <b>Drugorzędowe:</b> Ocena siły mięśni kończyny górnej (MRC), pomiar siły ścisku dłoni (MVG), spastyczność przywodziela ramienia, zginacza łokcia oraz zginaczy palców (MAS), zakres ruchu dla ramienia, łokcia i nadgarstka (ROM), ocena bólu, działania niepożądane, reakcje związane z udarem (AR) i ich wpływ na czynności dnia codziennego, wpływ toksyny botulinowej A na AR
<b>BoTULS</b>  Munin 2011 Rodgers 2008 Shaw 2008 Shaw 2009 Shaw 2009a Shaw 2009b Shaw 2011 Shaw 2010 Shaw 2010a Shaw 2010b Shaw 2010c  <u>Źródło finansowania:</u> Ipsen Pharma	- <b>liczba ośrodków:</b> Wieloośrodkowe (12)  - <b>schemat badania:</b> Dysport + fizjoterapia vs fizjoterapia; badanie równoległe, 1:1  - <b>randomizacja:</b> tak, metoda prawidłowa (metoda permutowanych bloków)  - <b>zaślepienie:</b> Niezaślepienie (zaślepienie były osoby oceniające wyniki)  - <b>okres obserwacji</b> 12 mies.  - <b>typu hipotezy:</b>	<b>Dysport:</b> 200–1000 U j.m., <i>i.m.</i> ; w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe oraz fizjoterapia (w razie potrzeby po 3, 6, 9 mies. dokonywano kolejnej iniekcji preparatu Dysport oraz kontynuowano fizjoterapię)  <b>PLC:</b> fizjoterapia (w razie potrzeby po: 3, 6, 9 mies. fizjoterapia była kontynuowana)  <b>Miejsca iniekcji:</b> Główne spastyczne mięśnie łokcia, nadgarstka, dłoni, barku	<b>Kryteria włączenia:</b> Wiek >18 lat;  Udar mózgu ≥1 mies. przed włączeniem do badania;  Spastyczność kończyny górnej – wynik >2 w skali MAS dla łokcia oraz/lub spastyczność dłoni, nadgarstka lub barku;  Ograniczona sprawność kończyny górnej (ARAT od 0 do 56);  Podpisana zgoda pacjenta lub jego opiekuna na uczestnictwo w badaniu oraz odpowiednie funkcje poznawcze i komunikacyjne chorych, aby postępować zgodnie z jego protokołem.  <b>Kryteria wykluczenia:</b> Poważne zaburzenia mowy lub upośledzenie	<b>Pierwszorzędowy:</b> ARAT – po 1 mies.  <b>Drugorzędowe:</b> Niepełnosprawność i ograniczenie czynności kończyny górnej (ARAT, wskaźnik Barthel), wskaźnik k ruchliwości (MI), pomiar siły ścisku dłoni, test dziewięciu kołków (Nine-Hole Peg Test); nasilenie spastyczności (MAS); pytania dotyczące podstawowych czynności kończyny górnej; jakość życia (SIS, EQ-D5, Oxford handicap scale); ocena bólu kończyny górnej (skala numeryczna), GAS oceniany za pomocą Kanadyjskiego Pomiaru Wykonania Zajęciowego (COPM) dla pacjentów którzy wybrali jako cel



	<p>Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> mITT</p>		<p>uniemożliwiające wykonanie testu ARAT;</p> <p>Inne poważne zaburzenia funkcjonowania ręki takie jak: złamanie barku lub jego unieruchomienie ≤ 6 mies. przed kwalifikacją do badania, amputacja ręki lub poważne zapalenie stawów;</p> <p>Stały przykurcz kończyny górnej;</p> <p>Kobiety w ciąży, w okresie laktacji, planujące zajście w ciążę, a także które nie zgadzają się na stosowanie środków antykoncepcyjnych w okresie trwania badania;</p> <p>Inne choroby, które mogą wpływać na rehabilitację lub ocenę wyników np. ślepotą, nowotwór złośliwy;</p> <p>Inne choroby, które mogą wpływać na kończynę górną objętą spastycznością takie jak: stwardnienie rozsiane lub porażenie mózgowe;</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania zastrzyków domięśniowych;</p> <p>Przekonania religijne niepozwalające na stosowanie preparatów krwiopochodnych;</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania toksyny botulinowej A m.in.: zaburzenia krzepnięcia, miastenia, używanie leków aminoglyozydowych;</p> <p>Terapia toksyną botulinową kończyny górnej &lt;3 mies. od kwalifikacji do badania;</p> <p>Uczulenie na jakikolwiek składnik leku;</p> <p>Wcześniejsza rejestracja w tym badaniu.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> Dysport + fizjoterapia 200-1000 j.m. – 170 pacjentów Fizjoterapia: 162 pacjentów</p>	<p>kończynę górną); działania niepożądane, ocena wpływu stopnia niepełnosprawności oraz długości okresu między udarem a podaniem preparatu Dysport na skuteczność interwencji</p>
<p>Źródło finansowania:</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)</p> <p><b>- schemat badania:</b>  vs PLC; układ równoległy, 1:1</p>	<p>: 200–240 U j.m.; i.m. w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencje</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Mięśnie zginacze łokcia, nadgarstka i palców</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek ≥21 lat;</p> <p>Udar mózgu ≥6 mies. przed włączeniem do badania;</p> <p>Ogniskowa spastyczność nadgarstka i palców (napięcie zginacza nadgarstka – wyn k 3 lub 4</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> Niepełnosprawność po 6 tyg. wg oceny pacjenta w 4 obszarach: higiena osobista, ubieranie się, ból, położenie kończyn (DAS)</p> <p><b>Drugorzędowe:</b></p>



<p>Randomizowana, wieloosrodkowa, podwójnie zaślepiona próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu w leczeniu spastyczności nadgarstka i palców po udarze mózgu</p>	<p><b>- randomizacja:</b> tak; brak opisu metody</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 12 tyg. (po 12 tyg. fazy zaślepienia porównującej vs PLC nastąpiła faza otwarta trwająca do 42 tyg. od rozpoczęcia badania)</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> Sk: mITT Bp: ITT</p>		<p>w skali Ashworth; napięcie zginacza palca – wynik <math>\geq 2</math> w skali Ashworth);</p> <p>Trudności w utrzymaniu higieny i ubieraniu się, ból, nieprawidłowe położenie nadgarstka i palców (2 lub 3 w skali DAS).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Stały przykurcz mięśni lub głęboka atrofia mięśni w kończynie objętej spastycznością; Wcześniejsza lub planowana terapia jakąkolwiek toksyną botulinową, fenolem, alkoholem lub operacja; Zmiana doustnej terapii antyspastycznej w ciągu ostatnich 3 mies.; Terapia dokanałowa baklofenem lub dowolnym środkiem wpływającym na przewodnictwo nerwowomięśniowe; Kobiety w ciąży, w okresie laktacji lub planujące zajście w ciążę.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> 64 PLC: 62</p>	<p>Napięcie mięśniowe (ASH), ocena realizacji celu (GAS) wg pacjentów i lekarzy, przeciwciała neutralizujące toksynę botulinową typu A, ocena niepełnosprawności (DAS), działania niepożądane</p>
<p>Źródło finansowania:</p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, wieloosrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności różnych dawek preparatu w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Wieloosrodkowe (19 ośrodków w Stanach Zjednoczonych)</p> <p><b>- schemat badania:</b> vs PLC; układ równoległy; 1:1:1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b> tak, metoda prawidłowa (komputerowa)</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 24 tyg. (Część pacjentów otrzymała tylko jedną dawkę i ich okres</p>	<p>90 j.m.; 180 j.m.; 360 j.m. i.m. w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencje</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Mięśnie zginacze: łokcia, nadgarstka i palców</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Udar mózgu <math>\geq 6</math> tygodni przed włączeniem do badania, potwierdzony przez neurologa;</p> <p>Spastyczność kończyny górnej przejawiająca się zwiększonym tonusem w mięśniu zginaczu nadgarstka (wynik w skali MAS<math>\geq 3</math>) oraz mięśniu zginaczu łokcia (wynik w skali MAS<math>\geq 2</math>);</p> <p>Pisemna zgoda pacjentów na badanie i odpowiednie funkcje poznawcze i komunikacyjne chorych aby postępować zgodnie z jego protokołem.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Stały przykurcz mięśni lub głęboka atrofia mięśni w kończynie objętej spastycznością; Wcześniejsza lub trwająca terapia jakąkolwiek</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> Napięcie mięśniowe zginacza nadgarstka (MAS) w 1,2,3 i 6 tyg.</p> <p><b>Drugorzędowy:</b> Napięcie mięśniowe zginacza łokcia i palców, PGA wg pacjenta i lekarza, ocena częstości występowania i nasilenia bólu, ocena niepełnosprawności, ocena potrzeby pomocy chorym (FIM), jakość życia (SF-36), działania niepożądane</p>

	<p>leczenia wynosił 12 tyg.)</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> mITT</p>		<p>toksyną botulinową, fenolem, lekami wpływającymi na przewodność nerwo-mięśniowe lub operacją;</p> <p>Gips na kończynie objętej spastycznością;</p> <p>Maksymalna pojemność życiowa płuc (FVC) oraz pierwszosekundowa natężona objętość wydechu (FEV1) <math>\leq 65\%</math> spodziewanej wartości;</p> <p>Uczestnictwo w innych badaniach klinicznych <math>\leq 30</math> dni przed rozpoczęciem badania;</p> <p>Zdiagnozowana: miastenia, zespół Lamberta-Eatona, stwardnienie zanikowe boczne lub inna choroba, która może wpłynąć na wynik badania;</p> <p>Uczulenie na jakikolwiek składnik stosowanych w badaniu leków;</p> <p>Kobiety w ciąży, w okresie laktacji lub planujące zajście w ciążę.</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p><b>90 j.m.: 21</b></p> <p><b>180 j.m.: 23</b></p> <p><b>360 j.m.: 21</b></p> <p><b>PLC: 26</b> (W badaniu nie określono jakie leki antyastyczne przyjmowali pacjenci przed rozpoczęciem badania)</p>	
<p><b>Źródło finansowania:</b></p> <p>bark danych</p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, jednośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności preparatu [redacted] w odniesieniu do bólu i rotacji zewnętrznej barku u chorych ze spastycznością barku po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Jednośrodkowe (Holandia)</p> <p><b>- schemat badania:</b> [redacted] vs PLC; badanie równoległe, 1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b> tak; brak opisu metody</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; brak opisu metody</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 12 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> mITT</p>	<p>[redacted] 100 j.m.; i.m.; w dwóch iniekcjach</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencję</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Mięsień podłopatkowy</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>Wiek <math>&gt; 18</math> lat;</p> <p>Przeżyty udar mózgu;</p> <p>Poważny ból barku (<math>&gt; 40</math> mm w skali VAS <math>\geq 1</math> tyg.);</p> <p>Ograniczona bierna rotacja zewnętrzna kości ramiennej (<math>\geq 50\%</math> w porównaniu do kończyny bez spastyczności);</p> <p>Spastyczność mięśni łokcia – wynik <math>\geq 1</math> w skali MAS.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>Brak wystarczających zdolności poznawczych lub komunikacyjnych do oceny bólu w skali VAS;</p> <p>Współczynnik protrombiny (INR) <math>\geq 3</math>;</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> nasilenie bólu (VAS), rotacja zewnętrzna kości ramiennej w 6 i 12 tyg.</p>

			<p>Infiltracja stawu ramiennego ≤ 4 tyg.;</p> <p>Wcześniejsze uszkodzenia lub choroby barku (objętego lub nieobjętego spastycznością).</p> <p><b>Liczebność grup:</b>  10  PLC: 11</p>	
<p><b>Hesse 1998</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u>  Speywood Pharmaceuticals Ltd</p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, jednoośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport oraz elektrostymulacji w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b>  Jednoośrodkowe (Niemcy)</p> <p><b>- schemat badania:</b>  Dysport vs Dysport + elektrostymulacja vs PLC vs PLC + elektrostymulacja; układ równoległy, 1:1:1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b>  tak; brak opisu metody</p> <p><b>- zaślepienie:</b>  Podwójne; brak opisu metody</p> <p><b>- okres obserwacji</b>  12 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b>  Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b>  brak danych</p>	<p><b>Dysport:</b> 1000 i.m.; i.m.; Dysport: 1000 j.m.; i.m.+ elektrostymulacja</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencję + elektrostymulacja</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b>  Mięśnie zginacze: łokcia, nadgarstka i palców oraz mięsień dwugłowy ramienia i mięsień ramiennie-promieniowy</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b>  Pacjenci ≥6 oraz &lt;12 mies. po udarze mózgu;</p> <p>Poważna spastyczność mięśni zginaczy kończyny górnej (wynik ≥3 w skali MAS dla mięśnia łokcia i nadgarstka i palców);</p> <p>Brak możliwości ruchu kończyny objętej spastycznością (oprócz wysunięcia barku).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b>  Stały przykurcz kończyny górnej;</p> <p>Wcześniejsza terapia toksyną botulinową A, lekami neurolytycznymi;</p> <p>Pacjenci po operacji kończyny górnej ze spastycznością;</p> <p>Poważne zaburzenia poznawcze i komunikacyjne.</p> <p><b>Liczebność grup:</b>  Dysport 1000 j.m.: 6  Dysport 1000 j.m. + elektrostym.: 6  PLC:6  PLC + elektrostym.: 6</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b>  brak danych</p> <p><b>Drugorzędowe:</b>  napięcie mięśni łokcia, nadgarstka i palców (MAS), położenie kończyny w spoczynku, trudności pacjentów w aktywnościach dnia codziennego (mycie rąk, obcinanie paznokci, wkładanie ręki do rękawa) oceniane wg pacjentów i opiekuna, działania niepożądane</p>
<p><b>Kong 2007</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u>  Ipsen Beaufor</p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, jednoośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności preparatu Dysport w leczeniu bólu przy spastyczności barku przy porażeniu połowicznym po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b>  Jednoośrodkowe</p> <p><b>- schemat badania:</b>  Dysport vs PLC; badanie równoległe, 1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b>  tak, metoda prawidłowa (randomizacja blokowa, kod generowany komputerowo)</p> <p><b>- zaślepienie:</b>  Podwójne; metoda prawidłowa</p>	<p><b>Dysport:</b>  500 j.m.; i.m.; w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencję</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b>  Mięsień dwugłowy ramienia i mięsień piersiowy większy</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b>  Wiek 21-80 lat;</p> <p>Udar mózgu &gt;3 mies. przed włączeniem do badania;</p> <p>Ból barku związany z porażeniem połowicznym trwający ≥2 tyg. – wynik ≥4 w 10 pkt. skali VAS;</p> <p>Spastyczność przywodziciela ramienia oraz zginacza łokcia– wynik ≥2 w skali Ashworth).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b>  Wcześniejsze bóle/operacje barku;</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b>  ból barku (VAS) w 4 tyg.</p> <p><b>Drugorzędowe:</b>  napięcie przywodziciela ramienia i prostownika łokcia w skali Ashworth, pomiar biernego ROM, odczucie porażenia w kończynie górnej, nadwładnienie barku, ilość przyjmowanych leków przeciwbólowych i przeciwmuskurowych, działania niepożądane</p>

	<p><b>- okres obserwacji</b> 12 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> mITT</p>		<p>Poważna afazja lub zaburzenia funkcji poznawczych, które uniemożliwią ocenę w skali VAS;</p> <p>Odruchowa dystrofia współczulna;</p> <p>Ból ośrodkowy związany z udarem mózgu;</p> <p>Wcześniejsze choroby nerwowo-mięśniowe takie jak miastenia;</p> <p>Wcześniejsze leczenie toksyną botulinową.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> Dysport: 7 PLC: 9</p>	
<p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepią, dwuośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności preparatu w ograniczaniu bólu i niepełnosprawności pacjentów ze spastycznością i bólem barku po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Dwuośrodkowa (Stany Zjednoczone)</p> <p><b>- schemat badania:</b>  vs PLC; układ równoległy, 1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b> tak, metoda prawidłowa (zapieczętowane koperty)</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 12 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> ITT</p>	<p>140–200 j.m. (średnio 188 U); <i>i.m.</i> w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencje</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Mięsień piersiowy większy i obły większy</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek <math>\geq 18</math> lat; Waga <math>\geq 39,9</math> kg; Porażenie połowiczne lub niedowład połowiczny po udarze mózgu; Choroba stabilna; Zgoda na brak zmian dawkowania leków antyastycznych przez 3 tyg. przed kwalifikacją do badania i w jego trakcie; Brak zmian w poziomie bólu oraz sprawności kończyny objętej spastycznością po 2 tyg. fizjoterapii lub terapii zajęciowej; Ból barku <math>\geq 4</math> w skali VAS; Tonus mięśni ramienia <math>\geq 3</math> w skali MAS; Brak leczenia toksyną botulinową przed rokiem 1998; Zdolność do właściwej oceny bólu; Negatywny wynik testu ciążowego dla kobiet mogących zajść w ciążę; Dla pacjentów przyjmujących walfarynę współczynnik protrombiny w normie w ciągu 1 tyg. przed rozpoczęciem badania.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Nadwrażliwość lub alergia na jakikolwiek</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> ocena bólu (VAS) w 4 tyg.</p> <p><b>Drugorzędowe:</b>  napięcie mięśni (MAS), zakres ruchu (ROM), ocena bólu (skala McGill), ocena stopnia depresji (BDI), aktywność kończyny górnej (FMS), ocena potrzeby pomocy chorym (FIM), ocena niepełnosprawności (DAS), działania niepożądane</p>

			<p>składnik leków stosowanych w badaniu;</p> <p>Kobiety w ciąży, planujące ciążę, karmiące piersią, mogące zajść w ciążę a nieużywające środków antykoncepcyjnych;</p> <p>Używanie antybiotyków aminoglykozydowych, związków podobnych do kurary lub innych leków mogących wpływać na funkcje neuro-mięśniowe;</p> <p>Choroby: miastenia, zespół Eaton-Lamberta, stwardnienie zanikowe boczne, inne choroby które mogą zwiększyć ryzyko powikłań po iniekcji toksyny botulinowej;</p> <p>Infekcje lub problemy dermatologiczne w miejscu gdzie powinna być dokonywana iniekcja;</p> <p>Stały przykurcz kończyny objętej spastycznością;</p> <p>Poważne zapalenie lub obrzęk kończyny objętej spastycznością;</p> <p>Otyłość, która uniemożliwia iniekcję w odpowiednie miejsce;</p> <p>Planowane rozpoczęcie terapii innymi lekami antyspastycznymi w okresie trwania badania;</p> <p>Aktualne leczenie mogące spowodować ból ramienia lub narazić pacjenta na zwiększone ryzyko związane z badaniem;</p> <p>Poważna afazja, która może wpłynąć na wiarygodność ocenianych parametrów.</p> <p><b>Liczebność grup:</b>  <span style="background-color: yellow;">    </span>: 10  PLC: 11</p>	
<p><b>Marco 2007</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The Institut Municipal d'Investigacio Médica in Barcelona</p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepią, jednośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Jednośrodkowe (Hiszpania)</p> <p><b>- schemat badania:</b> Dysport + TENS vs PLC + TENS; badanie równoległe, 1:1</p> <p>TENS=elektrostymulacja</p> <p><b>- randomizacja:</b> tak, metoda prawidłowa, komputerowa</p>	<p><b>Dysport:</b> 500 j.m.; i.m.</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencję</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> 4 miejsca na obszarze mięśnia piersiowego większego</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek <math>\geq 18</math> lat;</p> <p>Pacjenci <math>\geq 3</math> mies. po udarze mózgu z niedowładem połowicznym;</p> <p>umiarkowanie poważny ból związany ze spastycznością;</p> <p>Ból <math>\geq 40</math>mm w wizualnej skali analogowej;</p> <p>Spastyczność mięśni – wynik w skali MAS <math>\geq 3</math>;</p> <p>Pacjenci, którzy byli w stanie dać pisemną zgodę</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> ocena bólu podczas ruchu barkiem (VAS)</p> <p><b>Drugorzędowe:</b> nasilenie spastyczności (MAS), zakres ruchu w stawie barkowym (ROM): zginanie, odwodzenie, obrót na zewnątrz</p>

<p>i bezpieczeństwa preparatu Dysport w leczeniu spastyczności barku po udarze mózgu</p>	<p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 6 mies.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> mITT</p>		<p>na badanie, zrozumieć i zaakceptować jego zasady.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>Łagodny niedowład połowiczny (poziom 6 w skali Brunnström);</p> <p>Zdiagnozowane dodatkowe uszkodzenia, choroby barku;</p> <p>Pacjenci z rozrusznikiem serca;</p> <p>Choroby obwodowego układu nerwowego;</p> <p>Nadwrażliwość na toksynę botulinową;</p> <p>Kobiety w ciąży.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> Dysport + TENS: 14 PLC + TENS: 15</p>	
<p><b>McCrorry 2009</b></p> <p>McCrorry 2009 Turner-Stokes 2010 Baguley 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ipsen Pty</p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, wielośrodkowa, próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu preparatu Dysport na jakość życia pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Wielośrodkowe (6 ośrodków australijskich)</p> <p><b>- schemat badania:</b> Dysport vs PLC; badanie równoległe, 1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b> tak, metoda prawidłowa (komputerowa)</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 24 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> mITT (W artykułach dodatkowych (Turner-Strokes 2010 oraz Baguley 2011) metoda analizy wyników to PP)</p>	<p><b>Dysport:</b> 750-1000 j.m. (dawka zależna była od odpowiedzi pacjenta na pierwszą dawkę); <i>i.m.a</i> następnie 500–1000 j.m.; <i>i.m.</i> po 12 tyg. w pojedynczej dawce lub w dawkach podzielonych na poszczególne partie mięśniowe</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencję</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Główne spastyczne mięśnie łokcia, nadgarstka lub palców (miejsce i ilość uzależnione od stanu pacjenta)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek <math>\geq 18</math> lat; Udar mózgu <math>\geq 6</math> mies. przed włączeniem do badania; Wynik w skali MAS <math>\geq 2</math> dla co najmniej dwóch mięśni spośród: zginacza łokcia, nadgarstka, palców (dla trzeciego mięśnia wyn <math>k \geq 1+</math>); Pacjenci, którzy byli w stanie wydać pisemną zgodę na badanie (odpowiednie funkcje poznawcze i komun. kacyjne).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Poważny przykurcz mięśni kończyny górnej lub inne problemy neurologiczne; Przyjmowanie antybiotyków amino gl. kozydowych; Terapia toksyną botulinową <math>&lt; 120</math> dni przed włączeniem do badania; Wcześniejsza terapia fenolem lub baklofenem w celu leczenia spastyczności barku.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> Dysport: 54 PLC: 42</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> ocena dobrego samopoczucia i jakości życia w 20 tygodniu za pomocą AQoL</p> <p><b>Drugorzędowe:</b> ocena bólu podczas ruchu barkiem (VAS), nasilenie spastyczności (MAS), zakres ruchu w stawie barkowym (ROM): zginanie, odwodzenie, obrót na zewnątrz</p>



<p><b>Źródło finansowania:</b></p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, naprzemienna próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności preparatu w skojarzeniu z terapią zajęciową przy spastyczności lub dystonii kończyny górnej po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Jednoośrodkowe (Stany Zjednoczone)</p> <p><b>- schemat badania:</b>  vs PLC; badanie naprzemiennie, 1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b> tak; brak opisu metody</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 2 x 12 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> mITT</p>	<p>: 300–400 U; <i>i.m.</i> w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencję</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Mięśnie zginacze nadgarstka oraz łokcia</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 19–80 lat;</li> <li>2. Spastyczność lub dystonia kończyny górnej po udarze mózgu;</li> <li>3. Udar mózgu &gt;6 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>4. Tonus przy prostowaniu nadgarstka i łokcia &gt;3 w skali ASH;</li> <li>5. Gwałtowne skurcze mięśni kończyny górnej z lub bez utrwalonego przykurczu zgięciowego ≥2 w skali PSFS.</li> </ol> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> brak danych</p> <p><b>Liczebność grup:</b> grupa 10 i 11 pacjentów</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> ocena funkcji motorycznej (MAL), spastyczność kończyny górnej (ASH)</p> <p><b>Drugorzędowy:</b> K-B-scale, ocena niepełnosprawności (Barthel Index), ocena stanu zdrowia (MOS-36), głębokie odruchy mięśnia: dwu i trójgłowego ramienia, ROM stawów kończyny górnej, zdolność motoryczna stawów (łokcia, nadgarstka, palców), pomiar siły ścisku dłoni, ocena bólu</p>
<p><b>Źródło finansowania:</b></p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, wieloośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności preparatu w leczeniu pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Wieloośrodkowa (3 ośrodki w Stanach Zjednoczonych)</p> <p><b>- schemat badania:</b>  w 3 różnych dawkach vs PLC; układ równoległy, 1:1:1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b> tak; brak opisu metody</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; brak opisu metody</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 16 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> mITT</p>	<p>: 75 j.m. <i>i.m.</i> vs 150 j.m. <i>i.m.</i> vs 300 j.m. <i>i.m.</i> w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe</p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencję</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Mięsień dwugłowy ramienia oraz mięśnie zginacze nadgarstka i łokcia</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Pacjenci ≥9 mies. po udarze;</p> <p>Średnie napięcie mięśni zginaczy łokcia i nadgarstka ≥2,5 w skali Ashwortha (≥2 w skali Ashwortha dla mięśni obydwu stawów);</p> <p>Nie zmienione leczenie antyspastyczne (jego dawkowanie/intensywność) oraz częstotliwość i rodzaj fizjoterapii przez ≥2 mies. przed rozpoczęciem badania i zgodna na brak zmian w leczeniu.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Stały przykurcz mięśni;</p> <p>Wcześniejsze leczenie toksyną botulinową, lekami neurolicznymi lub zabiegi operacyjne kończyny objętej spastycznością;</p> <p>Choroby nerwowo-mięśniowe.</p> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p>75 j.m.: 9 150 j.m.: 9 300 j.m.: 9</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> <b>brak danych</b></p> <p><b>Drugorzędowy:</b> Ciśnienie krwi, tętno, napięcie mięśni w skali Ashwortha, ocena koniecznej pomocy opiekunów, ocena bólu i funkcjonalności kończyny ze spastycznością, ocena zdolności ruchowych, pomiar siły ścisku dłoni, ocena realizacji celu (GAS), FIM, jakość życia (SF-36), FMS, elektrokardiogram, analiza krwi i moczu, obwód ramienia i przedramienia</p>

			PLC: 10	
<p><b>Yelnik 2007</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ipsen Pharma</p> <p>Randomizowana, podwójnie zaślepiona, jednoośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport w leczeniu bólu występującego przy spastyczności barku przy porażeniu połowicznym po udarze mózgu</p>	<p><b>- liczba ośrodków:</b> Jednoośrodkowe (Francja)</p> <p><b>- schemat badania:</b> Dysport vs PLC; układ równoległy, 1:1</p> <p><b>- randomizacja:</b> tak; metoda prawidłowa (komputerowa)</p> <p><b>- zaślepienie:</b> Podwójne; metoda prawidłowa</p> <p><b>- okres obserwacji</b> 4 tyg.</p> <p><b>- typu hipotezy:</b> Superiority</p> <p><b>- metoda analizy wyników</b> ITT</p>	<p><b>Dysport:</b> 500 U (Speywood Unit) ; <i>i.m</i></p> <p><b>PLC:</b> imitujące ocenianą interwencje</p> <p><b>Miejsca iniekcji:</b> Brzeg przysiadkowy łopatki</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Pacjenci z niedowładem połowicznym po udarze mózgu, u których stwierdzono spastyczność kończyny górnej (wynik <math>\geq 1+</math> w skali MAS dla mięśnia zginacza łokcia i rotatorów wewnętrznych );</p> <p>Ograniczony zakres biernych ruchów ramienia (rotacja zewnętrzna <math>10^\circ</math> lub o <math>30^\circ</math> mniej w porównaniu do drugiego ramienia).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Wcześniejsze porażenie połowiczne obejmujące bark, występujące z powodów neurologicznych lub urazu,</p> <p>Retrakcja co najmniej jednego z mięśni łokcia, nadgarstka lub palców w kończynie górnej objętej porażeniem;</p> <p>Wcześniejsza terapia toksyną botulinową A lub alkoholem, podawanymi do mięśnia podłopatkowego;</p> <p>Choroby nerwowo-mięśniowe takie jak miastenia;</p> <p>Kobiety w ciąży, w okresie laktacji;</p> <p>Rozpoczęcie terapii lekami wpływającymi na napięcie mięśniowe lub zmiany ich dawkowania &lt;2 tyg. przed kwalifikacją pacjenta do badania.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> Dysport: 10 PLC:10</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> brak danych</p> <p><b>Drugorzędowe:</b> Ocena bólu (10-punktowa skala werbalna lub, w przypadku pacjentów z afazją, VAS), nasilenie spastyczności mięśnia podłopatkowego przez pomiar zakresu ruchu (ROM), nasilenie spastyczności w: zginaczach łokcia, nadgarstka, palców oraz w rotatorach wewnętrznych ramienia (MAS), ilość przyjmowanych środków przeciwbólowych, działania niepożądane</p>



Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>Skala Ashwortha (ASH)</b>	<p><i>Punkty:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 - Bez większego napięcia mięśniowego</li> <li>1 - Nieznaczne zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymywanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia lub wyprostu</li> <li>2 - Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością</li> <li>3 - Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania</li> <li>4 - Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście</li> </ul>
<b>Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS)</b>	<p><i>Punkty:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 - Napięcie prawidłowe lub obniżone</li> <li>1 - Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania</li> <li>1+ - Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia, objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie</li> <li>2 - Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać</li> <li>3 - Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania</li> <li>4 - Dotknięta część (części) sztywna w zgięciu i wyproście</li> </ul>

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

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali. Odnalezione badania RCT w większości przeprowadzone były w schemacie grup równoległych, z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Większość cechowała się bardzo dobrą lub dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Jadad (4 lub 5 pkt na 5 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji był brak podwójnego zaślepienia i/lub brak pełnej informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania. Wyniki oceny w skali Jadad dla poszczególnych badań: *BoTULS* (3/5 punktów), *Bakheit 2000* (4/5 punktów), *Bakheit 2001* (4/5 punktów), *Bhakta 2000* (5/5 punktów), *Hesse 1998* (2/5 punktów), *Kong 2007* (5/5 punktów), *Marco 2007* (5/5 punktów), *McCrary 2009* (5/5 punktów), *Yelnik 2007* (5/5 punktów), [redacted] (3/5 punktów), [redacted] (5/5 punktów), [redacted] (5/5 punktów), [redacted] (2/5 punktów), [redacted] (2/5 punktów), [redacted] (4/5 punktów). Alokacja pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo (randomizacja). W 6 przypadkach nie podano opisu randomizacji, w pozostałych przypadkach stosowano randomizację za pomocą zapieczętowanych kopert (2 badania), permutowanych bloków (1 badanie), metod komputerowych (4 badania), bloków przez komputerowe generowanie kodów (1 badanie) oraz randomizacji blokowej (1 badanie). W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie wraz z prawidłowym opisem metody (11 badań), pozostałe badania nie zawierały opisu metody zaślepienia. W badaniu *BoTULS* zaślepieniu polegały jedynie osoby oceniające wyniki. We wszystkich badaniach testowano hipotezę wyjściową *superiority*. W większości przypadków wyniki badań analizowane były za pomocą metodyki mITT uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie, oraz dostępny była dla nich wynik co najmniej jednego pomiaru z okresu obserwacji. W 9 RCT podano liczbę i prawidłowo opisano utratę pacjentów z badania, w pozostałych przypadkach zrobiono to niejasno lub nie zamieszczono danych.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

Dla porównania [redacted] vs BSC z uwagi na rozbieżności w sposobie raportowania danych (różne punkty końcowe, mediany lub średnie bez podanych miar rozrzutu) kumulacja ilościowa możliwa była jedynie w kilku przypadkach i dotyczyła trzech badań [redacted]. Pełna analiza heterogeniczności tych badań była utrudniona z uwagi na ograniczoną liczbę danych

prezentowanych w publikacjach, niemniej każdorazowo po przeprowadzeniu metaanalizy sprawdzano obecność heterogeniczności statystycznej, a w razie jej stwierdzenia poszukiwano jej przyczyn.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących preparat Dysport z innymi aktywnymi komparatorami [redacted] konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego na podstawie badań o wspólnej grupie referencyjnej [redacted]

Jakościowa synteza wyników dokonana w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta i kompletna. Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań analizie wnioskodawcy.

*Ograniczenia według wnioskodawcy:*

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

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



- o po 16 tyg. od infuzji w palcach (MD = -7,13 [-12,51; -1,75], wynik dla dawki 500–1000 U), nadgarstku (MD = -11,32 [-16,14; -6,51], wynik dla dawki 500–1000 U) oraz łokciu (MD = -13,00 [-21,19; -4,81], wynik dla dawko 500 U).

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

Stosowanie preparatu Dysport może przyczyniać się do poprawy **sprawności ogólnej** pacjentów, szczególnie w zakresie wskaźnika mobilności mierzonego po 12 tyg. (MD = 3,50 [0,14; 6,86]) oraz niepełnosprawności obciążającej opiekuna ( $p < 0,027$ ). Istotnie statystycznie wzrastało także prawdopodobieństwo poprawy **funkcjonalności zadaniowej**, w tym higieny dłoni, obcinania paznokci i przekładania kończyny przez rękaw. Jakość życia ulegała poprawie w wybranych domenach (komunikacja, codzienne czynności, ból i/lub dyskomfort), a także w kategorii ogólnej skali Oxford.

#### Redukcja napięcia mięśniowego w skali MAS

Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali MAS (dane dychotomiczne)

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

\* populacja szersza w stosunku do populacji objętej wnioskiem refundacyjnym (MAS  $\geq 1+$ )

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali MAS

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

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

\* Dane wyrażono w postaci mediany [kwartale].

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

\*\*\* Stwierdzono heterogeniczność badań, której źródłem nie udało się zidentyfikować.

a) Wartości raportowane przez autorów badania;

b) Wartości końcowe.

### Wpływ terapii na zakres ruchu aktywnego oraz biernego

Tabela 17. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do zakresu ruchu (dane dychotomiczne)

Kategoria	Dawka [U]	Źródło danych	Dysport: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
<b>Dowolny wzrost zakresu ruchu aktywnego i biernego w palcach (po 4 tyg.)</b>						
<b>PROM</b>	500	Bakheit 2000	8/22 (36)	6/19 (32)	1,15 [0,49; 2,73]	0,05 [-0,24; 0,34]

Kategoria	Dawka [U]	Źródło danych	Dysport: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
	1000	Metaanaliza	13/49 (27)	14/51 (27)	0,98 [0,52; 1,85]	-0,01 [-0,18; 0,17]
	500–1000	Metaanaliza	21/71 (30)	14/51 (27)	1,08 [0,61; 1,91]	0,02 [-0,15; 0,19]
<b>AROM</b>	500	Bakheit 2000	8/22 (36)	6/19 (32)	1,15 [0,49; 2,73]	0,05 [-0,24; 0,34]
	1000	Metaanaliza	28/49 (57)	17/51 (33)	<b>1,72 [1,08; 2,72]</b>	<b>NNT = 5 [3; 21]</b>
	500–1000	Metaanaliza	36/71 (51)	17/51 (33)	1,57 [0,99; 2,48]	<b>NNT = 6 [3; 109]</b>
<b>Znaczny wzrost zakresu ruchu aktywnego i biernego* w palcach (po 4 tyg.)</b>						
<b>PROM</b>	500	Bakheit 2000	1/22 (5)	1/19 (5)	0,86 [0,06; 12,89]	-0,01 [-0,14; 0,13]
	1000	Metaanaliza	1/49 (2)	1/51 (2)	0,96 [0,10; 8,76]	-0,003 [-0,07; 0,06]
	500–1000	Metaanaliza	2/71 (3)	1/51 (2)	0,94 [0,13; 6,96]	-0,003 [-0,07; 0,06]
<b>AROM</b>	500	Bakheit 2000	1/22 (5)	0/19 (0)	2,61 [0,11; 60,51]	0,05 [-0,08; 0,17]
	1000	Metaanaliza	5/49 (10)	0/51 (0)	6,30 [0,82; 48,43]	<b>NNT = 10 [5; 219]</b>
	500–1000	Metaanaliza	6/71 (8)	0/51 (0)	5,57 [0,79; 39,10]	<b>NNT = 11 [6; 116]</b>

Sprawność ogólna

Tabela 18. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do ogólnej sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (dane ciągłe)

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

Dawka [U]	Źródło danych	Nb vs Nk	Początkowa faza działania leku (2–4 tyg.)			Źródło danych	Nb vs Nk	Końcowa faza działania leku (12–16 tyg.)		
			Dysport Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p <sup>a</sup>			Dysport Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p <sup>a</sup>
200–1000	BoTULS	167 vs 154	2,20 (5,59)	1,50 (4,42)	0,70 [-0,40; 1,80]	BoTULS	143 vs 130	3,00 (7,10)	1,30 (5,31)	1,70 [0,31; 3,09]

### Funkcjonalność zadaniowa

Tabela 19. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w badaniu BoTULS w odniesieniu do funkcjonalności zadaniowej (dane dychotomiczne)

Czynność	Dawka [U]	Źródło danych	Początkowa faza działania leku (4 tyg.)				Końcowa faza działania leku (12 tyg.)			
			Dysport: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/ RD [95%CI]	Dysport: n/N (%)	BSC: n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/ RD [95%CI]
<b>Dowolna poprawa funkcjonalności zadaniowej pacjenta bez względu na wyjściowy poziom trudności w wykonywaniu zadania</b>										
Higiena dłoni	200–1000	BoTULS	65/143 (45)	41/124 (33)	1,37 [1,01; 1,87]	NNT = 9 [5; 131]	64/142 (45)	34/122 (28)	1,62 [1,15; 2,27]	NNT = 6 [4; 18]
	500	Bakheit 2000	3/22 (14)	3/19 (16)	0,86 [0,20; 3,79]	-0,02 [-0,24; 0,20]	x	x	x	x
	1000	Metaanaliza	16/49 (33)	8/51 (16)	2,08 [0,98; 4,42]	NNT = 6 [3; 212]	x	x	x	x
	≤ 1000	Metaanaliza	84/214 (39)	56/175 (32)	1,45 [1,09; 1,91]	NNT = 9 [5; 32]	x	x	x	x
Obcinanie paznokci	200–1000	BoTULS	52/142 (37)	31/125 (25)	1,48 [1,02; 2,15]	NNT = 9 [5; 117]	52/141 (37)	31/122 (25)	1,45 [0,996; 2,11]	NNT = 9 [5; 267]
	500	Bakheit 2000	2/22 (9)	4/19 (21)	0,43 [0,09; 2,10]	-0,12 [-0,34; 0,10]	x	x	x	x
	1000	Metaanaliza	5/49 (10)	4/51 (8)	1,47 [0,08; 28,37]	0,01 [-0,23; 0,25]	x	x	x	x
	≤ 1000	Metaanaliza	59/213 (28)	35/176 (20)	1,20 [0,40; 3,61]	0,06 [-0,06; 0,18]	x	x	x	x
Przełożenie kończyny przez rękaw	200–1000	BoTULS	65/144 (45)	38/125 (30)	1,48 [1,08; 2,05]	NNT = 7 [4; 31]	62/142 (44)	39/122 (32)	1,37 [0,99; 1,88]	NNT = 9 [5; 1338]
	500	Bakheit 2000	5/22 (23)	0/19 (0)	9,57 [0,56; 162,47]	NNT = 5 [3; 25]	x	x	x	x
	1000	Metaanaliza	8/49 (8)	7/51 (8)	1,29 [0,54; 3,11]	0,04 [-0,10; 0,18]	x	x	x	x
	≤ 1000	Metaanaliza	78/215 (36)	42/176 (24)	1,62 [1,18; 2,21]	NNT = 7 [5; 18]	x	x	x	x
<b>Poprawa funkcjonowania zadaniowego w odniesieniu do czynności wykonywanych początkowo z dużymi trudnościami lub niewykonalnych</b>										
Higiena dłoni	1000	Metaanaliza	9/44 (20)	1/49 (2)	6,77 [1,21; 37,82]	NNT = 6 [4; 19]	x	x	x	x
Obcinanie paznokci	1000	Bakheit 2001	1/27 (4)	0/32 (0)	3,54 [0,15; 83,40]	0,04 [-0,06; 0,13]	x	x	x	x
Przełożenie kończyny przez rękaw	1000	Bakheit 2001	4/27 (15)	3/32 (9)	1,58 [0,39; 6,45]	0,05 [-0,11; 0,22]	x	x	x	x



Ocena bólu

Tabela 20. Wybrane wyniki analizy klinicznej porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do odczuwania bólu

Skala	Dawka [U]	Źródło danych	Nb vs Nk	Początkowa faza działania leku (2–4 tyg.)			Źródło danych	Nb vs Nk	Końcowa faza działania leku (12–16 tyg.)		
				Dysport Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p <sup>a</sup>			Dysport Średnia (SD)	BSC Średnia (SD)	MD [95% CI]/p <sup>a</sup>
Skala VAS	500	Marco 2007 <sup>b</sup>	14 vs 15	38,70 (27)	60,10 (22,10)	<b>-21,40</b> [-39,43; -3,37]	Marco 2007 <sup>b</sup>	14 vs 15	35,40 (25,30)	56,70 (23,40)	<b>-21,30</b> [-39,07; -3,53]

b) Wartości końcowe

Subiektywna ocena skuteczności terapii

Tabela 21. Wyniki analizy klinicznej porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do subiektywnej oceny skuteczności terapii

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

**Dysport vs [redacted]** (wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**)

Wyniki analizy klinicznej dla porównania efektywności klinicznej preparatu Dysport i [redacted] względem postępowania BSC wykazały, że **oba leki posiadają udowodnioną skuteczność terapeutyczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego** mierzonych skalą MAS/ASH. Redukcję napięcia mięśniowego, obejmującego zginacze palców, nadgarstka i łokcia, obserwowano zarówno w początkowej fazie działania leku, tj. po 4 tyg. od podania preparatu, jak również w fazie końcowej, tj. po 12–16 tyg. od iniekcji.

Oba preparaty w sposób znamieny statystycznie poprawiały także:

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

[redacted]

○ [redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Jedynie w przypadku preparatu Dysport® wykazano znamiennej statystycznie poprawę:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Tabela 22. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	✓ [redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	✓ [redacted]	[redacted]
	[redacted]	✓ [redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	✓ [redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	✓ [redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	✓ [redacted]	[redacted]
	[redacted]	✓ [redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ✓	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ✓	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ✓	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ✓	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ✓	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ✓	[REDACTED]

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

### Skuteczność po 2 i kolejnych podaniach

Tabela 23.

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

#### 3.3.2.1. Efektywność rzeczywista preparatu Dysport

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

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

pacjentów przyjmowało doustnie baklofen, a 22 chorych było poddanych rehabilitacji zgodnie z zaleceniami poczynionymi przed włączeniem do badania.

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

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

Tabela 24. Wyniki głównych punktów końcowych ocenianych w pracy Bakheit 2004

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

\* 4 tyg. po każdej infuzji;

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

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

Tabela 25. Wyniki wpływu terapii na zakres ruchu aktywnego i biernego ocenianego w pracy Bakheit 2004

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

\* 4 tyg. po każdej infuzji.

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

Tabela 26. Podsumowanie zmian w ocenie bólu, mierzonego po 4 tyg. od infuzji (populacja ITT)

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

\* - 4 tyg. po każdej infuzji

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

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych produktem Dysport w spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu należą:

- dysfagia (często > 1/100) przy dawkach przekraczających 2700 jednostek podawanych jednorazowo lub w dawkach podzielonych
- osłabienie mięśni ręki (często > 1/100)
- przypadkowe urazy/upadki (często > 1/100)

Środki ostrożności opisane w charakterystykach produktu leczniczego Dysport:

- Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny botulinowej w miejscu odległym od miejsca podania. Przy podaniu dawek terapeutycznych może wystąpić nadmierne osłabienie mięśniowe.
- Ryzyko zgonu u pacjentów z zaburzeniami przełykania, zapaleniem płuc i/lub osłabieniem mięśniowym.
- Podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, problemami przełykania oraz z zaburzeniami oddychania.
- Ryzyko przeniesienia infekcji wirusowych w związku z zawartością ludzkiej albuminy w składzie leku.
- Ryzyko wytworzenia się przeciwciał neutralizujących, których obecność wiąże się z osłabieniem odpowiedzi na leczenie oraz koniecznością stosowania zwiększonych dawek preparatu.

**Wyniki analizy bezpieczeństwa - preparat Dysport**

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że stosowanie preparatu Dysport, bez względu na wielkość dawki, nie wiąże się ze wzrostem ryzyka dowolnego zdarzenia niepożądanego, także związanego z leczeniem oraz ciężkiego.

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

**Tabela 27. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem**

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

a) Związanych z leczeniem

**Wyniki analizy bezpieczeństwa**

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

**Tabela 28.**

<b></b>							
<b></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]

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

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

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

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

Raportowane działania niepożądane, w niektórych przypadkach były przyczyną zgonów, dlatego agencje zalecają zachowanie szczególnej ostrożności podczas podawania toksyny pacjentom z zaburzeniami neurologicznymi lub dysfagią. Dodatkowo FDA i URPL zalecają wprowadzenie stosownych zmian w charakterystykach produktów leczniczych związanych z powyższym tematem oraz informujących, że



jednostki toksyny botulinowej są specyficzne dla danego preparatu i nie są porównywalne z innymi preparatami.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

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

Analizę efektywności klinicznej wykonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących preparat Dysport z wybranymi komparatorami, lub prac zestawiających poszczególne opcje ze sobą lub ze wspólną grupą referencyjną (BSC). Poszukiwano randomizowanych prób klinicznych (RCT). Zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do przedmiotu analizy. Strategia wyszukiwania była wystarczająco czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła i sposób ich połączenia. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Wyniki wyszukiwania wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [redacted] dla porównań: Dysport vs BSC oraz [redacted] vs BSC.

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

- **wzrostem prawdopodobieństwa dowolnej redukcji MAS** w kończynie górnej ogółem, po 4 tyg. od infuzji preparatu w dawce 500–1000 U (RR = 1,25 [1,01; 1,56])
- **wzrostem prawdopodobieństwa znacznej redukcji MAS** w kończynie górnej ogółem, po 4 tyg. od infuzji preparatu w dawce 500–1000 U (RR = 3,51 [1,21; 10,20])
- **redukcją średniego napięcia mięśniowego wg skali MAS:**
  - w palcach – po 4 tyg. od iniekcji ( $p < 0,001$ ) i łokciu – po zastosowaniu dawki 1000 U ( $p < 0,002$ )
  - w palcach (MD = -7,13 [-12,51; -1,75]) oraz nadgarstku (MD = -11,32 [-16,14; -6,51]) – po 12–16 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500–1000 U
  - w łokciu – po 12–16 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500 U (MD = -13,00 [-21,19; -4,81])
- **wzrostem zakresu ruchu:**
  - aktywnego w palcach – po 4 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 1000 U (RR = 1,72 [1,08; 2,72]),
  - biernego w nadgarstku po 4 tyg. od iniekcji preparatu w dawce 500–1000 U (MD<sub>500–1000U</sub> = 9,09 [0,06; 18,13]).

Istotną statystycznie przewagę preparatu Dysport nad BSC obserwowano także w zakresie redukcji bólu, poprawy funkcjonalności ogólnej oraz zadaniowej. Znamiennej statystycznie poprawie uległa także jakość

życia w wybranych domenach, uwzględniających: komunikację, codzienne czynności, ból oraz dyskomfort czy funkcjonowanie ogólne.

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

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

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Analizy oceniające opłacalność preparatów toksyny botulinowej typu A we wskazaniu spastyczności kończyny górnej po udarze				
<b>Shackley 2012, Shaw 2010</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	Dysport + 4-tygodniowy program terapii vs 4-tygodniowy program terapii	Obliczenia na podstawie danych z badania randomizowanego (QALY, zużycie zasobów)	Dysport + terapia: 0,085 QALY terapia: 0,081 QALY $\Delta$ QALY: 0,004 Dysport + terapia: £2170 Terapia: £1796 ICUR: £93 500
<b>Doan 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Szkocja, perspektywa płatnika publicznego - NHS, perspektywa społeczna	Botox + standardowa terapia (usual care, UC) vs UC	Model Markowa	Botox + UC: 1,645 QALY UC: 1,538 QALY $\Delta$ QALY: 0,107 Botox + UC: 4700 £ - NHS; 36 618 £ - perspektywa społeczna UC: 3601 £ - NHS, 38 517 £ - perspektywa społeczna ICUR: £10 271 NHS Interwencja dominująca – perspektywa społeczna
<b>Roze 2012</b>	19 państw (Australia, Belgia, Brazylia,	Dysport vs Botox	Analiza średnich kosztów wstrzyknięcia	Leczenie Dysportem jest średnio 17% tańsze niż leczenie Botoxem w 18 z 19

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

<u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Estonia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Korea, Niemcy, Polska, Portugalia, Rosja, Szwecja, Ukraina, USA, Węgry, Wielka Brytania, Włochy)		na pacjenta w 19 państwach na podstawie rekomendowanych dawek i obowiązujących	analizowanych państw (przy rekomendowanych dawkach 1000 IU dla Dysportu i 300 IU dla Botoxu). W Polsce różnica ta wyniosła 33% na korzyść Dysportu
<b>Burbaud 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Francja, perspektywa społeczna (wyłącznie koszty związane z podaniem leku)	Dysport vs Botox	Obliczenia na podstawie danych z badania obserwacyjnego (zużycie zasobów)	Średnie koszty na podanie wśród pacjentów ze spastycznością kończyny górnej: Botox (n = 44): €243 Dysport (n = 314): €369 □} 180 (pacjenci wyłącznie ze spastycznością kończyn górnych); Dysport (n = 96): €240 □} 139 (pacjenci ze spastycznością kończyn górnych i dolnych)
<b>BEST 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Niemcy, Kanada, Szwecja, Wielka Brytania, bezpośrednie koszty medyczne – brak określenia perspektywy	Botox vs opieka standardowa	Obliczenia na podstawie danych z badania obserwacyjnego (zużycie zasobów)	Niemcy: Botox: 10 181 €, Placebo: 10 346 €; Kanada: Botox: 18 643 CAD, Placebo 13279 CAD; Szwecja: Botox: 93 916 SEK; Placebo: 79 580 SEK Wielka Brytania: Botox: £4 671, Placebo £3977
<b>Ward 2005</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego (koszty bezpośrednio i pośrednie)	Botox vs Lek doustny vs Lek doustny + Botox w 2. linii	Drzewo decyzyjne	Odsetek miesięcy w skutecznym leczeniu: Lek doustny: 35% Botox w 1. linii: 73% Botox w 2. linii: 68% Koszt miesiąca skutecznej terapii: Lek doustny: £1 697 Botox w 1. linii: £942 Botox w 2. linii: £1 387
<b>Radensky 2001</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Wielka Brytania, perspektywa płatnika	Botox vs terapia standardowa	Drzewa decyzyjne definiowane przez lekarzy	Botox: 3 374 \$ terapia standardowa: 5 093\$ -
<b>Wallesch 1997</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Niemcy, perspektywa płatnika	Botox + fizjoterapia vs fizjoterapia vs baklofen doustny + fizjoterapia	Drzewo decyzyjne	Średnia roczna poprawa w skali Ashworth: Botox + fizjoterapia: 0,538; Fizjoterapia: 0,052 Baklofen + fizjoterapia: 0,179 Koszt roczny terapii: Botox + fizjoterapii: 27 097 DM; Fizjoterapia: 25 569 DM Baklofen + fizjoterapia: 24 378 DM
<b>Christensen 2004</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Szwecja, Finlandia, perspektywa płatnika publicznego	Botox + leczenie standardowe vs leczenie standardowe	Drzewo decyzyjne	Botox + leczenie standardowe: Szwecja: SEK 136 714 Finlandia: € 17 943 Leczenie standardowe: Szwecja: SEK 128 385 Finlandia: € 19 201
<b>PBAC 2005</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Australia, brak informacji o perspektywie	Botox + leczenie standardowe vs leczenie standardowe	Brak informacji o strukturze modelu analizy ekonomicznej	Koszt uzyskania ≥2 poprawy w skali ASH lub MAS u jednego dodatkowego pacjenta: horyzont 6 tygodni: 1000-5000 AUD; horyzont 6 miesięcy: <5000 AUD
<b>PBAC 2006</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Australia, brak informacji o perspektywie	Botox + leczenie standardowe vs leczenie standardowe	Brak informacji o strukturze modelu analizy ekonomicznej	ΔQALY = 0,170 ICUR: 15 000-45 000 AUD; Koszt uzyskania ≥2 poprawy w skali ASH lub MAS u jednego dodatkowego pacjenta: <15 000 AUD
<b>PBAC 2007</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Australia, brak informacji o perspektywie	Dysport + standardowe leczenie vs standardowe leczenie	Brak modelowania, obliczenia bezpośrednio na podstawie wyników badań	Koszt uzyskania odpowiedzi (poprawa w skali MAS ≥2) <15 000 AUD
<b>SMC 2007</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak	Szkocja, brak danych o perspektywie	Dysport + leczenie standardowe vs	Model Markowa	Dysport + terapia standardowa jest opcją dominującą.

informacji		leczenie standardowe		W przypadku pominięcia kosztów opieki pielęgniarstwa i fizjoterapii ICUR = £23 288
<b>SMC 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Szkocja, brak danych o perspektywie	Botox + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, Botox vs Dysport	Model Markowa, porównanie kosztów toksyn botulinowych	Botox vs leczenie standardowe $\Delta$ QALY = 0,055 $\Delta$ kosztu: £679 ICUR = £12 376 Botox vs Dysport Koszt na podanie: Botox: £553, Dysport: £308
<b>SMC 2013</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Szkocja, brak danych o perspektywie	Dysport vs Botox vs Xeomin	Analiza minimalizacji kosztów	Dysport: £924 (1000 IU) Botox: £1062 (221 IU) Xeomin: £1385 (307 IU)

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport®) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu.

##### Technika analityczna

##### Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej terapię poudarowej spastyczności kończyny górnej z zastosowaniem preparatu Dysport (w skojarzeniu z rehabilitacją) porównano z leczeniem standardowym (rehabilitacja z/bez doustnymi

preparatami o działaniu ogólnoustrojowym)

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (współpłacenie za leki).

### Horyzont czasowy

Porównanie preparatu Dysport stosowanego jako uzupełnienie terapii standardowej z terapią standardową:

[Redacted content]

### Dyskontowanie

[Redacted content]

**Koszty**

[Redacted text block]

Ze względu na przyjętą perspektywę analizy w podstawowym scenariuszu nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyycznych i kosztów pośrednich (utraconej produktywności).

**Model**

[Redacted text block] Brak w analizie informacji na temat przeprowadzonej walidacji modelu.

[Redacted text block]

[Redacted text block] Model ekonomiczny dostarczony został w arkuszu Excel.

[Redacted text block]

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





#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
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	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	



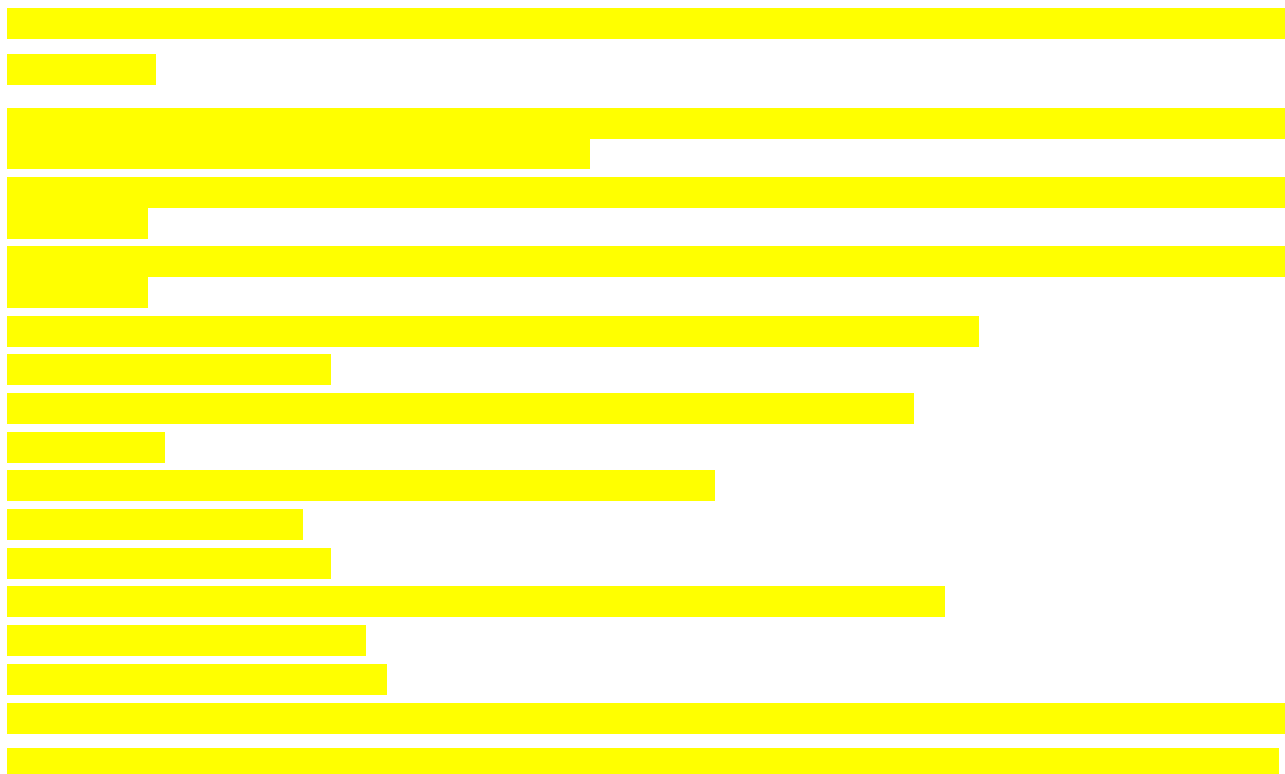
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	
--	-----	--

\* - 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

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Oceniono prawidłowość konstrukcji modelu oraz wyniki oceny. Błędów nie stwierdzono.



#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

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



Tabela 32. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania poszczególnych interwencji



\*-średnia z miesięcy oceny



[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

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

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

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki dla porównania z terapią standardową

Tabela 40. Warianty analizy wnioskodawcy przedstawione przez wnioskodawcę

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[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 41. Analiza kosztów-efektywności, scenariusz 2a, 2b, Dysport + BSC vs BSC

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[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 42. Analiza kosztów-efektywności, scenariusz 2a – pominięcie strat leku dla preparatu Dysport, Dysport + BSC vs BSC



[Redacted content]

[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

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport®) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu.

[Redacted content]



[Redacted content]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

#### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) związanych z finansowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport®) w terapii spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów po udarze mózgu w warunkach polskich.

#### **Populacja i wielkość sprzedaży**

[Redacted content]

[Redacted text block]

**Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia.

**Horyzont czasowy**

Analizę przeprowadzono [Redacted] horyzoncie czasowym, przy założeniu, że toksyna botulinowa typu A finansowana będzie ze środków publicznych począwszy od [Redacted]

**Kluczowe założenia**

[Redacted text block]

**Koszty**

[Redacted text block]


**Ograniczenia według wnioskodawcy**

- Liczbę udarów oszacowano na podstawie statystyk JGP – uwzględniono zarówno pierwsze, jak i kolejne udary w życiu pacjenta (potencjalne kilkukrotne włączenie tego samego pacjenta do PL, podczas gdy zgodnie z treścią projektu nie jest to dozwolone);
- Dane ze statystyk JGP mogą być zawyżone ze względu na błędy w raportowaniu oraz nieprawidłowe rozliczanie hospitalizacji;

[Redacted content]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. 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/NIE	Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów dorosłych po przebytych niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu oraz poudarową spastycznością wyniosła w kolejnych latach (ICD-10: I61, I63, I69): 2010 rok – 368 338 2011 rok – 369 479 2012 rok – 354 555 2013 rok (I kwartał) – 145 720  Kwestia nie do rozstrzygnięcia z uwagi na nieprecyzyjne dane NFZ
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
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/NIE	Zgodnie z obwieszczeniem, ceny nie zgadzają się ze stanem faktycznym
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	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE DOTYCZY	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]

Populację, w której preparat jest obecnie stosowany starano się określić na podstawie sprawozdań z działalności NFZ – przedstawione dane nie umożliwiają jednoznacznego oszacowania liczby pacjentów objętych [redacted] toksyny botulinowej.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

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

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

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

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[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 51. Warianty analizy 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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków NFZ związanych z finansowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport®) w terapii spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów po udarze mózgu w warunkach polskich.

[Redacted text block]

## 6. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów [Redacted]

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

[Redacted text block]

**Prof. dr hab. n. med. Krystyna Księżopolska – Orłowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej**

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Ekspert** [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

## 8. Uwagi do proponowanego sposobu finansowania

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

**(woj. lubelskie) – opinia na temat najbardziej efektywnego sposobu finansowania**

„Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, którego realizacja wymagać będzie dodatkowo zastosowania toksyny botulinowej. Jest świadczenie zdrowotne, które będąc finansowane ze środków publicznych w pełni pozwoli na osiągnięcie zamierzonych efektów leczenia. Podanie toksyny botulinowej typu A w powiązaniu z rehabilitacją medyczną, przed i po jej podaniu, pozwoli poprawić funkcję spastycznej kończyny górnej po udarze mózgu oraz podnieść jakość życia pacjenta. Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach [redacted] [redacted] „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, określania 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 [REDAKTOWANE].”

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

**(woj. lubelskie) – opinia na temat sposobu finansowania najbezpieczniejszego 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. Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach [REDAKTOWANE] „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A nie zagwarantuje pełnego bezpieczeństwa z uwagi na formę realizacji opisanego terapeutycznego [REDAKTOWANE] 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.”

**Prof. dr hab. n. med. Krystyna Księżopolska – Orłowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej – opinia na temat najbardziej odpowiedniego sposobu finansowania**

„Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, które realizowane będzie w warunkach lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej, fizjoterapii ambulatoryjnej, rehabilitacji ogólnoustrojowej, w tym rehabilitacji dla określonej grupy pacjentów w szczególności po mastektomii ze stwardnieniem rozsianym, dysfunkcją ręki, rehabilitacji ogólnoustrojowej oraz rehabilitacji neurologicznej.”

Uzasadnienie:

Wg wytycznych ICF celem leczenia pacjentów po udarze mózgu ze spastycznością w kończynie górnej jest odzyskanie bądź poprawa utraconych/zaburzonych funkcji kończyny w celu uzyskania aktywności i uczestnictwa pacjenta w życiu codziennym. Jediną i podstawową metodą leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu jest rehabilitacja, którą objęty musi być każdy pacjent spełniający kryteria włączenia do w/w [REDAKTOWANE] Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A to działanie towarzyszące, które stosujemy jako forma wspomagająca leczenia rehabilitacyjne. Samo podanie leku bez rehabilitacji nie pozwoli na osiągnięcie zamierzonych efektów leczenia.

Przedstawiony alternatywny sposób finansowania w ramach [REDAKTOWANE] „Leczenia 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 [REDAKTOWANE]). Forma przedstawienia projektu [REDAKTOWANE] dopuszcza jego realizację w różnych placówkach służby zdrowia sprawujących

opiekę nad tym samym pacjentem, co nie gwarantuje możliwości osiągnięcia efektywności leczenia z uwagi na przeszkody organizacyjne (brak możliwości zagwarantowania leczenia rehabilitacyjnego).

**Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książopolska – Orłowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej – opinia na temat sposobu finansowania najbezpieczniejszego z perspektywy pacjenta**

„Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną miejscowym podaniem toksyny botulinowej”, które realizowane będzie w warunkach lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej, fizjoterapii ambulatoryjnej, rehabilitacji ogólnoustrojowej, w tym rehabilitacji dla określonej grupy pacjentów w szczególności po mastektomii ze stwardnieniem rozsianym, dysfunkcją ręki, rehabilitacji ogólnoustrojowej oraz rehabilitacji neurologicznej.”

**W ramach w/w świadczenia pacjent pozostaje w stałym, kilkunastotygodniowym kontakcie z personelem medycznym, który monitoruje reakcje pacjenta na podany lek, ukierunkowuje działania lecznicze na postępowania gwarantujące bezpieczeństwo pacjenta poprzez zapewnienie bezpośredniej dostępności do lekarza.**

**Ekspert – [REDAKTOWANE] – opinia na temat najbardziej odpowiedniego sposobu finansowania**

Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczona miejscowym podaniem toksyny botulinowej.

**Ekspert – [REDAKTOWANE] – opinia na temat sposobu finansowania najbezpieczniejszego z perspektywy pacjenta**

Rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczona miejscowym podaniem toksyny botulinowej.

Podanie toksyny botulinowej bez prowadzenia następnie rehabilitacji ruchowej jest znacznie mniej efektywne. Zatem zastosowanie leczenia toksyną botulinową w połączeniu z prowadzeniem rehabilitacji neurologicznej, zwłaszcza kinezyterapii jest zarówno najbardziej efektywne jak i najbardziej bezpieczne dla chorego.

## **9. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Wnioskodawca zaproponował [REDAKTOWANE] których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków wynikającemu z analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, dotyczącej finansowania w Polsce ze środków publicznych preparatu Dysport® (toksyna botulinowa typu A) u dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

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

--	--	--	--

## 10. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania preparatu Dysport w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim, angielskim, francuskim oraz niemieckim.

### 10.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012</b>	Leczenie zespołu spastycznego	Toksyna botulinowa typu A (BoNT) jest nie tylko skuteczna w leczeniu ogniskowej oraz segmentowej spastyczności kończyny górnej lecz również okazała się skuteczna w leczeniu spastyczności kończyn dolnych. Liczne badania kontrolowane i 2 metaanalizy wskazują na skuteczną redukcję spastyczności i poprawę mobilności stawów podczas leczenia spastyczności przy pomocy toksyny botulinowej A przy zastosowaniu zastrzyków pojedynczych i wielokrotnych domięśniowych (AbobotulinumtoxinA/Dysport), OnabotulinumtoxinA (Botox), IncobotulinumtoxinA (Xeomin) w kończynie górnej dotkniętej wzmożonym napięciem w przewlekłej fazie po udarze. U niektórych pacjentów poprzez zastosowanie toksyny botulinowej typu A można uzyskać poprawę funkcji aktywnych. W tym celu dla lepszego efektu zaleca się aktywny trening jak również stymulację elektryczną. Leczenie ogniskowej spastyczności poprzez stosowanie doustnych leków przeciwskurczowych zawierających toksynę botulinową jest skuteczniejsze zarówno pod względem efektywności jak i skutków ubocznych
<b>Isle of Man Government 2012</b>	Wskazania do zastosowania toksyny botulinowej	Ministerstwo Zdrowia uważa za niski priorytet wskazanie do stosowania toksyny botulinowej jako opcji leczenia dla wymienionych warunków Zatwierdzony przez Ministra 15 października 2012 Kryteria: poniższe wskazania są zgodne: (...) zastosowanie toksyny botulinowej w połączeniu z fizjoterapią w leczeniu spastyczności po udarze; (...) leczenie ogniskowej spastyczności kończyn górnych 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. Działania niepożądane uwzględnione to osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i bardzo rzadkie przypadki działań niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym. Pacjenci z chorobami neurologicznymi lub trudnościami w połykaniu uznano za mających zwiększone ryzyko wystąpienia powyższych działań niepożądanych i powinni być oni traktowani i monitorowani ze szczególną ostrożnością MHRA wydała następujące zalecenia: - produkty toksyny botulinowej powinny być podawane wyłącznie przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem - pacjenci lub opiekunowie powinni zostać poinformowani o ryzyku rozprzestrzeniania się toksyn oraz o konieczności wezwania pogotowia w przypadku pojawienia się zaburzenia mowy lub oddychania - zalecane techniki podania i konkretne wytyczne powinny być przestrzegane - stwierdzono, że "w aktualnie zatwierdzonych wskazaniach, stosunek korzyści do ryzyka jest do zaakceptowania". W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji ze względu na rozprzestrzenianie się skutków toksyny istotne jest, aby dawki, ostrzeżenia i środki ostrożności były ściśle przestrzegane, jak określono w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego produktu
<b>AWMF (Wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Neurologii) 2009</b>	Terapia motoryczna kończyny górnej w terapii po udarze	Toksyna botulinowa została zatwierdzona w Niemczech do leczenia dorosłych pacjentów po udarze mózgu; - leczenie ogniskowej spastyczności nadgarstka i dłoni (Botoks®) - leczenie objawowe spastyczności ramienia (Dysport®) - rehabilitacja neurologiczna w leczeniu zespołu bolesnego barku w dynamicznym ograniczaniu biernego zakresu ruchu stawu barkowego spowodowana spastycznością dłoni
<b>Prescrire 2007</b>	Toksyna botulinowa typu A (Botox®, Dysport®)	<b>Toksyna botulinowa – wiele wskazań:</b> Toksyna botulinowa była już przedmiotem wydawania licznych zezwoleń na dopuszczenie na rynek do stosowania w kurczu powiek, tikach drgawkowych, dystonii sztywnej, następnie

		<p>w większych dawkach do większych mięśni, szczególnie istotne w kończynach dolnych w "końskiej stopie u dzieci" upośledzonych motorycznie i w spastyczności kończyn górnych po udarze mózgu.</p> <p>Toksyny botulinowe typu A zostały przedłużone do lokalnego objawowego leczenia spastyczności kończyn górnych i/lub dolnych u osób dorosłych, niezależnie od przyczyny. Celem jest poprawa ogniskowej spastyczności.</p> <p><b>Spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu:</b></p> <p>Kanadyjski przegląd specjalistyczny opublikował w 2005 roku wyniki 9 badań porównawczych z placebo, 4 skoncentrowane na toksynie botulinowej A firmy Beaufour i 5 skoncentrowanych na toksynie botulinowej A firmy Allergan – w sumie przebadano 596 pacjentów.</p> <p>Wszystkie te badania raportują spadek napięcia mięśni po wstrzyknięciu toksyny botulinowej. Cztery badania oceniają efekt pobudzenia z czego dwa tyko mogą być włączone do wspólnej analizy. Ani mobilizacja aktywna ani mobilizacja pasywna łokcia i nadgarstka nie były statystycznie istotne dla toksyny botulinowej A. Cztery badania oceniające ból nie wykazały statystycznie istotnej poprawy.</p> <p>5 badań po uwzględnieniu poprawy codziennych funkcji wpłynęło pozytywnie na wyniki jednej i drugiej toksyny botulinowej A. Istotność tych wyników jest jednak niemożliwa do zmierzenia.</p> <p><b>Podsumowanie:</b></p> <p>Częstym błędem jest to, że farmakoterapia spastyczności kończyn nawiązuje do doustnych środków zwiotczających mięśnie, które wiążą się po części z problemami z funkcjonowaniem i bólem, a niekiedy mają poważne skutki uboczne.</p> <p>Wskazania toksyny botulinowej typu A zostały rozszerzone o leczenie ogniskowej spastyczności kończyn dolnych lub górnych niezależnie od jej pochodzenia.</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>
--	--	--

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (3 pozytywne i jedna częściowo pozytywna), które wskazują na skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie potwierdziło skuteczność leku Dysport w leczeniu ogniskowej oraz segmentowej spastyczności kończyny górnej oraz spastyczności kończyn dolnych. Dla lepszego efektu, obok terapii farmakologicznej, zaleca się aktywny trening oraz stymulację elektryczną.

Isle of Man Government uważa za niski priorytet wskazanie do stosowania toksyny botulinowej jako opcji leczenia dla wymienionych warunków. Zwrócono uwagę na poważne działania niepożądane związane z rozległym rozprzestrzenianiem się produktów toksyny botulinowej. Ostatecznie stwierdzono, że w aktualnie zatwierdzonych wskazaniach, stosunek korzyści do ryzyka jest do zaakceptowania.

Toksyna botulinowa została zatwierdzona w Niemczech do leczenia dorosłych pacjentów z objawami spastyczności ramienia po udarze mózgu, wraz z rekomendacją rehabilitacji neurologicznej.

Prescrire rekomenduje stosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu objawowym ogniskowej spastyczności zarówno kończyn górnych jak i dolnych u osób dorosłych niezależnie od przyczyny.

## 10.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC (Australia), 2007	Leczenie spastyczności Clostridium botulinum toxin Type A, powder for injection, 500 units, Dysport® Ipsen Pty Ltd	PBAC zalecił rozszerzenie programu toksyny botulinowej (leki refundowane) do włączenia leczenia umiarkowanej do ciężkiej spastyczności kończyny górnej u osób dorosłych po udarze, jako druga linia leczenia w przypadku, gdy nie powiodło się standardowe leczenie lub jako dodatek do fizykoterapii, na podstawie akceptowanego wskaźnika kosztów efektywności w porównaniu ze standardowym leczeniem (placebo) PBAC rozważył ograniczenie zaproponowane przez sponsora za stosowne, należy jednak określić, że maksymalna liczba upoważnionych zabiegów powinna wynosić 4 dla kończyny górnej.
Scottish Medicines Consortium (Szkocja), 2012	Clostridium botulinum type A toxin haemagglutinin complex, lyophilized powder for I.M. injection, 300 units and 500 units, Dysport®	Clostridium botulinum typu hemaglutyniny toksyny kompleks (Dysport®) została przyjęta do ograniczonego stosowania w NHS Szkocji Wskazanie, w trakcie przeglądu: dla ogniskowej spastyczności, w tym w leczeniu objawów ręki związanych z ogniskową spastycznością w połączeniu z fizjoterapią Ograniczenie SMC: dla ogniskowej spastyczności kończyn górnych związanych z udarem
Haute Autorité de Santé (Francja), 2012	DYSPOORT 300 SPEYWOOD UNITS, powder for solution for injection DYSPOORT 500 SPEYWOOD UNITS, powder for solution for injection	Lista dotyczy: do stosowania w szpitalu Wskazanie dotyczy: Dorośli: - kurcz powiek - HFS (połowiczny kurcz twarzy) - kurczowy kręcz szyi - leczenie lokalne, objawowe górnej i/lub dolnej spastyczności kończyn (nadpobudliwość)
Pharmaceutical Benefits Scheme PBS (Australia), 2008	Krótki komunikat, Nowe listy PBS dla kwietnia 2008	Ograniczenie dla preparatu Dysport® (Clostridium botulinum) zostało rozszerzone na leczenie ciężkiej spastyczności kończyny górnej u dorosłych po udarze. Dysport jest wstrzykiwany do dotkniętych stawów w celu poprawy ruchomości stawów w połączeniu z fizjoterapią. Poprzez powyższe rozszerzenie listy skorzysta około 10.000 pacjentów przy cenie około 21.000.000 dolarów w ciągu najbliższych pięciu lat
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC (Australia), 2009	CLOSTRIDIUM BOTULINUM type A toxin-haemagglutinin complex, lyophilised powder for I.M. injection, 500 units/vial, Dysport® Ipsen Pty Ltd	Wniosek sponsora: ubieganie się o zmianę obecnego ograniczenia sekcji leków refundowanych (Program Toksyna botulinowa) - rozpoczęcie leczenia toksyną w spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów; słowa „3 do 6 miesięcy po udarze mózgu”, należy zastąpić słowami: „3 miesiące po udarze mózgu”, Rekomendacja PBAC: PBAC zalecił zmianę. Zapis dotychczasowy może być nieodpowiednio interpretowany
Haute Autorité de Santé (Francja), 2006	Opinia, Dysport 500 Units, Speywood, powder for solution for injection Box of 1 vial of powder	Zarezerwowane dla użytku szpitalnego Powód wniosku: umieszczenie na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalu w następujących rozszerzonych wskazaniach terapeutycznych: - leczenie objawowe górnej i/lub dolnej spastyczności mięśni kończyn (nadaktywność) - leczenie dynamicznej deformacji stóp u dzieci („końska stopa”) ze spastycznością spowodowaną porażeniem mózgowym Komitet zaleca włączenie na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i różnych służb publicznych w nowym wskazaniu, w dawkowaniu zgodnym z dopuszczeniem do obrotu

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie one są rekomendacjami pozytywnymi.

Stosowanie toksyny botulinowej typu A zostało rozszerzone przez PBAC do leczenia umiarkowanej do ciężkiej spastyczności kończyny górnej u osób dorosłych po udarze, jako druga linia leczenia w przypadku, gdy nie powiodło się standardowe leczenie lub jako dodatek do terapii fizycznej.

SMC rekomenduje stosowanie w ogniskowej spastyczności kończyn górnych związanych z udarem.



HAS – w leczeniu lokalnym, objawowym górnej i/lub dolnej spastyczności kończyn.

PBS rekomenduje stosowanie leku w leczeniu ciężkiej spastyczności kończyny górnej u dorosłych po udarze.

### 10.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące preparatu Dysport we wskazaniu leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Niemcy	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2012	+			
	Wielka Brytania	Isle of Man Government, 2012	+			
	Niemcy	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2009	+			
	Francja	Prescire, 2007	+			
Rekomendacje refundacyjne	Francja	Haute Autorité de Santé (HAS), 2012	+			do stosowania w szpitalu
	Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC), 2012	+			
	Australia	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), 2009	+			
	Australia	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), 2008	+			
	Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2007	+			
	Francja	Haute Autorité de Santé (HAS), 2006	+			zarezerwowane dla użytku szpitalnego

## 11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA. Dotyczy: Dysport 500U – 1 fiołka



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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

<sup>14</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.





## 12. Opinie ekspertów

## Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 59. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Dysport (toksyna botulinowa typ A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej

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>dr hab. n. med. Piotr Majcher</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej (woj. lubelskie)</p>	<p>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż nie ma dotychczas technologii medycznej skutecznej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu. Finansowanie technologii użycia toksyny botulinowej typu A spowodowałoby zmniejszenie kosztów związanych ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu i jednocześnie wpłynęłoby na poprawę jakości życia tych pacjentów.</p>	<p>Technologia ta nie powinna być finansowana ze środków publicznych. Technologia ta w połączeniu z rehabilitacją medyczną obejmującą kompleksowe podejście do pacjenta, łączące ze sobą leczenie farmakologiczne i fizjoterapię pod kontrolą lekarza prowadzącego – specjalisty z rehabilitacji medycznej, byłaby kompleksowym podejściem do leczenia pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu.</p>	<p>Wskazana technologia medyczna, Dysport 500 j.m. (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, z chwilą wprowadzenia jej do finansowania ze środków publicznych, spowoduje wydatkowanie określonych środków finansowych, a efekty tego wydatkowania nie będą w żaden sposób kontrolowane. Samo podanie wnioskowanej technologii medycznej, bez kontroli prowadzonej rehabilitacji medycznej i oceny skutków jej podania, spowoduje jedynie zmarnotrawienie poniesionych kosztów. Powyższa technologia medyczna o uznanej skuteczności powinna być powiązana z rehabilitacją medyczną i lekarz specjalista rehabilitacji 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 rehabilitacji medycznej.</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Książopolska – Orłowska</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej</p>	<p>Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych z uwagi na stwierdzone skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania w przypadku spastyczności kończyny górnej występującej u pacjentów po udarze mózgu.</p> <p>Europejski konsensus dowodzi, że podawanie toksyny botulinowej odgrywa istotną rolę w kompleksowym leczeniu spastyczności kończyny górnej i określa szczegółowo najlepszą praktykę kliniczną jej stosowania.</p> <p>Angielskie wytyczne dowodzą skuteczności toksyny w leczeniu spastyczności, podkreślając</p>	<p>Nie powinna być finansowana ze środków publicznych jako samodzielne leczenie w w/w wskazaniu. Podstawową metodą leczenia spastyczności u pacjentów po udarze mózgu jest rehabilitacja – usprawnianie leczenia, wszystkie inne formy terapeutyczne (leczenie farmakologiczne, doustne i miejscowe, fizykoterapia, leczenie chirurgiczne) stosowane są jako działania towarzyszące bądź wspomagające leczenie rehabilitacyjne i nie powinny być stosowane bez zagwarantowanego pacjentowi leczenia usprawniającego.</p>	<p>W przypadku wskazania jakim jest stan kliniczny charakteryzujący się poudarową spastycznością kończyny górnej, gdzie głównym celem leczenia pacjenta jest odzyskanie/poprawa utraconej funkcji, a podstawową metodą leczenia rehabilitacja, użycie wymienionej technologii medycznej - leku Dysport, znosi barierę jaką jest spastyczność, stanowiąca przeszkodę w prowadzeniu efektywnej terapii rehabilitacyjnej. Z uwagi na skład chemiczny leku - toksyna botulinowa typu A, leczenie przy jego zastosowaniu powinno być realizowane przy spełnieniu koniecznych warunków jakimi są: odpowiednio wykwalifikowany personel pracujący w placówce medycznej prowadzącej leczenie usprawniające pacjenta, z zabezpieczeniem</p>

	<p>wielodyscyplinarny charakter leczenia.</p> <p>Refundacja leczenia spastyczności poudarowej kończyny górnej wpłynęłaby na zmniejszenie kosztów opieki nad pacjentem po udarze przez skrócenie czasu hospitalizacji, rehabilitacji, zmniejszenie kosztów domowej opieki nad pacjentem.</p>		<p>właściwego zaplecza diagnostyczno-zabiegowego, co gwarantuje bezpieczeństwo leczenia. W Polsce obecnie przeszkolonych w leczeniu spastyczności toksyną botulinową A jest około 80 lekarzy specjalistów rehabilitacji posiadających doświadczenie w leczeniu udarów mózgu, kierujących wielospecjalistycznymi zespołami rehabilitacyjnymi.</p> <p>Obecna, czwarta wersja Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015, nawiązująca do Światowej Deklaracji Zdrowia stawia cel strategiczny zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu chorób naczyniowo-sercowych, w tym udarów mózgu. Oczekiwane efekty, które mają być osiągnięte do 2015r. to realizacja zadania polegającego na powstanie sieci oddziałów rehabilitacji dla pacjentów poudarowych w celu uzyskania korzyści zdrowotnych jakim jest zmniejszenie niesprawności poudarowej i zmniejszenie częstości udarów nawrotowych.</p> <p>Rehabilitacja spastycznej poudarowej kończyny górnej przy użyciu leczenia wspomagającego toksyną botulinową A stanowi jeden z elementów realizacji w/w celów i zadań co uzasadnia finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza.</p> <p>Raport dotyczący wszystkich planów i celów w leczeniu udaru mózgu, jakie należy osiągnąć do 2015 r. określa Deklaracja Helsingborgska 2006 Europejskich Strategii Udarowych. Omówiono w nim pięć głównych aspektów postępowania w udarze mózgu w tym rehabilitację po udarze mózgu.</p> <p>Określono podstawowe wymogi prowadzenia rehabilitacji po udarze mózgu gdzie: każdy pacjent powinien mieć dostęp do rehabilitacji, oznacza to również dostęp do wielospecjalistycznego zespołu rehabilitacyjnego w skład którego lekarz rehabilitacji z doświadczeniem w leczeniu udarów, pielęgniarka doświadczona w rehabilitacji udarowej, fizjoterapeuta, terapeuta zajęciowy, logopeda doświadczonego w rehabilitacji udarowej. Stosowane metody i techniki rehabilitacji powinny być, w miarę możliwości, oparte na dostępnych międzynarodowych i krajowych</p>
--	---	--	--

			wytycznych. Realizacja w/w postępowania z pacjentem po udarze mózgu winna być finansowana ze środków publicznych.
Ekspert - [REDACTED]	<p>Toksyna botulinowa w preparacie Dysport jest stosowana w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, powinna być finansowana ze środków publicznych u chorych po udarze mózgu niedokrwinnym lub krwotocznym, u których sama rehabilitacja ruchowa nie przyniosła wystarczającego efektu usprawnienia (w skali MAS <math>\geq 2</math>), a u których nie stwierdza się trwałych przykurczów. Zastosowanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności poudarowej w ramach [REDACTED] finansowanego ze środków publicznych, pozwoli wielu chorym na powrót do społeczeństwa, czy nawet do pracy zawodowej, pozwoli na podejmowanie aktywności, które przez przebyty udar i związaną z nim niesprawność ruchową były wcześniej niemożliwe. Stosowanie toksyny botulinowej w połączeniu z rehabilitacją ruchową ponadto zdecydowanie usprawni opiekę i pielęgnację cięższych chorych, ułatwi opiekunowi wykonywanie podstawowych, codziennych czynności przy chorym oraz pozwoli skrócić czas opiekuna poświęcany na bezpośrednią opiekę nad chorym.</p>		<p>Po zakończeniu leczenia chorego w ostrej fazie udaru mózgu, która stanowi w moim mniemaniu największy koszt, związany m.in. z hospitalizacją, leczeniem przyczynowym, w tym zastosowaniem leczenia trombolitycznego i wczesną rehabilitacją neurologiczną; dla uzyskania trwałego efektu poprawy sprawności i samodzielności chorego w tym poprawy jakości życia, zmniejszenia bólu powodowanego przez spastyczność, uniknięcia w przyszłości przykurczów zmniejszenia czasu opiekuna niezbędnego do zabezpieczenia potrzeb chorego, celowym jest kontynuacja opieki nad chorym i terapii przez finansowanie ze środków publicznych działań rehabilitacyjnych wraz z terapią toksyną botulinową.</p>



## 13. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2013 r. dotyczy przygotowania na zasadzie 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 Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, 500 j.m., kod EAN: 5909990729227 we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD10 I63; I61; I69).

Deklarowany poziom odpłatności: [REDAKOWANE]

W 2009 Rada Konsultacyjna rekomendowała finansowanie ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox, Dysport) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach wykazu leków refundowanych.

### 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. Badania przeprowadzone na populacjach zagranicznych wskazują, że spastyczność rozwija się u 18–43% pacjentów po udarze.

### Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne refundowane w Polsce to Clonazepamum oraz Tizanidinum. Leki wymienione przez ekspertów klinicznych nie są objęte refundacją. [REDAKOWANE]

### Skuteczność kliniczna

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

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

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

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

### Skuteczność praktyczna

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

### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie [redacted] w porównaniu z BSC nie zwiększa ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, w tym także: ciężkiego, poważnego oraz prowadzącego do utraty z badania. [redacted]. Poszerzona analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona na podstawie alertów i ostrzeżeń wydanych przez wybrane

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

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

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport®) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu.

[Redacted content]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków NFZ związanych z finansowaniem toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport®) w terapii spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów po udarze mózgu w warunkach polskich.

Analizę przeprowadzona została z perspektywy NFZ, [Redacted content]

[Redacted text block]

**Uwagi do proponowanego [Redacted]**

[Redacted text block]

**Uwagi [Redacted]**

Zgodnie z 2 opiniami ekspertów:

[Redacted text block]

Kolejny ekspert przekazał następujące uwagi:

[Redacted text block]

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (3 pozytywne i jedna częściowo pozytywna), które wskazują na skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej

po udarze. Odnaleziono także 6 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie one są rekomendacjami pozytywnymi.

## 14. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące toksyny botulinowej typu A.....	12
Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych ....	13
Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych .....	24
Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego .....	24
Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	25
Tabela 6. Najważniejsze elementy .....	25
Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie spastyczności po udarze mózgu .....	28
Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu poudarowa spastyczność kończyny górnej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych .....	32
Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu .....	33
Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru .....	36
Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu pacjentów po udarze ze spastycznością kończyny górnej .....	38
Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	43
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	46
Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	57
Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali MAS (dane dychotomiczne).....	61
Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do napięcia mięśniowego wyrażonego w skali MAS.....	62
Tabela 17. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do zakresu ruchu (dane dychotomiczne) .....	62
Tabela 18. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do ogólnej sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (dane ciągłe) .....	63
Tabela 19. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w badaniu BoTULS w odniesieniu do funkcjonalności zadaniowej (dane dychotomiczne) .....	64
Tabela 20. Wybrane wyniki analizy klinicznej porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do odczuwania bólu .....	65
Tabela 21. Wyniki analizy klinicznej porównania preparatu Dysport® z BSC w odniesieniu do subiektywnej oceny skuteczności terapii.....	65
Tabela 22. ....	66
Tabela 23. ....	68
Tabela 24. Wyniki głównych punktów końcowych ocenianych w pracy Bakheit 2004.....	69
Tabela 25. Wyniki wpływu terapii na zakres ruchu aktywnego i biernego ocenianego w pracy Bakheit 2004	69

Tabela 26. Podsumowanie zmian w ocenie bólu, mierzonego po 4 tyg. od infuzji (populacja ITT).....	70
Tabela 27. Wyniki analizy klinicznej dla porównania preparatu Dysport z BSC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem.....	71
Tabela 28. ....	71
Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	74
.....	78
Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej .....	80
Tabela 32. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania poszczególnych interwencji .....	82
.....	82
.....	83
.....	83
.....	83
.....	84
.....	84
.....	84
Tabela 40. Warianty analizy wnioskodawcy przedstawione przez wnioskodawcę .....	85
Tabela 41. Analiza kosztów-efektywności, scenariusz 2a, 2b, Dysport + BSC vs BSC .....	85
Tabela 42. Analiza kosztów-efektywności, scenariusz 2a – pominięcie strat leku dla preparatu Dysport, Dysport + BSC vs BSC .....	86
.....	86
.....	87
.....	88
Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.....	92
Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.....	93
Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący .....	93
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy .....	93
.....	93
Tabela 51. Warianty analizy wrażliwości .....	94
.....	94
.....	101
Tabela 54. Rekomendacje kliniczne .....	102
Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne .....	104
Tabela 56. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące preparatu Dysport we wskazaniu leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A - podsumowanie	105
Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA. Dotyczy: Dysport 500U – 1 fiołka .....	105

.....	107
-------	-----

Tabela 59. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Dysport (toksyna botulinowa typ A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej .....	110
---	-----

## 15. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>HTA Consulting</b>	.....: Analiza ekonomiczna; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.0, HTA Consulting, .....
<b>HTA Consulting</b>	.....: Aneks; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.00, HTA Consulting, .....
<b>HTA Consulting</b>	.....: Analiza racjonalizacyjna; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.0, HTA Consulting, .....
<b>HTA Consulting</b>	.....: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.0, HTA Consulting, .....
<b>HTA Consulting</b>	.....: Analiza kliniczna; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.00, HTA Consulting, .....
<b>ASA 2010</b>	VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR , THE MANAGEMENT OF STROKE REHABILITATION, Department of Veterans Affairs, Department of Defense, American Heart Association/ American Stroke Association, Guideline Summary, 2010
<b>HSF 2013</b>	Dawson AS, Knox J, McClure A, Foley N, Teasell R (Leads) on Behalf of the Stroke Rehabilitation, Best Practices Writing Group 2013 CANADIAN BEST PRACTICE RECOMMENDATIONS FOR STROKE CARE, CHAPTER 5, Stroke Rehabilitation (UPDATE July 2013)
<b>AFA 2010</b>	Clinical Guidelines for Stroke Management 2010, National Stroke Foundation, 2010
<b>NICE 2013</b>	National Institute for Health and Care Excellence: Stroke rehabilitation, long-term rehabilitation after stroke, NICE clinical guideline 162, June 2013
<b>PTN 2012</b>	Postępowanie w udarze mózgu, Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, 2012
<b>SFNZ 2010</b>	New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Management 2010, Stroke Foundation of New Zealand, New Zealand Guidelines Group, 2010
<b>SIGN 2010</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning A national clinical guideline, June 2010
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Dysport
<b>Stelmasiak 1999</b>	Stelmasiak Z., Gustyn T.: Spastyczność. Medipress Psychiatria-Neurologia, 1999; 10, supl. 7: 3-7
<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>Barnes 2005</b>	Barnes M. P: Postępowanie w spastyczności; Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2005, 3, 241-248.
<b>Sławek 2004</b>	Sławek J, Bogucki A, Banach M, 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, Neurol Neurochir Pol 2004; 38, 6: 443–445
<b>Hryniewiecki 2009</b>	Hryniewiecki T: Wie ka interna – stany nagłe, Medical Tribune Polska;2009
<b>Łuczak-Piechowiak</b>	Łuczak-Piechowiak A, Bartkowiak Z, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Gajewska E: Fizykoterapia w spastyczności, Balneologia Polska; 189-197, 2008

<b>2008</b>	
<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
<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>HAS 2006</b>	TRANSPARENCY COMMITTEE, Opinion 6 September 2006, Dysport 500 Units, Speywood, powder for solution for injection, Box of 1 vial of powder (CIP code: 558 105-9)
<b>HAS 2012</b>	TRANSPARENCY COMMITTEE, Opinion 7 November 2012, DYSPORT 300 SPEYWOOD UNITS, powder for solution for injection, Vial, B/1 (CIP code: 34009 577 649 0 6); DYSPORT 500 SPEYWOOD UNITS, powder for solution for injection  Vial, B/1 (CIP code: 34009 558 105 9 9)
<b>PBAC 2007</b>	Public Summary Document, November 2007 PBAC Meeting, Product: Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex, lyophilised powder for I.M. injection, 500 units/vial, Dysport®
<b>PBAC 2009</b>	PBAC OUTCOMES – Positive Recommendations, March 2009
<b>PBS 2008</b>	THE HON NICOLA ROXON MP, Minister for Health and Ageing, MEDIA RELEASE, New PBS listings for April 2008, NR08/37
<b>SMC 2012</b>	Re-submission, clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 300 units and 500 units (Dysport®), SMC No. (353/07), 07 December 2012
<b>DGN 2012</b>	Prof. Dr. Joachim Liepert, Allensbach (Federführend), KAPITEL: Rehabilitation, Therapie des spastischen Syndroms, AWMF-Registernummer : 030/078, September 2012
<b>IMG 2012</b>	Department of Health, Rheynn Slaynt, Clinical Recommendations Committee, Recommendation 09/12
<b>DGN 2009</b>	Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation publiziert bei: AWMF online, Das Portal der wissenschaftlichen Medizin, Motorische Therapien für die obere Extremität zur Behandlung des Schlaganfalls, 12/2009
<b>La Revue Prescrire 2007</b>	Rayon des Nouveautés à l'hôpital, toxine botulique de type A (Botox, Dysport), INDICATION ÉTENDUE À LA SPASTICITÉ DES MEMBRES: UNE EFFICACITÉ VARIABLE, Texte intégral, correspondant au résumé publié dans Rev Prescrire 2007; 27 (282): 257

## Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pismo o sygnaturach: AOTM-DS-4351-6(2)/2013
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ-PLA-460-15149-201/BRB/13; MZ-PLA-460-17233-13/KK/13; MZ-PL-460-14444-44/GB/13
3.	Korespondencja z firmą Ipsen Poland z dnia: 31.07.2013 r., 02.08.2013 r., 01.08.2013 r., 23.07.2013 r.
4.	Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie rehabilitacji medycznej, prof. nadzw. dr hab. med. Krystyna Książkowska-Orłowska, z dnia 12.08.2013 r.
5.	Opinia Eksperta [redacted] z dnia 14.08.2013 r.
6.	Opinia Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie rehabilitacji medycznej, dr hab. n. med. Piotr Majcher z dnia 09.08.2013 r.
7.	Korespondencja z NFZ: pismo o sygnaturze NFZ/CF/DSOZ/2013/076/1006/W/22212/GKU

## 16. Załączniki

- Zal. 1. HTA Consulting [redacted], [redacted]: Analiza ekonomiczna; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.0, HTA Consulting, [redacted]
- Zal. 2. HTA Consulting [redacted], [redacted]: Aneks; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.00, HTA Consulting, [redacted]
- Zal. 3. HTA Consulting [redacted], [redacted]: Analiza racjonalizacyjna; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.0, HTA Consulting, [redacted]



- Zal. 4. HTA Consulting [redacted], [redacted]: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.0, HTA Consulting, [redacted]
- Zal. 5. HTA Consulting [redacted], [redacted]: Analiza kliniczna; Toksyna botulinowa typu A (Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu u dorosłych, wersja 1.00, HTA Consulting, [redacted]
- Zal. 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport
- Zal. 7. Pismo dot. praw autorskich