

Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa

Wrzesień 2013

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[Redacted]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	15
Streszczenie	17
1 Analiza problemu	20
1.1 Populacja	20
1.1.1 Definicja	20
1.1.2 Etiologia i patogeneza	20
1.1.3 Obraz kliniczny	21
1.1.4 Rokowanie	21
1.1.5 Epidemiologia	22
1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka	28
1.1.6.1 Skale oceniające napięcie mięśni	29
1.1.6.1.1 Skala Ashwortha	29
1.1.6.1.2 Zmodyfikowana skala Ashwortha	29
1.1.6.2 Skale oceniające ogólne funkcjonowanie	29
1.1.6.2.1 Skala DAS (Disability Assessment Scale)	29
1.1.6.2.2 Wskaźnik Barthel	30
1.1.6.2.3 Skala PDS (Patient Disability Scale)	32
1.1.6.2.4 Skala CBS (Carer Burden Scale)	32
1.1.6.2.5 Skala ARAT (Action Research Arm Test)	32
1.1.6.3 Skala oceniająca natężenie bólu	33
1.1.6.3.1 Skala VAS	33
1.1.6.4 Skala oceniająca ruchliwość	33
1.1.6.4.1 Skala MI (Motricity Index)	33
1.1.6.5 Skale oceniające zakres ruchu	33
1.1.6.5.1 Skale ROM (PROM i AROM)	33
1.1.6.6 Skale dostarczające całościowej oceny skuteczności	34
1.1.6.6.1 Skala GAS (Global Assessment Scale)	34
1.1.6.6.2 Skala MAL (Motor Activity Log)	34
1.1.7 Leczenie	35

1.1.7.1	Postępowanie w spastyczności poudarowej – wytyczne kliniczne.....	36
1.1.7.1.1	European Stroke Organisation (2009).....	37
1.1.7.1.2	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010).....	37
1.1.7.1.3	National Stroke Foundation Australia (2010).....	37
1.1.7.1.4	Stroke Foundation of New Zealand (2010).....	37
1.1.7.1.5	Best Practices Writing Group Kanada (2010).....	38
1.1.7.1.6	The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense USA (2010)	38
1.1.7.1.7	Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów (2012).....	38
1.1.7.2	Opinie ekspertów klinicznych.....	42
1.1.7.3	Stan finansowania substancji stosowanych w leczeniu spastyczności poudarowej.....	43
1.1.7.4	Podsumowanie – schemat leczenia spastyczności.....	43
1.1.8	Wytyczne kliniczne zastosowania toksyny botulinowej A w leczeniu spastyczności.....	44
1.1.8.1	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012).....	45
1.1.8.2	Isle of Man Government (2012).....	45
1.1.8.3	Europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych (2009).....	45
1.1.8.4	Royal College of Physicians (2009).....	45
1.1.8.5	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2009).....	46
1.1.8.6	Prescrire (2007).....	46
1.1.8.7	Neurotoxin Spasticity Consensus Group (2006).....	46
1.1.8.8	Stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów (2004).....	46
1.1.9	Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.....	48
1.1.9.1	Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	48
1.1.9.2	Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	50
1.2	Interwencja.....	52
1.2.1	Botox® (toksyna botulinowa typu A).....	52
1.3	Komparatory.....	57
1.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	57
1.3.2	Charakterystyki poszczególnych komparatorów.....	60

1.3.2.1	Inne preparaty toksyny botulinowej typu A.....	60
1.3.2.1.1	██████████.....	60
1.3.2.1.2	██████████.....	63
1.3.2.2	Najlepsze leczenie podtrzymujące.....	68
1.4	Oceniane punkty końcowe.....	68
2	Cel pracy.....	70
3	Metodyka.....	71
3.1	Strategia analizy badań.....	71
3.2	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	71
3.2.1	Strategia.....	71
3.2.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	72
3.2.3	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	73
3.2.4	Strategia ekstrakcji danych.....	73
3.2.5	Ocena jakości badań klinicznych.....	74
3.2.6	Skuteczność leczenia.....	74
3.2.7	Bezpieczeństwo leczenia.....	75
4	Wyniki przeglądu systematycznego.....	76
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	76
4.2	Opracowania wtórne.....	78
4.2.1	██████████.....	78
4.2.2	██████████.....	79
4.2.3	██████████.....	83
4.2.4	██████████.....	84
4.2.5	██████████.....	87
4.2.6	██████████.....	88
4.2.7	██████████.....	88
4.3	Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych.....	89
4.3.1	Ryzyko błędu systematycznego – ocena wg kryteriów Cochrane.....	89
4.3.1.2	Błąd selekcji (selection bias).....	90
4.3.1.2.1	Botox.....	90
4.3.1.2.2	██████████.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

4.3.1.2.3	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.3	Błąd wykonania (performance bias)		90
4.3.1.3.1	Botox		90
4.3.1.3.2	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.3.3	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.4	Błąd detekcji (detection bias)		91
4.3.1.4.1	Botox		91
4.3.1.4.2	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.4.3	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.5	Błąd utraty (attrition bias)		91
4.3.1.5.1	Botox		91
4.3.1.5.2	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.5.3	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.7	Błąd raportowania (reporting bias)		92
4.3.1.7.1	Botox		92
4.3.1.7.2	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.7.3	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.8	Ocena ogólna ryzyka błędu		92
4.3.1.8.1	Botox		92
4.3.1.8.2	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.1.8.3	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.2	Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad		93
4.3.2.1	Botox		93
4.3.2.2	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
4.3.2.3	██████████	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
5	Analiza wyników badań pierwotnych		95
5.1	Skuteczność leczenia		95
5.1.1	Botox® vs BSC		95
5.1.1.1	Ocena wykonana w 4-6 tyg.		95
5.1.1.1.1	Napięcie mięśni – skala Ashworth (AS) albo zmodyfikowana skala Ashworth (MAS)	95		
5.1.1.1.1.1	Zginacze nadgarstka		95

5.1.1.1.1.2	Mięsień dwugłowy.....	96
5.1.1.1.1.3	Zginacze palców.....	97
5.1.1.1.1.4	Zginacz i przywodziciel kciuka.....	99
5.1.1.1.2	Zakres ruchu (ROM).....	100
5.1.1.1.2.1	Zakres ruchu aktywnego (AROM) – nadgarstek.....	100
5.1.1.1.3	Ogólne funkcjonowanie.....	100
5.1.1.1.3.1	Stopień niesprawności (DAS).....	100
5.1.1.1.3.2	Wskaźnik Barthel (BI).....	101
5.1.1.1.4	Całościowa ocena skuteczności terapii/osiągnięcia celu terapeutycznego	102
5.1.1.1.4.1	Ocena wykonana przez chorego/opiekuna (GAS).....	102
5.1.1.1.4.2	Ocena wykonana przez lekarza (GAS).....	103
5.1.1.1.4.3	Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg chorego (CGI, NRS 0-10)	104
5.1.1.1.4.4	Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg lekarza, (CGI, NRS 0-10)	104
5.1.1.1.5	Jakość życia.....	105
5.1.1.1.5.1	Stroke Impact Scale (SIS).....	105
5.1.1.1.5.2	SF-36 funkcjonowanie społeczne, ocena wykonana w 6. tyg. po podaniu leczenia	106
5.1.1.1.5.3	EQ-5D i EQ VAS (0-100).....	106
5.1.1.2	Ocena wykonana w 12.-16. tyg.....	107
5.1.1.2.1	Napięcie mięśni – skala Ashworth (AS) albo zmodyfikowana skala Ashworth (MAS)	107
5.1.1.2.1.1	Zginacze nadgarstka.....	107
5.1.1.2.1.2	Mięsień dwugłowy.....	108
5.1.1.2.1.3	Zginacze palców.....	109
5.1.1.2.1.4	Zginacz i przywodziciel kciuka.....	110
5.1.1.2.2	Zakres ruchu (ROM).....	111
5.1.1.2.2.1	Zakres ruchu aktywnego (AROM) –nadgarstek.....	111
5.1.1.2.3	Kwestionariusz oceny funkcji motorycznej (Motor Activity Log, MAL).....	112
5.1.1.2.4	Ogólne funkcjonowanie.....	112
5.1.1.2.4.1	Stopień niesprawności (DAS).....	112
5.1.1.2.4.2	Wskaźnik Barthel (BI).....	113

5.1.1.2.6	Całościowa ocena skuteczności terapii/osiągnięcia celu terapeutycznego	114
5.1.1.2.6.1	Ocena wykonana przez chorego/opiekuna (GAS)	114
5.1.1.2.6.2	Ocena wykonana przez lekarza (GAS)	114
5.1.1.2.6.3	Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg chorego (CGI, NRS 0-10)	115
5.1.1.2.6.4	Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg lekarza (CGI, NRS 0-10)	116
5.1.1.2.8	Jakość życia	117
5.1.1.3	Ocena wykonana po drugim podaniu leczenia	118
5.1.1.3.1	Napięcie mięśni – zmodyfikowana skala Ashworth	118
5.1.1.3.1.1	Zginacze nadgarstka – ocena wykonana w 18. tyg. – 6 tyg. po drugiej turze podania preparatu Botox®	118
5.1.1.3.1.2	Zginacze nadgarstka – ocena wykonana w 24. tyg. – 12 tyg. po drugiej turze podania preparatu Botox®	118
5.1.2	█ vs BSC	119
5.1.2.1	Ocena wykonana w 4.-6. tyg.	119
5.1.2.1.1	Zmodyfikowana skala Ashworth (MAS)	119
5.1.2.1.1.1	Zginacze nadgarstka	119
5.1.2.1.1.2	Mięsień dwugłowy	119
5.1.2.1.1.3	Zginacze palców	120
5.1.2.1.1.4	Wszystkie mięśnie (ogólna ocena redukcji napięcia)	121
5.1.2.1.1.5	Odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśni o co najmniej 1	121
5.1.2.1.2	Zakres ruchu (ROM)	122
5.1.2.1.2.1	Zakres ruchu aktywnego (AROM) – nadgarstek	122
5.1.2.1.2.2	Zakres ruchu aktywnego (AROM) – łokieć	123
5.1.2.1.2.3	Zakres ruchu biernego (PROM) – nadgarstek	123
5.1.2.1.2.4	Zakres ruchu biernego (PROM) – łokieć	124
5.1.2.1.3	Wskaźnik ruchliwości (Motricity Index, MI)	124
5.1.2.1.4	Ból	125
5.1.2.1.5	Funkcjonowanie chorego	125
5.1.2.1.5.1	Wskaźnik Barthel (BI)	125
5.1.2.1.5.2	Poprawa sprawności ręki (ARAT)	126
5.1.2.1.5.3	Stopień niesprawności (Patient Disability Scale, PDS)	126

5.1.2.1.5.4	Stopień obciążenia opiekuna (Carer Burden Scale, CBS)	127
5.1.2.1.5.5	Funkcjonalność zadaniowa – odsetek pacjentów z poprawą o min. 1.	127
5.1.2.1.6	Jakość życia	129
5.1.2.3	Ocena wykonana w 12.-16. tyg.....	130
5.1.2.3.1	Zmodyfikowana skala Ashworth (MAS)	130
5.1.2.3.1.1	Zginacze nadgarstka.....	130
5.1.2.3.1.2	Mięsień dwugłowy.....	130
5.1.2.3.1.3	Zginacze palców.....	131
5.1.2.3.1.4	Wszystkie mięśnie (ogólna ocena redukcji napięcia) – średnia zmiana 131	
5.1.2.3.2	Wskaźnik ruchliwości (Motricity Index, MI)	132
5.1.2.3.3	Ból.....	132
5.1.2.3.4	Funkcjonowanie chorego.....	133
5.1.2.3.4.1	Wskaźnik Barthel (BI)	133
5.1.2.3.4.2	Poprawa sprawności ręki (ARAT).....	133
5.1.2.3.4.3	Stopień niesprawności (Patient Disability Scale, PDS).....	134
5.1.2.3.4.4	Stopień obciążenia opiekuna (Carer Burden Scale, CBS)	134
5.1.2.3.4.5	Funkcjonalność zadaniowa – odsetek pacjentów z poprawą o min. 1.	134
5.1.2.3.5	Całościowa ocena skuteczności/osiągnięcia celu terapii	135
5.1.2.3.5.1	Ocena wykonana przez chorego, skala 5-stopniowa	135
5.1.2.3.5.2	Ocena wykonana przez lekarza, skala 5-stopniowa	135
5.1.2.3.6	Jakość życia	136
5.1.2.4	Ocena wykonana po drugim podaniu leczenia	136
5.1.2.5	Ocena wykonana po 12-miesięcznej obserwacji.....	137
5.1.3	█ vs BSC	138
5.1.3.1	Ocena wykonana w 4 tyg.....	139
5.1.3.1.1	Napięcie mięśni wg skali Ashworth	139
5.1.3.2	Ocena wykonana w 12 tyg.....	139
5.1.3.2.1	Napięcie mięśni wg skali Ashworth	139
5.1.3.3	Ocena wykonana w 20 tyg.....	140
5.1.3.3.1	Napięcie mięśni wg skali Ashworth	140

5.1.3.3.2	Całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego (skala 1-4)	140
5.1.3.3.3	Całościowa ocena skuteczności wykonana przez lekarza (skala 1-4).....	141
5.1.3.3.4	Całościowa ocena skuteczności wykonana przez opiekuna (skala 1-4)	141
5.2	Bezpieczeństwo terapii.....	142
5.2.1	Botox® vs BSC.....	142
5.2.1.1	Ocena bezpieczeństwa wykonana po 12-16 tygodniu od podania Botox®.....	142
5.2.1.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	142
5.2.1.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	143
5.2.1.1.4	Poważne zdarzenia niepożądane	144
5.2.1.1.5	Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.....	144
5.2.2	█ vs BSC	145
5.2.2.1	Ocena wykonana podczas 12-24 tyg. obserwacji	145
5.2.2.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	145
5.2.2.1.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.....	145
5.2.2.2	Ocena wykonana podczas 24-tyg. obserwacji, po drugim podaniu leczenia.....	148
5.2.2.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	148
5.2.2.2.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	148
5.2.2.3	Ocena wykonana podczas 12-miesięcznej obserwacji, po 1-3 turach podania preparatu █.....	149
5.2.3	█ vs BSC.....	150
5.2.3.1	Ocena bezpieczeństwa wykonana podczas 20-tyg.....	150
5.3	Porównanie pośrednie.....	151
5.3.1	Skuteczność terapii	157
5.3.1.1	Botox® vs █.....	157
5.3.1.2	Botox® vs █.....	157
5.3.2	Bezpieczeństwo terapii.....	158
5.3.2.1	Botox® vs █.....	158
5.3.2.2	Botox® vs █.....	158
6	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	159
6.1	Europejska Agencja ds. Leków (EMA)	159

6.2	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)	159
6.3	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	161
7	Dyskusja i ograniczenia.....	163
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	163
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	167
7.3	Siła dowodów	168
8	Podsumowanie i wnioski.....	169
	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	170
	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	172
	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	176
	Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach 178	
	Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	185
	Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	187
	Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	190
	Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań oceniających preparat Botox®,	192
	Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	196
	Aneks 10. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności preparatu Botox® (GRADE)	198
	Aneks 11. Kryteria oceny według GRADE	202
	Spis tabel.....	204
	Spis rycin	209
	Piśmiennictwo	211

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AROM	zakres ruchu aktywnego (<i>Active Range-of-Motion</i>)
AS	Skala Ashworth (<i>Ashworth Scale</i>)
bd	brak danych
BSC	najlepsza dostępna metoda terapii (<i>best supportive care</i>)
BTX-A	Toksyna botulinowa A
CBS	Skala obciążenia opiekuna (<i>Carer Burden Scale</i>)
CGI	skala ogólnego wrażenia klinicznego (<i>Clinical Global Impression</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DAS	Skala oceny niepełnosprawności (<i>Disability Assessment Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EMG	Badanie elektromiograficzne
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GAS	GAS (<i>Global Assessment Scale</i>)
GRADE	Skala oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>intention-to-treat</i>)
MAL	Kwestionariusz oceny funkcji motorycznej (<i>Motor Activity Log</i>)
MAS	Zmodyfikowana Skala Ashworth (<i>Modified Ashworth Scale</i>)
MD	średnia różnica (<i>mean difference</i>)
MI	Wskaźnik sprawności motorycznej (<i>Motoricity Index</i>)
N/A	nie dotyczy (<i>Not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH/NNT	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec danemu punktowi końcowemu lub go uzyskać (<i>15number needed to harm/treat</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PDS	Skala niepełnosprawności pacjenta (<i>Patient Disability Scale</i>)
PROM	zakres ruchu biernego (<i>Passive Range-of-Motion</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
ROM	zakres ruchu (<i>Range-of-Motion</i>)
RR	ryzyko względne (<i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)

SE	błąd standardowy (<i>standard error</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (<i>36-Item Short Form Health Survey</i>)
SIS	Skala wpływu udaru (<i>Stroke Impact Scale</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analog Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (<i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

Do dnia 7 sierpnia 2013 roku, w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono do analizy 24 opracowania pierwotne, które dotyczyły 16 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją w tym 7 RCT (9 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Botox®, 8 RCT (13 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu ██████████ i 1 RCT (2 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu ██████████. Wszystkie zidentyfikowane badania oceniające preparat Botox® cechowało niskie (4 punkty w skali Jadad – 5 badań) albo umiarkowane (3 punkty w skali Jadad – 2 badania) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku preparatu ██████████ cztery zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 4 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punkty w skali Jadad – 2 badania) ryzyko błędu systematycznego. Jedyne dostępne badanie oceniające preparat ██████████ ██████████ cechowało niskie (5 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

Analiza skuteczności preparatu Botox® ocenianego na tle standardowej opieki, tj. rehabilitacji i/lub wspomagającego leczenia lekami doustnymi wykazała, że terapia toksyną botulinową typu A poprawia wyniki standardowego leczenia w obrębie wszystkich grup ocenianych mięśni, tj. zginaczy palców, nadgarstka i łokcia oraz zginacza i przywodziciela kciuka. Skuteczność terapii preparatem Botox® oceniana w 4.-6. tygodniu od podania została udowodniona w zakresie redukcji napięcia mięśniowego ocenianego skalą Ashworth (AS) lub zmodyfikowaną skalą Ashworth (MAS), poprawy ogólnego funkcjonowania ocenianego skalą DAS, a także poprawą stanu chorego w subiektywnej ocenie pacjenta/opiekuna albo lekarza (skala GAS i skala CGI). Analiza wpływu na jakość życia wykazała brak statystycznie istotnego wpływu terapii

preparatem Botox® na końcową jakość życia chorych ze spastycznością. Skuteczność terapii preparatem Botox® oceniana w 12.-16. tygodniu od podania została udowodniona w zakresie redukcji napięcia mięśniowego ocenianego skalą Ashworth (AS) albo zmodyfikowana skalą Ashworth (MAS), poprawy zakresu ruchu czynnego (skala AROM) i poprawy ogólnego funkcjonowania ocenianego skalą DAS. Poprawa stanu chorego w subiektywnej ocenie pacjenta/opiekuna albo lekarza (skala GAS) była również istotnie statystycznie lepsza w porównaniu z samą standardową opieką, nie mniej jednak ocena w skali CGI, wykonana zarówno przez chorego, jak i przez lekarza nie wykazała przewagi preparatu Botox® w zakresie oceny skuteczności klinicznej. Podobnie jak w ocenie przeprowadzonej w 4.-6. tygodniu od podania, analiza wpływu na jakość życia po 12-16 tygodniach wykazała brak statystycznie istotnego wpływu terapii preparatem Botox® na poprawę jakości życia chorych ze spastycznością. Analiza bezpieczeństwa wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i samej standardowej opieki w zakresie występowania wszystkich działań niepożądanych, w tym działań związanych z prowadzonym leczeniem i poważnych działań niepożądanych.

Porównanie pośrednie preparatu Botox® z preparatem ██████████ w zakresie skuteczności było ograniczone do 3 punktów końcowych. Porównanie to wykazało porównywalną skuteczność preparatów Botox® ██████████ w odniesieniu do redukcji napięcia mięśnia dwugłowego zarówno w ocenie wykonanej po 4-6 tyg. od podania, jak i w ocenie wykonanej po 12-16 tyg. od podania. Wyniki wykazały niższą skuteczność preparatu Botox® w ocenie poprawy zasięgu ruchu aktywnego zginacza nadgarstków wykonanej po 4-6 tyg. od podania, nie mniej interpretacja tego wyniku powinna być ostrożna ze względu na słabą jakość danych oraz znaczne fluktuacje obserwowanego wyniku w jedynym badaniu klinicznym, w którym oceniano ten punkt końcowy dla preparatu Botox®. W zakresie bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego wskazały zbliżony profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i preparatu ██████████.

Porównanie pośrednie preparatu Botox® z preparatem ██████████ nie było możliwe ze względu na znaczną heterogeniczność w zakresie ocenianych punktów końcowych. W analizie bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego wykazały zbliżony profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i preparatu ██████████.

Wnioski

Terapia toksyną botulinową A jest uznaną i zalecaną w wielu wytycznych klinicznych terapią wspomagającą rehabilitację poudarowej spastyczności kończyny górnej. Przeprowadzona ocena skuteczności preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w terapii dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej wykazała, że w porównaniu z samą standardową opieką definiowaną jako rehabilitacja i fizykoterapia z lub bez towarzyszącego leczenia lekami doustnymi zmniejszającymi napięcie mięśni,

terapia preparatem Botox® poprawia wyniki leczenia w zakresie zmniejszenia spastyczności leczonej kończyny, poprawy funkcjonowania chorego oraz ogólnej oceny skuteczności terapii. W chwili obecnej brakuje wystarczających dowodów klinicznych pozwalających na ocenę wpływu terapii preparatem Botox® na jakość życia pacjentów z poudarowa spastycznością kończyny górnej. Ocena bezpieczeństwa leczenia wskazuje, że terapia preparatem Botox® jest bezpieczna, a częstość działań niepożądanych jest porównywalna do tego obserwowanego dla placebo. W chwili obecnej, mając na uwadze wytyczne kliniczne, zarejestrowane wskazania oraz rekomendacje AOTM i innych agencji oceny technologii medycznych, jedyną alternatywą dla terapii preparatem Botox® są inne preparaty zawierające toksynę botulinową A tj. ██████████. Pierwszy z tych preparatów ma pozytywną rekomendację AOTM w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. W niniejszym opracowaniu próbowano przeprowadzić analizę porównawczą terapii preparatem Botox® i preparatów ██████████. Brak badań bezpośrednio porównujących te preparaty oraz bardzo ograniczone porównanie pośrednie uniemożliwiają wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem Botox® na tle preparatów ██████████. Wydaje się, że skuteczność i bezpieczeństwo tych terapii jest porównywalne, przy czym należy podkreślić, że jakość dowodów dla preparatów Botox® i ██████████ wydaje się w chwili obecnej porównywalna i nieznacznie wyższa od dowodów ██████████.

1 Analiza problemu

1.1 Populacja

Poniższy rozdział zawiera opis populacji, w której analizowana interwencja ma być stosowana. Rozdział składa się ze zdefiniowania jednostki chorobowej stanowiącej wskazanie do zastosowania analizowanego leku, opisu etiologii i patogenez, obrazu klinicznego, epidemiologii, rozpoznania i diagnostyki, stosowanych obecnie metod leczenia, a także zidentyfikowanych wytycznych klinicznych i rekomendacji agencji oceny technologii medycznych z Polski i z innych krajów świata.

1.1.1 Definicja

Spastyczność kończyny górnej powstała wskutek udaru jest stanem nadmiernego napięcia mięśni ręki związanego z ich nieprawidłową reakcją na bodźce, które może przybierać różne postaci. Prowadzi do przykurczów i osłabienia, a w konsekwencji do ograniczenia zależnych od woli ruchów mięśni ręki.^{1,2,9}

Udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie spowodują zgonu) oraz spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi.¹⁰

1.1.2 Etiologia i patogenez

Na poziomie klinicznym istnieją dwa główne czynniki przyczyniające się do spastyczności kończyny po uszkodzeniach mózgu i rdzenia kręgowego:³

- neurogeny komponent: skurcz nadczynnych mięśni;
- biomechaniczny komponent: usztywnienie i skrócenie mięśni i innych tkanek miękkich.³

Gdy spastyczność nie jest leczona powstaje błędne koło, w którym spastyczne skurcze z powodu dystonii w dotkniętych chorobą grupach mięśniowych prowadzą do nieprawidłowej postawy kończyn, co z kolei powoduje skrócenie tkanek miękkich i dalsze biomechaniczne zmiany zajętych mięśni. To z kolei zapobiega wydłużeniu mięśni i utrwała dalszą toniczną.³

1.1.3 Obraz kliniczny

Spastyczność objawia się wzmożonym napięciem mięśniowym lub sztywnością mięśni, wiąże się z ich nieprawidłową reakcją na bodźce. Spastyczność prowadzi do przykurczów i osłabienia mięśni głównie kończyn, a w konsekwencji do ograniczenia ruchów.¹

Jedynie około 5% chorych po udarze mózgu odzyskuje pełną sprawność kończyny górnej. W około 35% przypadków niedowładowi towarzyszy spastycznie wzmożone napięcie mięśniowe, które może stanowić główny problem w codziennym życiu chorego i rehabilitacji. Spastyczność w obrębie stawu ramiennego i wtórne podwichnięcia mogą być źródłem dotkliwego bólu. Zgięcie w stawie łokciowym i przywiedzenie kończyny górnej utrudniają codzienne czynności (np. ubieranie, mycie), zgięcie w stawie nadgarstkowym może być przyczyną zespołu cieśni nadgarstka, a zgięcie w stawach śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych (zaciśnięta dłoń) utrudnia higienę ręki.⁴⁵

Spastyczność nie pojawia się bezpośrednio po udarze, lecz wynika z nerwowo-mięśniowego przeprogramowania przy wygórowanych odruchach, przedłużającym się nadmiernym napięciu mięśni, oraz często wywoływanych nieprawidłowych stereotypach ruchowych.⁴

Klinicznie spastyczność objawia się jako:

- zwiększony opór przy wykonywaniu biernych ruchów kończyn (...);
- znacznego stopnia nieprawidłowe ruchy w postaci stereotypowych wzorców odruchowych w odpowiedzi na pobudzenie lub poruszenie;
- nieodpowiednie, równoczesne skurcze mięśni antagonistycznych zamiast ich stopniowego, wzajemnego pobudzania;
- niemożność rozłożenia ruchu na poszczególne elementy dla wykonania określonej czynności.⁵

1.1.4 Rokowanie

Spastyczność kończyny górnej pojawiająca się po udarze mózgu prowadzi do zwiększenia napięcia mięśniowego oraz oporu mięśni ograniczającego ruchomość kończyny dotkniętej schorzeniem. Nieprawidłowe ruchy wywołane przez spastyczność mogą powodować ból.⁴ W postaciach nieleczonych może dojść do utrwalenia się przykurczów i nieodwracalnych zmian w postaci zwłóknienia oraz kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także do zaników mięśni,⁶ co w efekcie skutkuje ograniczeniem funkcjonalności zadaniowej kończyny zajętej chorobowo.⁵¹

1.1.5 Epidemiologia

Epidemiologia udarów i spastyczności poudarowej na świecie

Udar mózgu jest dużym problemem społecznym, gdyż stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i długotrwałej niesprawności,⁷ a także drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie – w 2004 r. z powodu udaru zmarło ok. 5,7 mln osób.⁸ Na podstawie danych epidemiologicznych obliczono, że w ciągu życia udaru dozna jedna na sześć osób.⁹ Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób > 65. roku życia wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn.¹⁰

Wg danych American Stroke Association/American Heart Association, początkowo około 80% wszystkich pacjentów z udarem doświadcza zaburzeń ruchowych przeciwnej kończyny lub kończyn, tj. niedowładu połowiczego. We wczesnej literaturze nieprawidłowe odruchy związane ze spastycznością zostały uznane za główny wyznacznik zaburzeń ruchowych. Najnowsze badania, prowadzone w warunkach klinicznych wykazały, że 39% pacjentów z pierwszym udarem ma spastyczność po 12 miesiącach.¹¹ Europejski konsensus z 2009 roku⁵⁹ wskazuje natomiast, iż występowanie spastyczności wynosi 19% po 3 miesiącach i 38% po 12 miesiącach. Dane Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące populacji zagranicznych wskazują, że spastyczność pojawia się u 18-43% pacjentów po udarze mózgu.⁵⁴

W wytycznych Scottish Intercollegiate Guidelines Network z 2010 roku⁴⁸ odnaleźć można informację, iż nie ma jednorodnych danych na temat częstości występowania spastyczności kończyny górnej po udarze. Autorzy odwołują się do jednego badania, w którym odsetek pacjentów cierpiących na spastyczność kończyny górnej po 5 dniach wynosi 20%, a po 3 miesiącach – 18% i do innego badania, w którym oszacowano, że 31% pacjentów ma spastyczność kończyny górnej po 12 miesiącach.^{12,13}

Epidemiologia udarów i spastyczności poudarowej w Polsce

Zapadalność na udar w Polsce

Wg danych zidentyfikowanych w polskich rejestrach udarowych, zapadalność na udar mózgu wśród mężczyzn waha się od 171 do 218 przypadków na 100 000 osób, natomiast wśród kobiet – od 90 do 175 przypadków na 100 000 osób. Wskaźniki zapadalności bez podziału na wiek wahają się od 180 do 191 przypadków na 100 000. Stosunkowo szerokie zakresy wyników wynikają z różnej metodologii przyjętej w poszczególnych badaniach, a także z różnic w zakresie lat objętych analizą.^{17,18,19} Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że zapadalność na udar wzrasta wraz z wiekiem pacjentów.

Tabela 1. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Populacja badana	Zapadalność (na 100 000 osób)		
			Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Krakowski Rejestr Udarowy ¹⁷	1999-2000	589 820	218	152	180
Rejestr chorych z Zabrze ¹⁸	2005-2006	191 247	208	175	191
Badanie WHO MONICA dla Polski ¹⁹	1984-1987	201 541	171	90	b.d.
	1991-1994		171	93	b.d.

Wg statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów za 2012 rok, suma wystąpień zdarzeń z grup A48, A49, A50 i A51 to 93 524. Po odjęciu 5121 przypadków hospitalizacji planowych, liczba przypadków udarów nagłych (zakładając, że jedna hospitalizacja odpowiada jednemu zdarzeniu o charakterze udaru) wynosi **88 403**.

Według danych cytowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych,⁵⁴ współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą 177,3/100 000 (mężczyźni) oraz 125/100 000 (kobiety).

Rozpowszechnienie udarów w Polsce

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących rozpowszechnienia udarów w Polsce. Wg danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2009 roku, notuje się następujące liczby osób z przebyłym udarem:

- obecnie: 289,5 tys. (0,9%);
- w przeszłości: 132,8 tys. (0,4%).¹⁴

Na podstawie danych WHO (2004 r.)¹⁵ można określić rozpowszechnienie udarów w Polsce ze względu na przedział wiekowy (na 100 000) przedstawione w poniższej tabeli. Na podstawie rozpowszechnienia udarów wg WHO i liczebności populacji ogólnej zgodnie z GUS wyliczono liczebność osób z udarem, która wynosi **429 691** łącznie dla obu płci i wszystkich przedziałów wiekowych. Liczba ta jest zbliżona do danych GUS pochodzących z raportu Stan Zdrowia 2009, które wskazują na ok 422 000 osób z obecnym lub przebyłym w przeszłości udarem.

Tabela 2. Rozpowszechnienie udarów mózgu w Polsce – dane WHO.

Przedział wiekowy	Populacja ogólna*		Rozpowszechnienie udarów wg WHO (na 100 000 mieszkańców)		Liczba osób z udarem [^]	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
25-34	3 242 458	3 151 174	73	53	2367	1670
35-44	2 614 539	2 557 175	156	114	4079	2915
45-54	2 662 783	2 713 713	1228	661	32 699	17 938
55-64	2 489 966	2 794 076	2877	1523	71 636	42 554
65-74	1 149 709	1 584 482	5569	3584	64 027	56 788
75-84	689 981	1 274 144	6492	4920	44 794	62 688
85+	138 824	393 012	5296	4627	7352	18 185

* Dane dotyczące liczebności populacji ogólnej w poszczególnych przedziałach wiekowych dotyczą 2011 roku i pochodzą z dokumentu Głównego Urzędu Statystycznego *Ludność. Stan i struktura demograficzno-społeczna. Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań 2011. Warszawa 2013.*

[^] Obliczono na podstawie liczebności populacji ogólnej wg GUS z 2011 roku oraz rozpowszechnienia udarów wg WHO.

Śmiertelność z powodu udaru w Polsce

Umieralność w wyniku udaru mózgu w Polsce wynosi 106,4/100 000 (mężczyźni) i 78,7/100 000 (kobiety). Śmiertelność spowodowaną udarem mózgu w Polsce szacowano w rejestrach udarowych prowadzonych na terenie Polski. Śmiertelność w ciągu pierwszego miesiąca po udarze (28-30 dni) szacuje się na 15,2-18,6%, w ciągu pierwszego kwartału po udarze (90 dni) – na 25,2-28,1%, a w ciągu pierwszego roku na około 32,9-39,7%. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Śmiertelność spowodowana udarami mózgu – dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Liczba pacjentów	Śmiertelność			
			Pierwszy miesiąc po udarze	Pierwszy kwartał po udarze	Pierwszy rok po udarze	Cały okres badania
Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu ¹⁶	2001-2002	8736	15,2%	b.d.	b.d.	b.d.
	2007-2008 [^]	29 265	18,6%	25,2%	32,9%	b.d.
Krakowski Rejestr Udarowy ¹⁷	1999-2000	1096	17,8%	28,1%	39,7%	b.d.
Rejestr chorych z Zabrze ¹⁸	2005-2006	731	18,3%	b.d.	b.d.	b.d.
Badanie WHO MONICA dla Polski ¹⁹	1984-1994	2892	13,0%*	b.d.	b.d.	44,6%

* Dane dla 14. dnia po udarze za: Wawrzyńczyk 2011.¹⁸

[^] Liczby dla lat 2007-2008 uzyskano w wyniku komunikacji ustnej z dr. hab. Maciejem Niewadą.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane* dotyczące śmiertelności z powodu udarów z trzech edycji Rejestru Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu.²⁰ Odsetek zgonów wynosi na podstawie tych danych **od 14,3% do 18,7%**. Średnio 58,3% wszystkich zgonów następuje w ciągu tygodnia od wystąpienia udaru, a średni czas od przyjęcia do szpitala do zgonu wynosi 8,84 dnia.

Tabela 4. Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu – szczegółowe dane.

Okres objęty badaniem	Liczba badanych pacjentów n	Zgony n (%)	Zgony w ciągu pierwszych 7 dni n (%)	Czas od przyjęcia do zgonu, średnia dni
2001-2002	12 074	2263 (18,7%)	1271 (10,5%)	9,13
2004-2005	23 020	3297 (14,3%)	1883 (8,2%)	9,04
2007-2008	29 265	4433 (15,1%)	2737 (9,3%)	8,35

Dane dotyczące hospitalizacji spowodowanych udarem, które zakończyły się zgonem można odnaleźć również w statystykach Jednorodnych Grup Pacjentów dostępnych na

* Dane uzyskano przez zsumowanie wartości dla udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego.

stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia. Odsetek zgonów spośród wszystkich hospitalizacji spowodowanych udarem mózgu wynosi **17,0%**. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Hospitalizacje z powodu udaru mózgu zakończone zgonami – statystyki JGP z 2012 roku.

Grupa JGP	Liczba hospitalizowanych pacjentów*	Liczba hospitalizacji zakończonych zgonem	Odsetek zgonów**
A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	45 151	2517	5,6%
A49 Udar mózgu - leczenie > 3 dni	25 815	4069	15,8%
A50 Udar mózgu - leczenie	14 297	8221	57,5%
A51 Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	3140	237	7,5%
SUMA	88 403	15 044	17,0%

* Bez hospitalizacji planowych.

** Założenie, że zgony nie wystąpiły wśród pacjentów przyjętych do szpitala w ramach hospitalizacji planowej (odsetki zgonów spośród wszystkich hospitalizowanych pacjentów łącznie z planowymi wynoszą odpowiednio: 5,36%, 14,49%, 53,70%, 7,45% dla grup A48, A49, A50 i A51).

Epidemiologia spastyczności w Polsce

Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by epidemiologię występowania spastyczności (w tym spastyczności kończyny górnej) po udarze w populacji polskiej. Z tego względu oszacowania oparto na danych z publikacji zagranicznych.

Spastyczność kończyny górnej pojawiająca się po udarze mózgu, zgodnie z danymi z literatury europejskiej występuje z częstością od 18% do 35%.^{21,22,23,24,27} Dodatkowo, w pracy Lundstrom 2010²¹ pojawia się odbiegający od pozostałych danych odsetek spastyczności wynoszący 4% w ostrej fazie udaru. Szczegółowe zestawienie zidentyfikowanych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Częstość występowania spastyczności kończyny górnej po udarze.

Czas od udaru	Odsetek spastyczności	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
Ostra faza	20%*	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ¹¹
Ostra faza	4%*	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ²¹
1-2 tygodnie	18%	2010	Szwecja	Welmer 2010 ²⁷
1 miesiąc	25%	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ²¹
3 miesiące	18%	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ¹¹
3 miesiące	18%	2010	Szwecja	Welmer 2010 ²⁷
6 miesięcy	22%	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ²¹
6 miesięcy	35%**	2010	Niemcy	Urban 2010 ²³
12 miesięcy	31%^	2002	UK	Watkins 2002 ²⁵
12 miesięcy	22%	2008	Szwecja	Lundstrom 2008 ²²
12 miesięcy	36% [§]	2004	UK	Leathley 2004 ²⁶
18 miesięcy	20%	2006	Szwecja	Welmer 2010 ²⁷

* Lundstrom w swojej pracy odnosi się do różnicy pomiędzy tymi odsetkami, jednak nie znajduje jej uzasadnienia wskazując na podobną metodologię w obu pracach.²⁸

** U 27% występowała jednocześnie spastyczność dolnej i górnej kończyny, a u 8,5% wyłącznie spastyczność górnej kończyny. Przedstawiono wynik sumaryczny.

^ U 38% pacjentów wystąpiła spastyczność; spośród nich u 15% tylko ręki, a u 67% - ręki i nogi (łącznie 82% pacjentów ze spastycznością).

§ Spastyczność w co najmniej jednym stawie – brak rozróżnienia kończyny górnej i dolnej.

Spastyczność kończyny górnej jest częstym typem spastyczności – dotyczy ok. 82-97% pacjentów cierpiących na jakąkolwiek spastyczność.^{11,22,25}

Spastyczność o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) pojawia się u 4–21% pacjentów po udarze.^{11,21,25} Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w skali MAS.

Odsetek spastyczności (MAS ≥ 2 pkt.)	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
3% początkowo 4% po 3 m-cach	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 ¹¹
2% po 1 m-cu 8% po 6 m-cach	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 ²¹
16% po 1,5-3 m-cach 13% po 3-6 m-cach	2010	Niemcy	Wissel 2010 ²⁹
21% po 12 m-cach*	2002	UK	Watkins 2002 ²⁵

* Dotyczy tylko łokcia.

Przyjmując, że średnio 89% wszystkich przypadków spastyczności to spastyczność kończyny górnej, stopień ciężkości spastyczności ≥ 2 pkt. na skali MAS pojawia się u około 4-20% pacjentów ze spastycznością kończyny górnej.

Szacowanie populacji docelowej

Eksperti kliniczni AOTM cytowani w Stanowisku nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox ██████████) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu szacują, że w Polsce rocznie do terapii toksyną botulinową typu A kwalifikowałoby się, ze względu na obraz kliniczny oraz przeciwwskazania, **od 2 do 4 tysięcy pacjentów.***

1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka

Diagnoza spastyczności jest stawiana na podstawie badania fizykalnego. Dodatkowo, w rozpoznaniu spastyczności oraz ustaleniu stopnia jej zaawansowania stosuje się następujące skale:

- oceniające napięcie mięśni:
 - skalę Ashwortha,
 - zmodyfikowaną skalę Ashwortha,
- oceniające ogólne funkcjonowanie:
 - skalę DAS (Disability Assessment Scale),
 - wskaźnik Barthel (BI, Barthel Index),
 - skalę PDS (Patient Disability Scale),
 - skalę obciążenia opiekuna (CBS, Carer Burden Scale),
 - skalę ARAT (Action Research Arm Test),
- oceniające natężenie bólu:
 - skalę VAS,
- oceniające ruchliwość:
 - skalę MI (Motricity Index),
- określające zakres ruchu:
 - zakres ruchu (ROM, Range of Movement):
 - biernego (PROM, Passive Range of Movement),
 - aktywnego (AROM, Active Range of Movement),
- dostarczające całościowej oceny skuteczności:
 - skala GAS (Global Assessment Scale),

* Stanowisko eksperckie prof. Danuty Ryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii i prof. Jarosława Sławka, Przewodniczącego Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

- skala MAL (Motor Activity Log).

Poniżej przedstawiono opisy poszczególnych skal.

1.1.6.1 Skale oceniające napięcie mięśni

1.1.6.1.1 Skala Ashwortha

Skala Ashwortha to pięciostopniowa skala oceny napięcia mięśniowego. Jest to skala najczęściej wykorzystywana przy ocenie napięcia mięśni. Składa się z następujących stopni:³⁰

- 0 – Bez zwiększonego napięcia mięśniowego.
- 1 – Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” podczas poruszania kończyna w kierunku zgięcia lub wyprost.
- 2 – Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością.
- 3 – Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania.
- 4 – Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście.

1.1.6.1.2 Zmodyfikowana skala Ashwortha

Zmodyfikowana przez Bohannona i Smitha skala Ashwortha składa się z następujących sześciu stopni oceny napięcia mięśniowego:³¹

- 0 – Napięcie prawidłowe lub obniżone.
- 1 – Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania.
- + 1 – Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie.
- 2 – Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać.
- 3 – Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania.
- 4 – Dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście.

1.1.6.2 Skale oceniające ogólne funkcjonowanie

1.1.6.2.1 Skala DAS (Disability Assessment Scale)

DAS to skala służąca do oceny funkcjonalnej niepełnosprawności kończyny górnej u pacjentów po udarze.³²

Ocenia się następujące elementy:

- higiena ręki:
 - zakres maceracji, owrzodzenia lub infekcji dłoni,
 - czystość dłoni, łatwość czyszczenia, obcinanie paznokci,
 - wpływ niepełnosprawności związanej z higieną na inne pola funkcjonowania;
- ubieranie się:
 - zdolność do ubierania się;
 - wpływ niepełnosprawności związanej z ubieraniem się na inne pola funkcjonowania;
- nieprawidłowe ułożenie kończyny:
 - liczba nieprawidłowości w ułożeniu kończyny;
- ból:
 - intensywność bólu lub dyskomfortu związanego ze spastycznością kończyny głównej;
 - wpływ na codzienne aktywności.³³

Skala DAS używa 4-stopniowej oceny zgodnie z następującymi kryteriami:

0 – brak niepełnosprawności

1 – łagodna niepełnosprawność (zauważalna, jednak nie wpływa znacząco na codzienne aktywności)

2 – umiarkowana niepełnosprawność (normalne aktywności wymagają wzmożonego wysiłku lub pomocy)

3 – ciężka niepełnosprawność (ograniczenie wykonywania zwykłych czynności).³³

1.1.6.2.2 Wskaźnik Barthel

Indeks Barthel w skali 0, 5, 10 i 15 punktów służy ocenie zdolności do samoobsługi w zakresie dziesięciu podstawowych czynności: spożywanie posiłków, przechodzenie z łóżka na wózek i z powrotem, higiena osobista (mycie, czesanie się, golenie), korzystanie z toalety, kąpiel, poruszanie się po płaskim terenie, wchodzenie i schodzenie po schodach, ubieranie się łącznie ze sznurowaniem obuwia, kontrola stolca, kontrola pęcherza.³⁴ Wskaźnik ten jest powszechnie stosowany do oceny funkcjonalnej chorych po udarze mózgu, gdyż pozwala na ocenę zmiany w stanie funkcjonalnym, jest zwarty, prosty w konstrukcji i łatwy w użyciu.³⁵

Poszczególne kryteria oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Nazwa czynności	Wartość punktowa
1.	Spożywanie posiłków 0 = nie jest w stanie samodzielnie jeść 5 = potrzebuje pomocy w krojeniu, smarowaniu masłem itp. 10 = samodzielny, niezależny	0 5 10
2.	Przemieszczanie się /z łóżka na krzesło i z powrotem/ siadanie 0 = nie jest w stanie, nie zachowuje równowagi przy siedzeniu 5 = większa pomoc /fizyczna, jedna lub dwie osoby/ może siedzieć 10 = mniejsza pomoc /słowna lub fizyczna 15 = samodzielny	0 5 10 15
3.	Utrzymanie higieny osobistej 0 = potrzebuje pomocy przy czynnościach osobistych 5 = niezależny przy myciu twarzy, czesaniu się, myciu zębów, goleniu się /z zapewnionymi pomocami/	0 5
4.	Korzystanie z toalety (WC) 0 = zależny 5 = potrzebuje trochę pomocy, ale może coś zrobić sam 10 = niezależny /zdejmowanie, zakładanie, ubieranie się, podcieranie się/	0 5 10
5.	Mycie, kąpiel całego ciała 0 = zależny 5 = niezależny /lub pod prysznicem/	0 5
6.	Poruszanie się /po powierzchniach płaskich/ 0 = nie porusza się lub < 50m. 5 = niezależny na wózku wliczając zakręty > 50 10 = spaceruje z pomocą /słowną lub fizyczną/ jednej osoby > 50 15 = niezależny /ale może potrzebować pomocy np. laski/ > 50	0 5 10 15
7.	Wchodzenie i schodzenie po schodach 0 = nie jest w stanie 5 = potrzebuje pomocy /słownej, fizycznej, przenoszenia 10 = samodzielny	0 5 10
8.	Ubieranie się / i rozbieranie/ 0 = zależny 5 = potrzebuje pomocy, ale może wykonywać część czynności bez pomocy 10 = niezależny / w zapinaniu guzików, zamka, sznurowadeł/	0 5 10
9.	Kontrolowanie stolca / zwieracza odbytu 0 = nie panuje nad oddawaniem stolca /lub potrzebuje lewatywy 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/ 10 = panuje /utrzymuje stolec	0 5 10
10.	Kontrolowanie moczu / zwieracza pęcherza moczowego 0 = nie panuje nad oddawaniem moczu lub cewnikowany i przez to niesamodzielny 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/ 10 = panuje /utrzymuje mocz	0 5 10
OGÓŁEM /0-100/		

1.1.6.2.3 Skala PDS (Patient Disability Scale)

Skala niepełnosprawności pacjenta (Patient Disability Scale) składa się z 8 elementów:

- mycie dłoni,
- obcinanie paznokci,
- wkładanie ręki w rękaw,
- mycie się pod pachą,
- mycie okolic łokcia,
- równowaga podczas stania,
- równowaga podczas chodzenia,
- zdolność do wykonywania domowych ćwiczeń fizjoterapeutycznych.

Każdy z elementów jest oceniany na 5-stopniowej skali Likerta (od „brak trudności” do „zadanie niemożliwe do wykonania”) – ocenia się największą trudność, która wystąpiła w ciągu ostatniego tygodnia. Poszczególne wyniki są sumowane oraz dzielone przez liczbę elementów, dzięki czemu uzyskuje się sumaryczną ocenę niepełnosprawności (0 = brak niepełnosprawności, 4 = maksymalna niepełnosprawność).³⁶

1.1.6.2.4 Skala CBS (Carer Burden Scale)

Skala obciążenia opiekuna (Carer Burden Scale) składa się z 4 elementów:

- mycie dłoni,
- obcinanie paznokci,
- ubieranie,
- mycie się pod pachą.

Każdy z elementów jest oceniany na 5-stopniowej skali Likerta (od „brak trudności” do „zadanie niemożliwe do wykonania”) – ocenia się największą trudność, która wystąpiła w ciągu ostatniego tygodnia. Poszczególne wyniki są sumowane oraz dzielone przez liczbę elementów, dzięki czemu uzyskuje się sumaryczną ocenę niepełnosprawności (0 = brak obciążenia opiekuna, 4 = maksymalne obciążenie opiekuna).

1.1.6.2.5 Skala ARAT (Action Research Arm Test)

Skala ARAT służy ocenie specyficznych zmian w funkcjonowaniu kończyny. Ocenia zdolność pacjenta do podnoszenia obiektów różniących się wielkością, wagą i kształtem, stąd też może być rozważana jako miara ograniczenia aktywności specyficzna dla kończyny górnej.³⁷

ARAT składa się z 19 elementów zgrupowanych w czterech podskalach: chwyt, uścisk, szczypanie i duży ruch. Każdy podskala stanowi hierarchiczną skalę Guttmana, co oznacza, że wszystkie elementy są uporządkowane według rosnącej trudności. Zgodnie

ze skalą ARAT, jeśli pacjentowi udaje się ukończenie najtrudniejszej pozycji w podskali, sugeruje to, że pacjent odniesie sukces w przypadku łatwiejszych pozycji na tej samej podskali. Podobnie, niepowodzenie w ramach danej pozycji sugeruje, że pacjent nie będzie w stanie wypełnić pozostałych trudniejszych elementów w podskali.³⁷

1.1.6.3 Skala oceniająca natężenie bólu

1.1.6.3.1 Skala VAS

Skala VAS (Visual Analog Scale) to wizualna skala analogowa 11-stopniowa (od 0 do 10), która służy do oceny bólu. Pacjent zaznacza na skali subiektywne odczucie bólu, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 – największy wyobrażalny ból.³⁸

1.1.6.4 Skala oceniająca ruchliwość

1.1.6.4.1 Skala MI (Motricity Index)

Wskaźnik sprawności motorycznej (Motricity Index) stosuje się do pomiaru siły w górnych i dolnych kończynach po udarze. Ważony wynik opiera się na 6-punktowej skali porządkowej Medical Research Council i służy do pomiaru maksymalnej izometrycznej siły mięśni.³⁹

0 oznacza brak ruchu, a 5 – normalny ruch.⁴⁰

1.1.6.5 Skale oceniające zakres ruchu

1.1.6.5.1 Skale ROM (PROM i AROM)

Skale służą do pomiaru zakresu ruchu kończyny przy użyciu goniometru (miernika kątów) trzymanego w dłoni.⁴¹ Wynik odpowiada kątowi, w obrębie którego pacjent może wykonać ruch.

Zakres ruchu palców jest trudny do dokładnego zmierzenia przy zastosowaniu goniometrii, stąd można go mierzyć stosując skalę:

- dłoń zamknięta,
- jedna czwarta otwarta,
- połowa otwarta,
- trzy czwarte otwarte,
- w pełni otwarta.⁴²

Pomiar ten można zastosować zarówno przy aktywnym ruchu (AROM), jak i biernym rozciąganiu mięśni (PROM).⁴²

1.1.6.6 Skale dostarczające całościowej oceny skuteczności

1.1.6.6.1 Skala GAS (Global Assessment Scale)

Skala GAS służy do całościowej oceny stanu pacjenta w danym zakresie czasu. Skala oceny wynosi od 1 do 100.⁴³

10-0 – ekstremalne upośledzenie (wymagany jest stały nadzór)

20-11 bardzo ciężkie upośledzenie (wymagany jest duży nadzór)

30-21 – ciężkie problemy (brak możliwości funkcjonowania w prawie wszystkich sytuacjach)

40-31 – poważne problemy (duże upośledzenie funkcjonowania na kilku polach i niemożność funkcjonowania na jednym polu)

50-41 – oczywiste problemy (umiarkowane upośledzenie funkcjonowania na większości pól lub ciężkie na jednym polu)

60-51 – pewne zauważalne problemy (na więcej niż jednym polu)

70-61 – pewne problemy (tylko na jednym polu)

80-71 – wystarczające funkcjonowanie (niewielkie upośledzenie)

90-81 – dobre funkcjonowanie

100-91 – bardzo dobre funkcjonowanie.⁴³

1.1.6.6.2 Skala MAL (Motor Activity Log)

Ten instrument ma postać ustrukturyzowanego wywiadu mającego na celu zbadanie, jak bardzo i jak dobrze pacjent używa bardziej zajętej chorobowo ręki poza warunkami laboratoryjnymi. Pacjenci odpowiadają na standaryzowane pytania dotyczące częstości używania bardziej zajętej chorobowo ręki (Amount Scale, AS) i jakości ruchu (How Well Scale, HW) podczas wskazanych aktywności funkcjonalnych. Możliwe są wyniki połowiczne (0,5; 1,5 itd.).⁴⁴

Częstość używania (Amount Scale)⁴⁴

0 – Nie używałem słabszej ręki (nieużywana)

0,5

1 – Sporadycznie używałem słabszej ręki, ale bardzo rzadko (bardzo rzadko)

1,5

2 – Czasami używałem słabszej ręki, ale przez większość czasu wykonywałem aktywność przy użyciu silniejszej ręki (rzadko)

2,5

3 – Używałem słabszej ręki w połowie tak bardzo, jak przed udarem (połowa użycia przed udarem)

3,5

4 – Używałem słabszej ręki prawie tak często jak przed udarem (3/4 użycia przed udarem)

4,5

5 – Używałem słabszej ręki tak często jak przed udarem (tak samo jak przed udarem).

Jakość ruchu (How Well Scale)⁴⁴

0 – Nie używałem słabszej ręki do tej aktywności (nieużywana)

0,5

1 – Słabsza ręka poruszała się podczas tej aktywności, ale nie była pomocna (bardzo słaba)

1,5

2 – Słabsza ręka była wykorzystywana podczas tej aktywności, ale wymagała pomocy przy użyciu silniejszej ręki, poruszała się wolno lub z trudnościami (słaba)

2,5

3 – Słabsza ręka była wykorzystywana do tej aktywności, ale ruchy były wolne lub wykonywane z wysiłkiem (zadowolająca)

3,5

4 – Ruchy słabszej ręki podczas wykonywania tej czynności były prawie normalne, jednak nie tak szybkie lub dokładne jak normalnie (prawie normalna)

4,5

5 – Zdolność do wykorzystania słabszej ręki do tej czynności była taka sama jak przed udarem (normalna).

1.1.7 Leczenie

Najważniejszym celem terapii jest uniknięcie spastyczności przez intensywną fizjoterapię i rehabilitację.⁴⁵ Oprócz rehabilitacji można także stosować farmakologiczne leczenie wspomagające.

W leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze zastosowanie mają następujące substancje:

- leki doustne:

- baklofen,
- tyzanidyna,
- dantrolen,
- benzodiazepiny (m.in.: diazepam, klonazepam);
- leki dokanałowe:
 - fenol,
 - baklofen;
- leki miejscowe (w postaci iniekcji domięśniowej):
 - fenol, alkohol,
 - toksyna botulinowa typu A.

1.1.7.1 Postępowanie w spastyczności poudarowej – wytyczne kliniczne

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących zalecenia postępowania w spastyczności poudarowej. Odnaleziono 7 dokumentów: 1 wytyczne ogólnoeuropejskie, 1 polskie wytyczne oraz 5 wytycznych zagranicznych instytucji.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w spastyczności poudarowej:

- europejskie wytyczne European Stroke Organisation z 2009 roku,
- szkockie wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network z 2010 roku,
- australijskie wytyczne National Stroke Foundation z 2010 roku,
- nowozelandzkie wytyczne Stroke Foundation of New Zealand z 2010 roku,
- kanadyjskie wytyczne Best Practices Writing Group z 2010 roku,
- amerykańskie wytyczne The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense z 2010 roku,
- polskie wytyczne opracowane wspólnie przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów z 2012 roku.

Dodatkowo zidentyfikowano wytyczne brytyjskiego **National Institute for Health and Care Excellence** z 2013 roku, które dotyczą rehabilitacji po udarze, jednak nie odnaleziono w nich bezpośredniego odniesienia do kwestii spastyczności, a jedynie do ograniczonej funkcji ręki. Zaleca się wówczas elektrostymulację.⁴⁶ Przy leczeniu bólu natomiast zalecane jest: pozycjonowanie, wspomaganie ręki za pomocą ortez i pasów nośnych, stosowanie taśm, ultradźwięków, doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a także leczenie chirurgiczne, iniekcje sterydów do stawów i domięśniowe podanie toksyny botulinowej.⁴⁶

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 7 zidentyfikowanych dokumentach opisano poniżej oraz podsumowano w Tabeli 8.

1.1.7.1.1 European Stroke Organisation (2009)

Wg European Stroke Organisation, spastyczność w okresie przewlekłym choroby może negatywnie wpływać na wykonywanie codziennych czynności i na jakość życia. Terapia postawy i ruchu, terapia rozluźniająca, splinty i inne pomoce ortopedyczne są wykorzystywane często, ale nie opiera się to na mocnych danych. Udowodniono wpływ leczenia farmakologicznego toksyną botulinową na napięcie mięśni kończyn górnych, ale czynnościowe korzyści płynące z takiego leczenia są mniej zbadane. Stosowanie leków doustnych jest ograniczone ze względu na ich działania niepożądane.⁴⁷

1.1.7.1.2 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010)

Autorzy szkockich wytycznych z 2010 roku opierając się na danych pochodzących z dostępnych badań klinicznych wskazują, iż nie można wydać jednoznacznej rekomendacji dotyczącej doustnych leków przeciw spastyczności, takich jak tyzanidyna, dantrolen, baklofen, diazepam i gabapentyna. Dostępne badania były heterogenne, co uniemożliwia przeprowadzenie metaanalizy. W badaniach porównujących poszczególne leki doustne z placebo, interwencja była skuteczniejsza od placebo, ale efekt był umiarkowany przy dość powszechnych skutkach ubocznych.⁴⁸

Toksyna botulinowa typu A (Botox) może być rozważana jako opcja terapeutyczna w celu zmniejszenia spastyczności poudarowej, gdy powoduje ból lub przeszkadza w funkcjonowaniu fizycznym i utrzymaniu higieny ręki.⁴⁸

Dokanałowy baklofen może być efektywny, gdy zawiodły inne opcje terapeutyczne, jednak przed wydaniem rekomendacji potrzeba więcej dowodów klinicznych.⁴⁸

Fenol i alkohol mogą stanowić skuteczne opcje terapeutyczne, ale brak jest dostatecznej ilości dowodów na potwierdzenie tej teorii.⁴⁸

1.1.7.1.3 National Stroke Foundation Australia (2010)

Nie zaleca się leczenia doustnego, ze względu na jego niekorzystny profil bezpieczeństwa.⁴⁹

Rekomendowane jest leczenie za pomocą toksyny botulinowej typu A, jeżeli spastyczność jest w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego i wiąże się z bólem lub trudnościami w funkcjonowaniu.⁴⁹

Dopuszczalne jest zastosowanie elektrostymulacji lub metody EMG biofeedback, jednak skuteczność tych metod nie jest w pełni potwierdzona.⁴⁹

1.1.7.1.4 Stroke Foundation of New Zealand (2010)

Terapia doustna nie jest zalecana, gdyż wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.⁵⁰

Zaleca się zastosowanie toksyny botulinowej typu A.⁵⁰

Skuteczność terapii przy użyciu elektrostymulacji lub metody EMG biofeedback nie jest w pełni poparta dowodami klinicznymi.⁵⁰

1.1.7.1.5 Best Practices Writing Group Kanada (2010)

Uogólniona spastyczność stanowi podstawę do rozpoczęcia leczenia doustnego, w ramach którego zaleca się baklofen i tyzanidynę. W leczeniu doustnym niewskazany jest diazepam (podobnie jak inne benzodiazepiny) ze względu na fakt, iż utrudniają regenerację poudarową.⁵¹

W przypadku spastyczności zogniskowanej, zaleca się stosowanie toksyny botulinowej typu A. Jest ono również zalecane, gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie.⁵¹

1.1.7.1.6 The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense USA (2010)

W przypadku rozpoznania niezogniskowanych przykurczy zaleca się wdrożenie terapii doustnej przy użyciu baklofenu lub tyzanidyny. Tyzanidyna jest szczególnie zalecana w przypadku pacjentów leczonych przewlekłe z powodu udaru mózgu. Benzodiazepiny nie są zalecane w terapii spastyczności poudarowej.⁵²

W przypadku spastyczności zogniskowanej, zaleca się użycie toksyny botulinowej typu A. Jest ono również zalecane, gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie. Toksyna botulinowa typu A powinna być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem doustnym.⁵²

1.1.7.1.7 Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów (2012)

Spastyczność i przykurcze mogą znacznie utrudnić prowadzenie fizjoterapii. Mogą ponadto wpływać negatywnie poprzez wywoływanie bólu, utrudnianie właściwej higieny czy też poprzez ograniczanie funkcji. W farmakologicznym leczeniu spastyczności stosuje się:⁵³

- baklofen – w dawkach podzielonych (3–5 razy dziennie) do 150 mg w warunkach szpitalnych, do 100 mg w warunkach ambulatoryjnych,

- tyzanidynę – dawka od 2 mg 3 razy dziennie do 24 mg/dobę; tyzanidynę powinni zażywać przede wszystkim pacjenci w okresie przewlekłym.⁵³

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 (mycie ręki, obcinanie paznokci) i zmniejszać nasilenie bólu, nie przynosi jednak, jak się wydaje, znamiennych efektów w zakresie czynnej funkcji i nie jest w tym wskazaniu efektywna kosztowo. Toksyna botulinowa powinna być dostępna do leczenia spastyczności ogniskowej kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból. W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu. Do tej pory nie ma wystarczających dowodów pozwalających na jednoznaczne sformułowanie rekomendacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u osób po udarze. Toksyna botulinowa nie jest zarejestrowana w tym wskazaniu.⁵³

Tabela 8. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia poudarowej spastyczności – wytyczne ogólne.

	European Stroke Organisation (2009)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010)	Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów (2012)	National Stroke Foundation (2010)	Stroke Foundation of New Zealand (2010)	Best Practices Writing Group (2010)	The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense (2010)
Toksyna botulinowa typu A	Należy rozważyć podawanie, ale korzyści funkcjonalne płynące z takiego leczenia są niepewne (klasa III, poziom B)	Może być rozważana jako opcja terapeutyczna, gdy spastyczność powoduje ból, utrudnia funkcjonowanie lub higienę	W połączeniu z rehabilitacją i ew. zaopatrzeniem ortotycznym w spastyczności kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból	Rekomendowana, jeżeli spastyczność powoduje ból i utrudnia codzienne funkcjonowanie	Rekomendowana, gdy spastyczność wiąże się z bólem lub trudnościami w codziennym funkcjonowaniu	Zalecana w przypadku spastyczności ogniskowanej, powodującej ból lub trudności w funkcjonowaniu	Zalecana w przypadku spastyczności ogniskowanej
Stymulacja elektryczna/EMG	-	Brak dostatecznych dowodów	-	Dopuszczalne, choć skuteczność nie jest w pełni potwierdzona	Niepoparte w pełni dowodami	-	-
Leczenie doustne	-	Brak jednoznacznej rekomendacji	Stosuje się tyzanidynę – dawka od 2 mg 3 razy dziennie do 24 mg/dobę; przede wszystkim pacjenci w okresie przewlekłym oraz baklofen – w dawkach podzielonych (3–5 razy dz.)	Nierekomendowane ze względu na wysoką częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Nierekomendowane ze względu na duży odsetek zdarzeń niepożądanych	W przypadku uogólnionej spastyczności zaleca się baklofen i tyzanidynę; diazepam niezalecany	W przypadku spastyczności niezogniskowanej zaleca się baklofen i tyzanidynę; nie zaleca się benzodiazepin
Leczenie dokanałowe	-	Dokanałowy baklofen może być	-	-	-	-	-

	European Stroke Organisation (2009)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010)	Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów (2012)	National Stroke Foundation (2010)	Stroke Foundation of New Zealand (2010)	Best Practices Writing Group (2010)	The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense (2010)
		efektywny, jednak potrzeba więcej dowodów					
Inne	-	Fenol, alkohol – potrzeba więcej dowodów na potwierdzenie skuteczności	W przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu	-	-	-	-

Podsumowując, wytyczne kliniczne w dosyć jednolity sposób przedstawiają postępowanie terapeutyczne w spastyczności poudarowej. Zarówno polskie, jak i zagraniczne wytyczne wskazują na konieczność prowadzenia rehabilitacji, która może być uzupełniona o leczenie farmakologiczne.

Spastyczność można podzielić na dwa podstawowe typy:

- spastyczność niezogniskowana (uogólniona);
- spastyczność zogniskowana (w tym np. w obrębie kończyny górnej).

Większość wytycznych w przypadku **spastyczności uogólnionej** zaleca terapię doustną. Najczęściej wymieniane substancje, w tym przez polskie wytyczne, to baklofen i tyzanidyna. Diazepam i inne benzodiazepiny nie są zalecane ze względu na opóźnienie regeneracji poudarowej. Niektóre wytyczne (NSF, SFNZ) w ogóle nie zalecają stosowania terapii doustnej ze względu na wysoki odsetek działań niepożądanych, wskazuje się też na brak jednoznacznych dowodów na jej skuteczność (SIGN).

W przypadku **spastyczności ogniskowej** zaleca się przede wszystkim zastosowanie leczenia miejscowego, a najczęściej zalecaną substancją jest toksyna botulinowa typu A. Terapia toksyną botulinową typu A jest też zalecana, gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie. Niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania toksyny botulinowej w skojarzeniu z leczeniem doustnym (VA/DoD).

Wytyczne NSF i SFNZ dopuszczają stosowanie elektrostymulacji i metody EMG, jednak wskazują na brak dostatecznych dowodów popierających skuteczność tych terapii.

Polskie wytyczne dopuszczają zastosowanie fenolu i alkoholu, jeśli brak jest dostępu do toksyny botulinowej typu A, a SIGN wskazuje na brak dostatecznych dowodów na skuteczność tych substancji.

Leczenie dooponowe (głównie baklofen) jest zalecane w przypadku bardzo zaawansowanej spastyczności, gdy inne metody nie były skuteczne. SIGN wskazuje na ograniczoną dowodów na skuteczność tej metody.

1.1.7.2 Opinie ekspertów klinicznych

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych* zawartymi w Stanowisku AOTM nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, ████████ w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, najważniejszym celem terapii jest uniknięcie spastyczności poprzez intensywną fizjoterapię i rehabilitację. W przypadku, gdy mimo to wystąpią objawy spastyczności,

* Stanowisko eksperckie prof. Danuty Ryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii oraz prof. Jarosława Sławka, Przewodniczącego Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

rehabilitacja może być wspomagana przez stosowanie leków zmniejszających napięcie mięśniowe, takich jak:

- tyzanidyna, diazepam, tetrazepam, tolperizon, a także baklofen podawany doustnie lub dokanałowo w postaci pompy baklofenowej.

Ponadto, w Analizie Weryfikacyjnej preparatu ██████████⁵⁴ AOTM powołuje się na opinie ekspertów*, którzy jako obecną praktykę wskazują dodatkowo:

- rehabilitację;
- chlormezanon, metokarbamol, klonazepam podawane doustnie;
- alkohol etylowy i fenol we wstrzyknięciu miejscowym;
- leczenie chirurgiczne;
- elektrostymulację neurochirurgiczną;
- toksynę botulinową.

1.1.7.3 Stan finansowania substancji stosowanych w leczeniu spastyczności poudarowej

Spośród wymienionych wyżej substancji, wyłącznie toksyna botulinowa typu A jest zarejestrowana w leczeniu spastyczności kończyny górnej (dokładnie: nadgarstka i palców) po udarze. Żadna inna substancja nie ma rejestracji w tym wskazaniu.

Żaden z preparatów nie jest refundowany w leczeniu poudarowej spastyczności.

We wrześniu 2013 roku Rada Przejrzystości AOTM uznała za zasadne finansowanie preparatu toksyny botulinowej typu A – ██████████ we wskazaniu leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A, w ramach programu lekowego. Rada Przejrzystości zaproponowała włączenie ██████████ do istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.⁵⁵ Prezes AOTM przychylił się do opinii Rady Przejrzystości wydając pozytywną rekomendację.⁵⁶

1.1.7.4 Podsumowanie – schemat leczenia spastyczności

Zgodnie z zapisami wytycznych klinicznych oraz opiniami ekspertów można określić następujący schemat leczenia spastyczności poudarowej (klasyfikacja ze względu na rodzaj i stopień zaawansowania spastyczności):

* Dr hab. n. med. Piotr Majcher Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej (woj. lubelskie), prof. dr hab. Krystyna Książopolska-Orłowska Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej oraz anonimowy ekspert.

Tabela 9. Schemat leczenia spastyczności.

Każda spastyczność	
Rehabilitacja	<ul style="list-style-type: none"> • Kinezyterapia • Fizykoterapia • Masaże lecznicze • Mobilizacje • Hydroterapia • Terapia zajęciowa
Spastyczność uogólniona	
Leczenie doustne	<ul style="list-style-type: none"> • Baklofen • Tyzanidyna • Benzodiazepiny (diazepam, tetrazepam) • Tolperizon
Spastyczność ogniskowa (jedno lub więcej ognisk)	
Leczenie miejscowe	<ul style="list-style-type: none"> • Toksyna botulinowa typu A • Fenol • Alkohol
Spastyczność zaawansowana po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	
Leczenie dokanałowe	<ul style="list-style-type: none"> • Baklofen • Fenol
Spastyczność zaawansowana po wyczerpaniu wszystkich innych metod	
Leczenie chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Operacja neurochirurgiczna • Operacja ortopedyczna

Spośród powyższych substancji, jedynie toksyna botulinowa typu A jest zarejestrowana w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej. Żadne z substancji nie jest refundowana w tym wskazaniu.

1.1.8 Wytyczne kliniczne zastosowania toksyny botulinowej A w leczeniu spastyczności

Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne leczenia spastyczności występującej po udarze mózgu przy użyciu toksyny botulinowej typu A.

Zidentyfikowano następujące wytyczne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności.

- wytyczne Deutsche Gesellschaft für Neurologie z 2012 roku,
- zalecenia Isle of Man Government z 2012 roku,
- europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych z 2009 roku,
- brytyjskie wytyczne Royal College of Physicians z 2009 roku,
- wytyczne Deutsche Gesellschaft für Neurologie z 2009 roku,
- zalecenia Prescrire z 2007 roku,
- wytyczne Neurotoxin Spasticity Consensus Group z 2006 roku,
- stanowisko interdyscyplinarnej grupy polskich ekspertów z 2004 roku.

1.1.8.1 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012)

Toksyna botulinowa typu A jest skuteczna w leczeniu ogniskowej i segmentowej spastyczności kończyny górnej. Liczne badania kontrolowane i 2 metaanalizy wskazują na skuteczną redukcję spastyczności i poprawę mobilności stawów przy pomocy toksyny botulinowej typu A. U niektórych pacjentów poprzez zastosowanie toksyny botulinowej typu A można uzyskać poprawę funkcji aktywnych.⁵⁷

1.1.8.2 Isle of Man Government (2012)

Ministerstwo Zdrowia uważa za niski priorytet wskazanie do stosowania toksyny botulinowej jako opcji leczenia dla wymienionych warunków.⁵⁸

W lipcu 2007 roku MHRA wydał alert bezpieczeństwa dla lekarzy w Wielkiej Brytanii dotyczący poważnych działań niepożądanych związanych z rozległym rozprzestrzenianiem się produktów toksyny botulinowej. Pacjentów z chorobami neurologicznymi lub trudnościami w połykaniu uznano za mających zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych i wymagających szczególnej opieki i monitorowania. Mimo to stwierdzono, że stosunek korzyści do ryzyka jest akceptowalny.⁵⁸

1.1.8.3 Europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych (2009)

Zgodnie z opinią grupy klinicystów z całej Europy, mających doświadczenie w zastosowaniu toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności wskutek nabytego uszkodzenia mózgu, toksyna botulinowa typu A stosowana po udarze mózgu zmniejsza napięcie mięśniowe i poprawia funkcje pasywne. Połączenie z terapią fizyczną wykazuje zwiększenie poprawy funkcjonalnej. Substancja powinna być stosowana jako element zintegrowanego programu terapii. Aktywność toksyny botulinowej typu A przy powtarzającym stosowaniu utrzymuje się do roku.⁵⁹

1.1.8.4 Royal College of Physicians (2009)

Brytyjski Royal College of Physicians w wytycznych z 2009 roku wskazuje, iż miejscowa, domięśniowa iniekcja toksyny botulinowej typu A jest ustanowionym, dobrze tolerowanym leczeniem ogniskowej spastyczności. Istnieją silne dowody na jej efektywność w leczeniu spastyczności kończyny górnej i dolnej. Toksyna botulinowa typu A jest zarejestrowana w Wielkiej Brytanii w terapii ogniskowej spastyczności kończyny górnej. Dobór odpowiedniej populacji pacjentów oraz określenie jasnych celów, które są osiągalne, realistyczne i mierzalne jest niezbędne do pomyślnego wykorzystania toksyny botulinowej typu A w terapii spastyczności. Typowe cele dla

interwencji obejmują m.in. redukcję bólu, poprawę zakresu ruchu kończyn, łatwość pielęgnacji i, w niektórych przypadkach, aktywne wzmocnienie funkcjonalne.³

1.1.8.5 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2009)

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi terapii motorycznej kończyny górnej po udarze toksyna botulinowa została zatwierdzona w Niemczech do leczenia dorosłych pacjentów po udarze mózgu; zalecane substancje to:

- leczenie ogniskowej spastyczności nadgarstka i dłoni (Botox);
- leczenie objawowe spastyczności ramienia [REDACTED].⁶⁰

1.1.8.6 Prescrire (2007)

Wskazania toksyny botulinowej typu A zostały rozszerzone o leczenie ogniskowej spastyczności kończyn dolnych lub górnych niezależnie od jej pochodzenia. W spastyczności spowodowanej udarem mózgu, dotyczącej kończyn górnych (9 bad.) lub dolnych (4 bad.) skuteczność toksyny botulinowej typu A była niezgodna. Wyniki podawane przez praktyków wskazują, że działania niepożądane toksyny botulinowej typu A wydają się umiarkowane i mają charakter przemijający. 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.⁶¹

1.1.8.7 Neurotoxin Spasticity Consensus Group (2006)

Zgodnie z zapisami konsensusu, toksyna botulinowa typu A jest zalecana w terapii spastyczności ogniskowanej (w tym kończyny górnej), gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie. Zastosowanie toksyny botulinowej typu A powinno być połączone z odpowiednio dobraną rehabilitacją.⁶²

1.1.8.8 Stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów (2004)

Autorzy publikacji składający się ze specjalistów neurologów, rehabilitantów i fizjoterapeutów z różnych ośrodków w Polsce i reprezentujący różne towarzystwa naukowe uznają skuteczność i bezpieczeństwo metody leczenia spastyczności u dorosłych, jaką jest podawanie toksyny botulinowej typu A, podkreślając jednocześnie, że największe korzyści z leczenia mogą odnieść chorzy ze spastycznością o charakterze ogniskowym, tzn. ograniczoną do wybranych grup mięśniowych, w jak najkrótszym czasie od pojawienia się spastyczności i początku choroby.⁶³

Tabela 10. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia poudarowej spastyczności – wytyczne dot. toksyny botulinowej A.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012)	Isle of Man Government (2012)	Europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych (2009)	AWMF – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2009)	Prescrire (2007)	Stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów (2004)	Royal College of Physicians (2009)	Neurotoxin Spasticity Consensus Group (2006)
Toksyna botulinowa typu A skuteczna w leczeniu ogniskowej i segmentowej spastyczności kończyny górnej	Wskazanie do stosowania toksyny botulinowej jako opcji leczenia dla wymienionych warunków – niski priorytet; stosunek korzyści do ryzyka akceptowalny pomimo alertu bezpieczeństwa MHRA	Toksyna botulinowa typu A stosowana po udarze mózgu zmniejsza napięcie mięśniowe i poprawia funkcje pasywne; powinna być stosowana jako element zintegrowanego programu terapii	Toksyna botulinowa zatwierdzona w Niemczech do leczenia dorosłych pacjentów po udarze mózgu; - leczenie ogniskowej spastyczności nadgarstka i dłoni (Botox) - leczenie objawowe spastyczności ramienia	Iniekcje toksyny botulinowej typu A jako alternatywa po niepowodzeniu leczenia doustnego w ramach opieki multidyscyplinarnej; w momencie dokonywania wyboru dla pacjentów wcześniej nieleczonych, częściej przychylano się do preparatu Botox	Zaleca się stosowanie toksyny botulinowej typu A, w szczególności u pacjentów ze spastycznością ogniskową, w możliwie najkrótszym czasie od wystąpienia spastyczności	Toksyna botulinowa typu A jako dobrze tolerowane, skuteczne i bezpieczne leczenie spastyczności ogniskowej	Toksyna botulinowa typu A zalecana w spastyczności zogniskowanej, powodującej ból lub trudności w funkcjonowaniu

1.1.9 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

W niniejszym rozdziale zaprezentowano rekomendacje agencji HTA z podziałem na:

- rekomendacje AOTM;
- rekomendacje innych agencji.

1.1.9.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) odnaleziono dwie rekomendacje Rady Konsultacyjnej dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu: z 2009 roku i z 2013 roku.

W 2009 roku Rada Konsultacyjna Agencji wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, ██████████ w wymienionym wyżej wskazaniu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Rada Konsultacyjna nie rekomenduje natomiast finansowania ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox®) w danym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych.

W 2013 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie toksyny botulinowej typu A ██████████ w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w ramach programu lekowego.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

	Data wydania	Lek	Rekomendacja	Uzasadnienie
23/07/2009	30 marca 2009	toksyna botulinowa typu A [redacted] i Botox)	pozytywna	Toksyna botulinowa typu A zmniejsza napięcie mięśniowe i poprawia czynną oraz bierną ruchomość kończyny górnej u pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu. Ponadto, 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 kompleksowej rehabilitacji oraz wysoki koszt leków, finansowanie toksyny botulinowej typu A ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.
168/2013	9 września 2013	toksyna botulinowa typu A [redacted]	pozytywna	Dostępne dane kliniczne wskazują, że [redacted] posiada udowodnioną skuteczność terapeutyczną w zakresie redukcji napięcia mięśniowego mierzonego skalą MAS/ASH. Poprawia funkcjonalność zadaniową oraz jakość życia w zakresie funkcjonowania - skala PDS oraz ARAT, komunikację i codzienne czynności - skala SIS. Ma udowodnioną znamienne statystycznie poprawę w zakresie odczuwania bólu ogólnego ramienia/ręki mierzonego 10-punktową skalą werbalną oraz bólu ramienia/ręki w trakcie wykonywania ruchu mierzonego skalą VAS oraz poprawę w zakresie ruchu aktywnego w palcach oraz wzrostu ruchu biernego w nadgarstku po 4 tyg. W każdym rozważanym scenariuszu terapia z zastosowaniem [redacted] jest tańsza niż terapia z zastosowaniem komparatora. Leczenie toksyną botulinową typu A cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

1.1.9.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych pod względem rekomendacji zastosowania toksyny botulinowej u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej w wyniku udaru:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dla preparatu Botox, a także 3 pozytywne rekomendacje dla innego preparatu toksyny botulinowej typu A – ██████████ oraz 2 pozytywne i 1 negatywną rekomendację dla preparatu ██████████ Zestawienie wszystkich rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Na stronie francuskiej *Haute Autorité de Santé* odnaleziono pozytywną rekomendację z 2006 roku dotyczącą stosowania produktu Botox w leczeniu objawowej spastyczności

górnej lub dolnej kończyny (nadaktywność mięśniowa). Agencja rekomendowała umieszczenie leku na liście leków zaakceptowanych do stosowania.

Szkocka agencja **Scottish Medicines Consortium** wydała w 2011 r. pozytywną opinię dotyczącą leku. Wskazała, iż Botox® jest zaakceptowany do stosowania w ramach szkockiego systemu zdrowotnego w określonym uprzednio wskazaniu. W kontrolowanych placebo badaniach toksyna botulinowa typu A była istotnie lepsza od placebo pod względem wyniku na skali oceny niepełnosprawności (DAS, disability assessment scale), skuteczność kliniczna utrzymywała się w przypadku powtarzanych iniekcji w otwartym badaniu przedłużonym o czasie trwania wynoszącym rok. Agencja wskazała, iż pomimo kilku słabości analizy ekonomicznej, efektywność kosztowa Botoxu została udowodniona.

Na stronie **Agency for Healthcare Research and Quality** odnaleziono raport *National Guidelines Clearinghouse* z 2008 roku, w którym wskazano, że w przypadku spastyczności górnej lub dolnej kończyny u dorosłych toksyna botulinowa typu A powinna być dostępna jako opcja terapeutyczna w celu redukcji napięcia mięśniowego i poprawy funkcji pasywnych (poziom dowodów A), jak również powinna być rozważona w celu poprawy funkcji aktywnych (poziom dowodów B).

Na stronie australijskiej agencji **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** odnaleziono pozytywną rekomendację dla preparatu Botox® z 2008 roku. Australijska agencja zaleca stosowanie tej terapii u pacjentów z umiarkowaną do poważnej spastycznością kończyny górnej po udarze po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej razem z fizjoterapią.

Szczegółowe zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja			Miesiąc i rok	Komentarz
			Botox				
Europa	Wielka Brytania	SMC	poz.	poz.	poz.	luty 2011	Botox istotnie lepszy niż placebo; udowodniona kosztowa efektywność
	Francja	HAS	poz.	poz.	poz.	wrzesień 2006	rekomendacja włączenia Botoxu na listę leków dopuszczonych do stosowania
Ameryka Północna	USA	AHRQ	poz.	b.d.	b.d.	maj 2008	wg raportu NGC Botox w danym wskazaniu powinien być dostępny jako opcja terapeutyczna
	Kanada	CADTH	b.d.	b.d.	neg.	grudzień 2009	brak badań porównujących bezpośrednio Botox, tylko jedno badanie z placebo
Australia i Oceania	Australia	PBAC	poz.	poz.	b.d.	lipiec 2008	po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego

Legenda:
neg. – rekomendacja negatywna; poz. – rekomendacja pozytywna, b.d. – brak rekomendacji.

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁶⁴

1.2.1 Botox® (toksyna botulinowa typu A)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	toksyna botulinowa typu A
Opatentowane nazwy handlowe	Botox®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	preparaty zwiotczające mięśnie, o działaniu obwodowym M03A X01
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport County Mayo, Irlandia
Data dopuszczenia do obrotu w UE	09 lipca 1996

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań zawierający kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A (900kD): 100 jednostek w fiołce.

Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania preparatu BOTOX są:

1. kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie;
2. idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna);
3. ogniskowe przykurcze (spastyczność):
 - a. związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych;
 - b. nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze;
4. leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa;
5. uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u osób starszych jest takie samo jak u pacjentów dorosłych.

BOTOX może być podawany jedynie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu terapii i stosowaniu wymaganego sprzętu.

Ogólnie obowiązujący poziom optymalnej dawki oraz liczba miejsc wstrzyknięć do jednego mięśnia nie jest ustalona. Indywidualne schematy podawania leku powinny być opracowane przez lekarza. Optymalny poziom dawki należy ustalić w wyniku prób z użyciem różnych stężeń preparatu BOTOX.

Zalecana objętość wstrzyknięcia do mięśnia waha się od 0,05-0,1 ml (blefarospazm, połowiczny kurcz twarzy) do 0,1-0,5 ml (dystonia szyjna, mózgowe porażenie). Zalecana objętość wstrzyknięcia śródskórnego przy pierwotnej nadpotliwości pach wynosi 0,1-0,2 ml.

Ogniskowe przykurcze (spastyczność) nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze

Rozpuszczony preparat BOTOX wstrzykuje się przy użyciu jałowych igieł o rozmiarze 25, 27 lub 30 Ga w mięśnie powierzchowne i dłuższej igły w mięśnie głębokie. W lokalizacji zajętych mięśni może być przydatna kontrola EMG lub techniki stymulacji nerwów.

Dzięki licznym miejscom wstrzyknięcia, uzyskuje się równomierny kontakt preparatu BOTOX z unerwionymi obszarami mięśnia, co jest szczególnie ważne w przypadku większych mięśni.

Dokładna dawka i liczba miejsc wstrzyknięć powinna być ustalona indywidualnie w zależności od wielkości, liczby i lokalizacji zaatakowanych mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia siły mięśniowej oraz odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie.

W kontrolowanych badaniach klinicznych podawane były następujące dawki:

Mięsień	Całkowita dawka; liczba miejsc
Flexor digitorum profundus	15 - 50 j.; 1-2 miejsca
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 j.; 1-2 miejsca
Flexor carpi radialis	15 - 60 j.; 1-2 miejsca
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 j.; 1-2 miejsca
Adductor Pollicis	20 j.; 1-2 miejsca
Flexor Pollicis Longus	20 j.; 1-2 miejsca

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych podawano dawki pomiędzy 200 i 240 j., które były dzielone pomiędzy wybrane mięśnie i podawane podczas jednego zabiegu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych pacjenci byli obserwowani przez 12 tygodni po pojedynczym zabiegu. Poprawa kliniczna w zakresie napięcia mięśniowego występuje w okresie 2 tygodni, a maksymalny efekt uzyskuje się po 4-6 tygodniach. W otwartym niekontrolowanym badaniu, będącym kontynuacją poprzedniego badania, większości pacjentom ponownie wstrzyknięto preparat po przerwie 12 do 16 tygodni, gdy napięcie mięśniowe uległo zmniejszeniu. Pacjenci ci otrzymali do 4 wstrzyknięć o maksymalnej skumulowanej dawce 960 j. w ciągu 54 tygodni. Leczenie może być powtórzone po zaniknięciu efektu działania toksyny, jeżeli w opinii lekarza prowadzącego jest to zasadne. Nie należy podawać kolejnych wstrzyknięć przed upływem 12 tygodni. Stopień i rodzaj spastyczności mięśni może wymagać dopasowania dawek preparatu BOTOX w czasie ponownych wstrzykiwań. Należy stosować najniższe efektywne dawki.

Przeciwwskazania

BOTOX® jest przeciwwskazany u:

- osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A lub na którykolwiek ze składników leku,

- osób z zaburzeniami funkcji mięśni, np. miastenia gravis (męczliwość mięśni) lub Eaton Lambert Syndrome (zespół miasteniczny towarzyszący nowotworom).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zapoznać się z anatomią i ewentualnymi zmianami wynikającymi z przebytych zabiegów chirurgicznych miejsca planowanego wstrzyknięcia przed podaniem preparatu BOTOX. Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstości podawania preparatu. Bardzo rzadko może wystąpić reakcja anafilaktyczna po wstrzyknięciu toksyny botulinowej. Donoszono o rzadkich przypadkach śmiertelnych, zwykle związanych z utrudnieniem połykania (dysfagia), zapaleniem płuc i/lub innymi poważnymi zaburzeniami zaistniałymi w wyniku leczenia toksyną botulinową typu A. Pacjenci lub udzielający pomocy powinni wezwać natychmiast pomoc medyczną, jeżeli nastąpią trudności w połykaniu, mowie lub oddychaniu.

Kliniczne zmiany podczas powtórnego stosowania preparatu BOTOX (dotyczy to wszystkich toksyn botulinowych) mogą być wynikiem różnej procedury rozpuszczania zawartości fiolki, przerwami między wstrzykiwaniami, różnymi mięśniami, do których preparat jest wstrzykiwany i nieznacznej różnicy w wartości podanej dawki przy użyciu preparatu biologicznego.

Zbyt częste podawanie preparatu lub za wysokie dawki mogą być przyczyną powstawania przeciwciał neutralizujących toksynę, co prowadzi do oporności na leczenie.

Tak jak w przypadku każdego leczenia, które umożliwia pacjentowi o siedzącym trybie życia powrót do aktywności, należy zwrócić uwagę, aby zwiększanie aktywności następowało stopniowo.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu BOTOX podczas zapalenia w miejscu proponowanego wstrzyknięcia a także w tych przypadkach, w których występuje znaczne osłabienie lub zanik mięśni wybranych do iniekcji. Ponadto, należy zachować ostrożność stosując BOTOX u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym lub chorobami przebiegającymi z obwodową dysfunkcją nerwowo-mięśniową.

BOTOX zawiera ludzką albuminę. Przy stosowaniu produktów pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego istnieje możliwość przeniesienia czynników zakaźnych. W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia infekcji, prowadzony jest szczegółowy nadzór nad doбором dawców i nadzór przy pobieraniu krwi. Ponadto w procesie produkcji stosowane są procedury inaktywujące wirusy.

Podawanie preparatu BOTOX w leczeniu ogniskowej spastyczności zostało zbadane jedynie w połączeniu ze standardowymi schematami leczenia i nie jest przeznaczone do zastąpienia tych procedur. BOTOX prawdopodobnie nie jest skuteczny w poprawie zakresu ruchu stawów zaatakowanych przez stały przykurcz.

Mechanizm działania

Kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A hamuje uwalnianie acetylocholino w presynaptycznych zakończeniach nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholino z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów. Po wstrzyknięciu następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona poprzez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie, toksyna jest uwalniana do cytosolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholino, kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5-6 tygodniu po wstrzyknięciu. Działanie preparatu zwykle ustępuje w ciągu 12 tygodni po wstrzyknięciu, gdy ponownie będzie utworzone połączenie pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową. Po wstrzyknięciu śródskórnym, gdzie miejscem docelowym były potowe gruczoły ekrynowe, efekt działania utrzymywał się średnio 7,5 miesięcy po pierwszym wstrzyknięciu u pacjentów, którym podawano 50 jednostek na pachę. Jednakże u 27,5% pacjentów efekt utrzymywał się przez okres 1 roku lub dłużej. Nie badano odtwarzania się końcówek nerwów układu współczulnego gruczołów potowych po śródskórnym wstrzyknięciu preparatu BOTOX.

Działania niepożądane

Na podstawie danych z kontrolowanego badania klinicznego można spodziewać się wystąpienia reakcji niepożądanych po leczeniu preparatem BOTOX u 35% pacjentów z blefarospazmem, u 28% pacjentów z dystonią szyjną i 17% pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym. W badaniu klinicznym leczenia preparatem BOTOX ogniskowej spastyczności górnych kończyn związanej z udarem, reakcje niepożądane stwierdzono u 16% pacjentów.

W większości przypadków, reakcje niepożądane występują w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy.

Miejscowe osłabienie mięśni stanowi spodziewane farmakologiczne działanie toksyny botulinowej.

Tak jak w przypadku każdego zastrzyku, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: miejscowy ból, tkliwość uciskowa lub zasinienie. Po wstrzyknięciach toksyny botulinowej obserwowano również gorączkę i zespół objawów grypowych.

Częstotliwość definiowana jest następująco: bardzo często (> 1/10); często (>1/100, <1/10); rzadko (>1/1,000, <1/100); bardzo rzadko (>1/10,000, <1/1,000); sporadycznie (<1/10,000).

Ogniskowa spastyczność dłoni i nadgarstka po udarze

Rzadko: wybroczyny/plamica, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, ból ramienia, osłabienie mięśni, wzmożone napięcie mięśni, uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadko: przeczulica dotykowa, ból stawu, ból, zapalenie kaletki, zapalenie skóry, ból głowy, nadwrażliwość miejsca wstrzyknięcia, złe samopoczucie, nudności, parestezja, ortostatyczny spadek ciśnienia, świąd, wysypka, brak koordynacji, utrata pamięci (amnezja), okołoustna parestezja, depresja, bezsenność, obrzęk obwodowy, zawroty głowy (niektóre z tych objawów mogą być związane z chorobą podstawową).

1.3 Komparatory

Niniejszy rozdział prezentuje komparatory dla Botoxu® w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Zgodnie z Rozporządzeniem 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, analiza kliniczna, powinna zawierać opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r.* o świadczeniach opieki

* **procedura medyczna** – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury

zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (tj. technologii opcjonalnych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Rehabilitacja

Niezależnie od zastosowanego leczenia farmakologicznego, wszyscy pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej powinni mieć wdrożone leczenie rehabilitacyjne polegające na odpowiednio dobranej fizjoterapii. Rehabilitacja to podstawa leczenia spastyczności poudarowej. Ze względu na brak dotychczas refundowanych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu, fizjoterapia może również stanowić jedyne zastosowane leczenie, w związku z czym stanowi komparator dla toksyny botulinowej typu A w niniejszym raporcie.

Leczenie doustne

Zgodnie z zapisami zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, stosowanie doustnych leków przeciw spastyczności jest zalecane w przypadku spastyczności uogólnionej. Najczęściej stosowane substancje z tej grupy to baklofen, tyzanidyna i benzodiazepiny (diazepam, tetrazepam). Większość wytycznych nie zaleca jednak tego rodzaju terapii w przypadku, gdy spastyczności towarzyszy ból lub utrudnia ona wykonywanie codziennych czynności. Ponadto, niejednokrotnie podkreśla się niekorzystny profil bezpieczeństwa leków doustnych, niewspółmierny do relatywnie niewielkich korzyści terapeutycznych. Ze względu na to, iż leki doustne są rekomendowane w innym, bardziej ogólnym wskazaniu niż Botox (spastyczność uogólniona vs spastyczność ogniskowa), nie stanowią one alternatywnej opcji terapeutycznej dla Botoxu w ramach niniejszej analizy.

Leczenie dokanałowe

Leczenie dokanałowe (najczęściej stosowanym preparatem jest dooponowy baklofen) jest zalecane w przypadku zaawansowanej spastyczności, odpornej na inne formy terapii.

diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze przy użyciu pompy baklofenowej nie jest obecnie refundowane ze środków publicznych. Ze względu na powyższe argumenty oraz przede wszystkim fakt, iż leczenie dooportunowe stosuje się na innym etapie leczenia niż toksynę botulinową (po wyczerpaniu wszystkich innych opcji leczenia) terapia dooportunowa nie stanowi alternatywnej opcji terapeutycznej dla toksyny botulinowej typu A w niniejszym raporcie.

Leczenie miejscowe

Według wytycznych klinicznych, w przypadku spastyczności zogniskowanej (w tym w obrębie kończyny górnej), gdy powoduje ona ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie, zaleca się zastosowanie leczenia miejscowego. Wszystkie wytyczne rekomendują zastosowanie toksyny botulinowej typu A, a wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów z 2012 roku wskazują również na możliwość zastosowania dożylniej iniekcji alkoholu lub fenolu wówczas, gdy brak jest możliwości wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A. Należy podkreślić częste występowanie zdarzeń niepożądanych podczas tego typu terapii, w tym możliwość wystąpienia martwicy mięśnia. Ponadto, ani alkohol, ani fenol nie są finansowane ze środków publicznych w tym wskazaniu, nie pojawiają się też w innych wytycznych (jedynie w szkockich wytycznych pojawia się wzmianka o niedostatecznych dowodach na potwierdzenie skuteczności tej terapii). Powyższe argumenty sprawiają, że fenol i alkohol nie stanowią w niniejszej analizie komparatorów dla preparatu Botox®.

Spośród leków stosowanych w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej, jedynie toksyna botulinowa typu A jest zarejestrowana w tym wskazaniu. Na rynku dostępne są trzy preparaty – Botox, ██████████. Żaden lek nie jest w tym wskazaniu refundowany w Polsce. Obecnie preparat ██████████ otrzymał pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych. Rada Przejrzystości zaproponowała włączenie leku ██████████ do istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego. Ze względu na to, że wszystkie preparaty toksyny botulinowej są zarejestrowane w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze, a ██████████ jest również rekomendowany przez AOTM, oba preparaty stanowią opcję terapeutyczną dla Botoxu w niniejszej analizie.

Podsumowując – mając na uwadze wytyczne kliniczne, stan finansowania leczenia spastyczności ogniskowej oraz zarejestrowane wskazania, komparatorami dla preparatu Botox w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej są inne postaci toksyny botulinowej A ██████████ oraz podstawowe postępowanie, które obejmuje rehabilitację. Należy podkreślić, że stosowanie leczenia miejscowego (toksyny botulinowej) nie ma uzasadnienia bez prowadzonej równoległej rehabilitacji i jest tym samym leczeniem uzupełniającym rehabilitację spastyczności.

1.3.2 Charakterystyki poszczególnych komparatorów

Poniżej przedstawiono charakterystyki poszczególnych komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie.

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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 block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



1.3.2.2 Najlepsze leczenie podtrzymujące

Na najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. *Best Supportive Care*) składa się rehabilitacja obejmująca fizjoterapię dostosowaną do indywidualnych potrzeb konkretnego pacjenta.

Agencja Oceny Technologii Medycznych we Analizie weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją Leku [REDACTED] 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) z dnia 23 sierpnia 2013 powołuje się na opinie ekspertów klinicznych*, którzy jako obecną praktykę terapeutyczną wskazują rehabilitację medyczną w postaci:

- kinezyterapii;
- fizykoterapii;
- masażu leczniczych;
- mobilizacji;
- hydroterapii;
- terapii zajęciowej.

1.4 Oceniane punkty końcowe

W niniejszej analizie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii toksyną botulinową typu A, a także jakość życia pacjentów. Uwzględniono następujące punkty końcowe:

* Dr hab. n. med. Piotr Majcher Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej (woj. lubelskie), prof. dr hab. Krystyna Książpolska-Orłowska Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej oraz anonimowy ekspert.

- Skuteczność:
 - napięcie poszczególnych mięśni (zginacz łokcia, zginacz nadgarstka, zginacz palców, zginacz kciuka) oceniane na skali Ashworth lub zmodyfikowanej skali Ashworth;
 - zakres ruchu (ROM):
 - zakres ruchu aktywnego (AROM);
 - zakres ruchu biernego (PROM);
 - ogólne funkcjonowanie pacjenta i opiekuna:
 - funkcjonalność zadaniowa;
 - stopień niepełnosprawności (skale DAS, PDS);
 - wskaźnik Barthel (BI);
 - stopień obciążenia opiekuna (CBS, Carer Burden Scale);
 - całościowa ocena skuteczności terapii:
 - ocena wykonana przez chorego/opiekuna (GAS, CGI);
 - ocena wykonana przez lekarza (GAS, CGI);
 - wskaźnik ruchliwości (Motricity Index, MI);
 - ocena bólu.
- Jakość życia:
 - ocena jakości życia pacjenta na skalach: SIS (Stroke Impact Scale), SF-36, EQ-5D, EQ-VAS, MOS-36.
- Bezpieczeństwo terapii:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - poszczególne zdarzenia niepożądane.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej u dorosłych pacjentów.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny górnej (dłoni, nadgarstka i stawu łokciowego) w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Botox®
Komparator (C)	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <ul style="list-style-type: none"> Najlepsza opieka zdefiniowana jako rehabilitacja wspomagana lub nie farmakoterapią doustnymi lekami zmniejszającymi napięcie mięśni
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena napięcia mięśni objętych spastycznością wg AS albo MAS (mięśnie nadgarstka, palców, łokcia), ocena zakresu ruchu czynnego i biernego, ocena bólu (ogółem albo w ruchu i w spoczynku), całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego/opiekuna i przez lekarza, ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym, jakość życia. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie działania niepożądane, w tym zgon, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, działania niepożądane ogółem poszczególne działania niepożądane.

3 Metodyka

3.1 Strategia analizy badań

3.2 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.2.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawia Aneks 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 07.08.2013. Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawia Aneks 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (J.P. i T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w języku angielskim i polskim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci z poudarową (co najmniej 3 miesiące od wystąpienia udaru) spastycznością kończyny górnej (dłoni, nadgarstka i stawu łokciowego) w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w skali Ashworth albo w zmodyfikowanej skali Ashworth – AS/MAS ≥ 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej.
- Badana interwencja:
 - Botox®.
- Komparatory bezpośrednie:
 - najlepsza opieka definiowana jako rehabilitacja wspomagana lub nie farmakoterpią doustnymi lekami zmniejszającymi napięcie mięśni.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
 - napięcie mięśni objętych spastycznością (mięśnie nadgarstka, palców, łokcia bądź ogółem) wg AS albo MAS,
 - zakres ruchów wg ROM (AROM – zakres ruchów aktywnych, PROM – zakres ruchów biernych),
 - ból ogółem bądź ból w spoczynku i ból podczas poruszania ręką,
 - całościowa ocena efektów terapeutycznych wykonana przez chorego/opiekuna i przez lekarza,
 - ocena sprawności i aktywności życia codziennego,
 - jakość życia;
 - bezpieczeństwo leczenia:
 - ciężkie działania niepożądane, w tym zgon,
 - działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
 - działania niepożądane ogółem,
 - poszczególne działania niepożądane.

- Metodyka badania:
 - prospektywne, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (aktywną lub placebo), przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnego lub pojedynczego zaślepienia próby bądź badania otwarte.

3.2.3 Kryteria wykluczenia z opracowania

- Badania bez randomizacji.
- Badania bez grupy kontrolnej.
- Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem.
- Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny, albo gdy wyniki opublikowano jedynie na stronie clinicaltrials.gov)
- Dawka toksyny botulinowej typu A niezgodna z charakterystyką produktu leczniczego.
- Populacja chorych ze spastycznością o etiologii innej niż poudarowa lub populacja chorych ze spastycznością o różnej etiologii, ale bez stratyfikacji wyników pod względem przyczyny spastyczności.
- Populacja chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej, u których udar wystąpił w czasie krótszym niż 3 miesiące przed włączeniem do badania (na użytek analizy przyjęto za wiążące kryterium średniego czasu od wystąpienia udaru w charakterystyce badań, a nie kryteria włączenia do poszczególnych badań).
- Populacja chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej i dolnej, bez stratyfikacji wyników pozwalającej na ocenę terapii kończyny górnej.

3.2.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane zawarte we włączonych badaniach, a także dane nt. ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (J.P.) do arkusza kalkulacyjnego (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (T.M.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane ze wszystkich odnalezionych publikacji dotyczących tego samego badania, ale jedynie dane z tych o najwyższej wiarygodności zostały uwzględnione w analizie (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania). W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje – ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej.

3.2.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad, a także pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z kryteriami Cochrane (Aneks 9). Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (J.P. i T.M.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

3.2.6 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($p < 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, MD wyliczono dla $p = 0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność preparatu Botox®

wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Bucher, o ile sposób oceny skuteczności i bezpieczeństwa (punkty końcowe) pozwalał na wykonanie takiego porównania. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego bądź średniej ważonej różnicy oszacowanych przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*; Review Manager ver. 5.2.3).

3.2.7 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNH. Liczbę NNH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących bezpieczeństwo preparatu Botox® z bezpieczeństwem [REDACTED] (badania typu head-to-head), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Bucher, o ile sposób oceny bezpieczeństwa (punkty końcowe) pozwalał na wykonanie takiego porównania. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (random effects model; Review Manager ver. 5.2.3).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

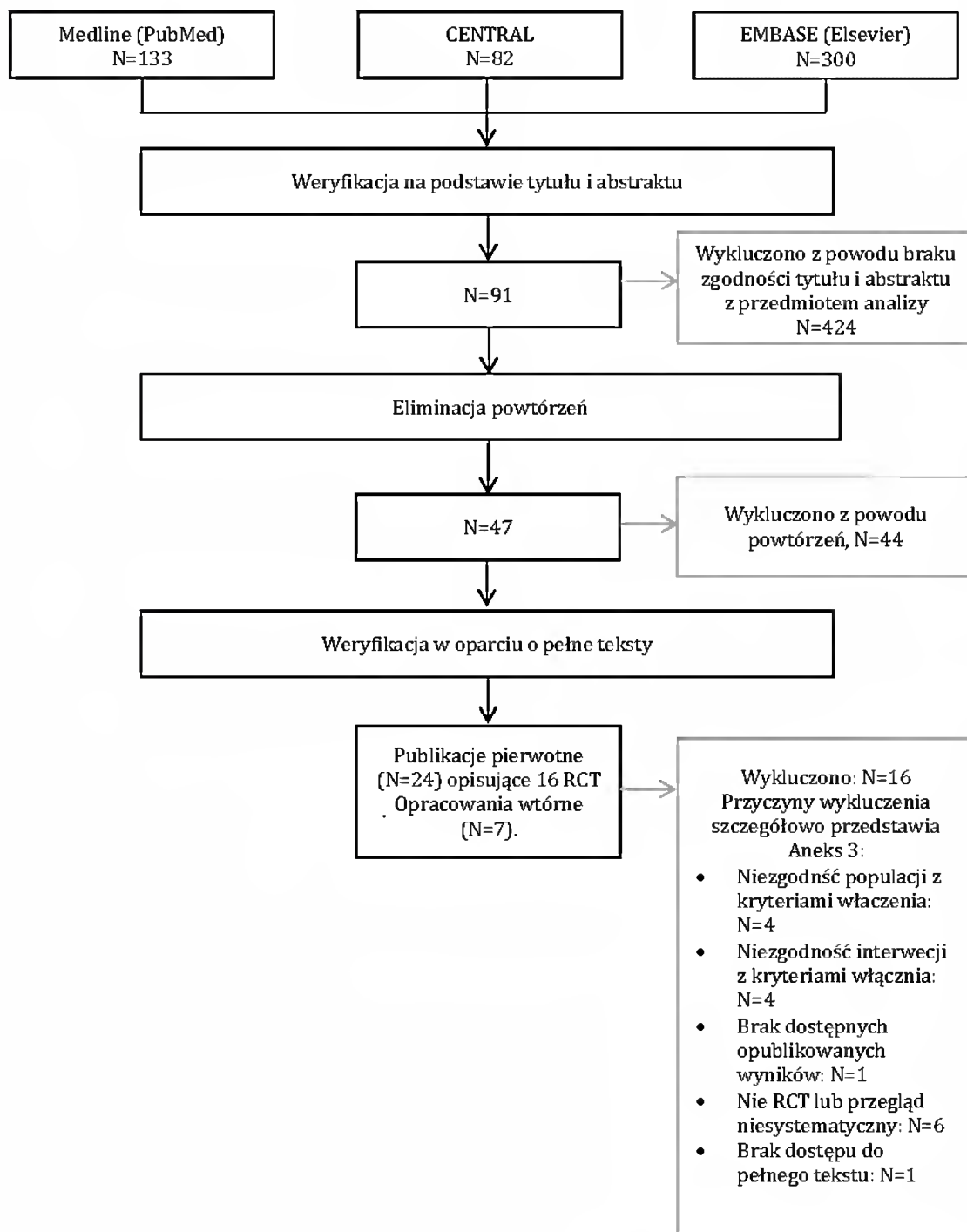
4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 3.1.2 i 3.1.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawia Aneks 1.

W toku przeszukiwań baz danych 515 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 47 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 24 opracowania pierwotne, które dotyczyły 16 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Botox® włączono:

[Redacted text block containing 24 primary studies]

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.



4.2 Opracowania wtórne

Do analizy włączono opracowania wtórne oceniające zastosowanie preparatu Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, które:

- spełniały kryteria przeglądu systematycznego,
- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów (w celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu),
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej dwóch istotnych baz danych (w celu zminimalizowania ryzyka pominięcia/niezidentyfikowania istotnych publikacji lub selektywnego raportowania doniesień),
- uwzględniały przegląd piśmiennictwa indeksowanego w elektronicznych bazach danych również po 2000 roku (aktualne dane).

Zidentyfikowane opracowania wtórne oraz uzyskane w nich najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem preparatu Botox® przedstawiono poniżej. Wykaz piśmiennictwa zawiera Aneks 2.

Dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej w terapii poudarowej spastyczności identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął prace indeksowane w bazach: MEDLINE (od 1966 do sierpnia 2006), EMBASE (od 1988 do sierpnia 2006), CENTRAL (Issue 3, 2006). Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie ręczne abstraktów oraz sprawozdań ze spotkań naukowych, a także piśmiennictwa prac odnalezionych wcześniej i uznanych za istotne. W trakcie przeszukiwania posługiwano się kombinacjami słów tekstowych oraz terminów MeSH. Nie stosowano ograniczeń językowych. Selekcji badań dokonywało niezależnie dwóch autorów. Nie przedstawiono szczegółowej strategii przeszukiwania.

Włączone badania grupowano pod względem serotypu toksyny botulinowej (A albo B) oraz w przypadku toksyny botulinowej A – pod względem preparatu (w związku z unikatowymi jednostkami dawkowania).

[Redacted text block]

Autorzy opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę zidentyfikowanych dowodów.

[Redacted text block]

Dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności zidentyfikowano w oparciu o przegląd piśmiennictwa, który objął prace indeksowane w bazach: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Current Contents i Cochrane Controlled Trials Register, z datą odcięcia 1 marca 2011. Poszukiwano tylko artykułów publikowanych w języku angielskim. Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie na stronie clinicaltrials.gov oraz wśród badań włączonych do zidentyfikowanych innych opracowań wtórnych i metaanaliz. [Redacted text block]

[Redacted text block]

Badania włączone do opracowania podzielono na 2 grupy pod względem populacji chorych, tj. chorzy ze spastycznością kończyny górnej oraz chorzy ze spastycznością kończyny dolnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę zidentyfikowanych dowodów. Poniższa tabela przedstawia charakterystykę badań oceniających preparat Botox®, włączonych do [Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej identyfikowano w oparciu o systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął prace indeksowane w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Controlled Trials Register w latach od 1995 do 2010 (lipiec). Autorzy przeglądu zastosowali zalecenia PRISMA. W trakcie przeszukiwania stosowano słowa kluczowe. Ograniczono się do badań opublikowanych w języku angielskim, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo preparatów dostępnych na rynku USA. Dodatkowo identyfikowano badania w oparciu o piśmiennictwo zamieszczone w odnalezionych wcześniej pracach. Autorzy nie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy opracowania nie przeprowadzili syntezy ilościowej odnalezionych badań. Ocenę jakościową przedstawia poniższa tabela.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa toksyny botulinowej A w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej i dolnej identyfikowano w oparciu o przegląd piśmiennictwa, który objął prace indeksowane w bazach MEDLINE i Cochrane. Przeszukiwanie objęło lata od 1989 do 2006.

Stosowano słowa kluczowe: "Randomized clinical trials", "botulinum toxin", "Botox", [REDACTED], "Spasticity", "stroke", "metaanalysis". Ograniczono się do prac opublikowanych w języku angielskim. Autorzy przeprowadzili również przeszukiwanie ręczne kluczowych pism i zbiorów piśmiennictwa oraz wykazów piśmiennictwa zawartych w zidentyfikowanych pracach. Selekcji badań dokonywało niezależnie dwóch autorów. Nie przedstawiono szczegółowej strategii przeszukiwania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Następujące RCT zostały włączone do opracowania: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Autorzy opracowania wyniki odnalezionych prac analizowali łącznie, bez względu na oceniany w danym badaniu preparat toksyny botulinowej, tj. Botox® albo [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę zidentyfikowanych dowodów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane dotyczące oceny skuteczności toksyny botulinowej w terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął prace indeksowane w bazach: MEDLINE, Cochrane Library, Bireme, Web of Science oraz Scisearch w latach od 1989 do 2004. Stosowano słowa klucze "botulinum toxin" "spasticity" i "stroke". Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie ręczne piśmiennictwa wśród prac wcześniej odnalezionych i uznanych za istotne. Nie przedstawiono szczegółowej strategii przeszukiwania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę zidentyfikowanych dowodów.

4.2.7 Garces 2006, CCOHTA

Celem pracy Garces 2006 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w celu zmniejszenie napięcia mięśni kończyny górnej i dolnej, objętych spastycznością.

Dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A w terapii spastyczności kończyny górnej i dolnej identyfikowano w oparciu o systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął: prace indeksowane w bazach zawierających opublikowane wyniki badań, strony internetowe HTA jako źródło opracowań dostępnych w wersji papierowej, rejestry badań klinicznych oraz ręczne

przeszukiwanie piśmiennictwa wśród odnalezionych publikacji. Autorzy opracowania zwrócili się również do producentów preparatów Botox [REDACTED] o dostarczenie istotnych informacji dotyczących ich produktów. Nie stosowano ograniczeń językowych. Większość przeszukiwań przeprowadzono w kwietniu 2002, następnie przeprowadzono kolejne aktualizacje, przy czym ostatnią – 29 kwietnia 2004. Selekcji badań dokonywało niezależnie dwóch autorów. Nie przedstawiono szczegółowej strategii przeszukiwania.

[REDACTED]

Autorzy opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę zidentyfikowanych dowodów.

4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

4.3.1 Ryzyko błędu systematycznego – ocena wg kryteriów Cochrane

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0 uaktualniona w marcu 2011). Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie 9.

4.3.1.2 Błąd selekcji (selection bias)

4.3.1.2.1 Botox

Wszystkie zidentyfikowane prace zostały opisane jako randomizowane (niskie ryzyko błędu selekcji), nie mniej tylko w [REDACTED] opisano ukrycie kodu randomizacji. W pozostałych badaniach ukrycie kodu randomizacji jest nieopisane (niejasne ryzyko błędu selekcji).

[REDACTED]

Wszystkie zidentyfikowane prace zostały opisane jako randomizowane (niskie ryzyko błędu selekcji), dodatkowo w 4 badaniach [REDACTED] opisano ukrycie kodu randomizacji. W pozostałych 4 badaniach [REDACTED] ukrycie kodu randomizacji jest nieopisane (niejasne ryzyko błędu selekcji).

[REDACTED]

Badanie [REDACTED] zostało opisane jako badanie randomizowane, a kod randomizacji został ukryty (niskie ryzyko błędu selekcji).

4.3.1.3 Błąd wykonania (performance bias)

4.3.1.3.1 Botox

Wszystkie zidentyfikowane prace zostały przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (niskie ryzyko błędu wykonania).

[REDACTED]

Wszystkie zidentyfikowane badania z wyjątkiem badania [REDACTED] zostały przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby, ale dla 3 [REDACTED] opis zaślepienia jest niewystarczający do oceny ryzyka błędu (niejasne ryzyko błędu wykonania). [REDACTED] zostało przeprowadzone bez użycia podwójnie ślepej próby (wysokie ryzyko błędu wykonania).

[REDACTED]

Badanie [REDACTED] zostało przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (niskie ryzyko błędu wykonania).

4.3.1.4 Błąd detekcji (detection bias)

4.3.1.4.1 Botox

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach ocena wyników końcowych była zaślepiona (niskie ryzyko błędu detekcji).

██████████

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach, z wyjątkiem badań ██████████ ██████████ ocena wyników końcowych była zaślepiona (niskie ryzyko błędu detekcji). W badaniach ██████████ ryzyko błędu detekcji jest niejasne.

██████████

W badaniu ██████████ ocena wyników końcowych była zaślepiona (niskie ryzyko błędu detekcji).

4.3.1.5 Błąd utraty (attrition bias)

4.3.1.5.1 Botox

W 4 zidentyfikowanych badaniach ██████████ ██████████ ryzyko błędu utraty oceniono jako niejasne. W pozostałych badaniach ryzyko błędu utraty jest niskie.

██████████

W 5 zidentyfikowanych ██████████ ██████████ ryzyko błędu utraty oceniono jako niskie. W pozostałych 3 badaniach ryzyko błędu utraty jest niejasne.

██████████

W badaniu ██████████ ryzyko błędu utraty oceniono jako niskie.

4.3.1.7 Błąd raportowania (reporting bias)

4.3.1.7.1 Botox

W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie stwierdzono selektywnego raportowania (niskie ryzyko błędu raportowania).

████████████████████

W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie stwierdzono selektywnego raportowania (niskie ryzyko błędu raportowania).

████████████████████

W badaniu ██████████ nie zidentyfikowano selektywnego raportowania (niskie ryzyko błędu raportowania).

4.3.1.8 Ocena ogólna ryzyka błędu

4.3.1.8.1 Botox

Ogólne ryzyko błędu systematycznego we wszystkich zidentyfikowanych badaniach oceniono jako niejasne, co wynika głównie z niejasności w zakresie zaślepienia procesu randomizacji (6 z 7 badań) oraz niejasności w zakresie błędu utraty (4 z 7 badań).

████████████████████

Ogólnie ryzyko błędu systematycznego w 3 ze zidentyfikowanych ██████████ ██████████ jako niskie, w kolejnych 4 badaniach ██████████ ██████████ jako niejasne, co wynikało głównie z niejasności w zakresie procesu zaślepienia badania i błędu utraty. Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu ██████████ jest wysokie, co wynika z braku podwójnie ślepej próby (badanie otwarte).

████████████████████

Ogólnie ryzyko błędu systematycznego w ██████████ jest niskie.

4.3.2 Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad

Oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do opracowania przeprowadzono na podstawie kryteriów opisanych w pracy: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17 (1):1-12.

4.3.2.1 Botox

Wszystkie zidentyfikowane badania cechowało niskie (4 punkty w skali Jadad – 5 badań) lub umiarkowane (3 punkty w skali Jadad – 2 badania) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 15.

████████████████████

Cztery zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 4 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punkty w skali Jadad – 2 badania) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 15.

████████████████████

████████████████████ cechowało niskie (5 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena JADAD
Botox®						
██████████	1	0	1	1	1	4
██████████	1	1	1	1	0	4
██████████	1	0	1	1	1	4
██████████	1	0	1	1	1	4
██████████	1	0	1	1	0	3
██████████	1	0	1	1	0	3
██████████	1	0	1	1	1	4
██████████						
██████████	1	0	1	1	1	4
██████████	1	1	1	1	1	5
██████████	1	1	1	1	1	5
██████████	1	1	0	0	1	3
██████████	1	1	1	1	1	5
██████████	1	0	1	0	0	2
██████████	1	0	1	0	0	2
██████████	1	1	1	0	0	3
██████████						
██████████	1	1	1	1	1	5

5 Analiza wyników badań pierwotnych

5.1 Skuteczność leczenia

5.1.1 Botox® vs BSC

5.1.1.1 Ocena wykonana w 4-6 tyg.

5.1.1.1.1 Napięcie mięśni – skala Ashworth (AS) albo zmodyfikowana skala Ashworth (MAS)

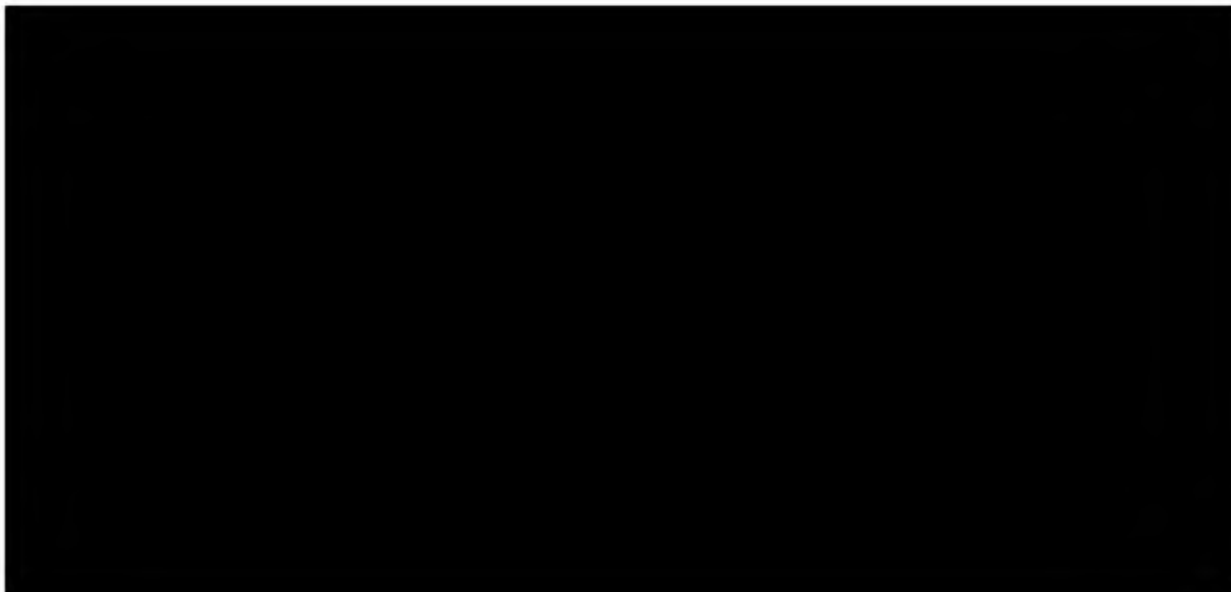
5.1.1.1.1.1 Zginacze nadgarstka

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśni zginaczy nadgarstka – ocena wykonana z zastosowaniem skali Ashworth albo zmodyfikowanej skali Ashworth w 4.-6. tyg. po iniekcji – patrz tabela poniżej.

Tabela 16.

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

Rysunek 2. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśni zginaczy nadgarstka, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydz. obserwacji.



5.1.1.1.2 Mięsień dwugłowy

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśnia dwugłowego – ocena wykonana z zastosowaniem skali Ashworth albo zmodyfikowanej skali Ashworth w 4.-6. tyg. po iniekcji – patrz tabela poniżej.

Tabela 17. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśnia dwugłowego, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydz. obserwacji.

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

Rysunek 3. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśnia dwugłowego, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydz. obserwacji.



5.1.1.1.3 Zginacze palców

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśni zginaczy palców – ocena wykonana z zastosowaniem skali Ashworth albo zmodyfikowanej skali Ashworth w 4.-6. tyg. po iniekcji – patrz tabela poniżej.

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.1.1.1.4 Zginacz i przywodziciel kciuka

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała nieistotną statystycznie wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśnia zginacza oraz mięśnia przywodziciela kciuka – ocena wykonana z zastosowaniem skali Ashworth albo zmodyfikowanej skali Ashworth w 4.-6. tyg. po iniekcji – patrz tabela poniżej.

[Redacted]		[Redacted]				[Redacted]		T
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

* analiza dotyczy tylko m. zginacza kciuka

** analiza dotyczy m. zginacza i m. przywodziciela kciuka

Rysunek 5. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśnia zginacza oraz mięśnia przywodziciela kciuka, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydz. obserwacji.



5.1.1.1.2 Zakres ruchu (ROM)

5.1.1.1.2.1 Zakres ruchu aktywnego (AROM) – nadgarstek



5.1.1.1.3 Ogólne funkcjonowanie

5.1.1.1.3.1 Stopień niesprawności (DAS)

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji stopnia niesprawności – ocena wykonana wg DAS w 4.-6. tyg. po iniekcji – patrz tabela poniżej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5.1.1.1.3.2 Wskaźnik Barthel (BI)

[Redacted text block]

[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]

5.1.1.1.4 Całościowa ocena skuteczności terapii/osiągnięcia celu terapeutycznego

5.1.1.1.4.1 Ocena wykonana przez chorego/opiekuna (GAS)

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała, że w grupie chorych, którzy otrzymali preparat Botox® całościowa ocena skuteczności wykonana przez chorego/opiekuna w 4.-6. tyg. obserwacji wg GAS była istotnie wyższa w porównaniu z tą w grupie otrzymujących standardowa opiekę – patrz tabela poniżej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	T
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

5.1.1.1.4.2 Ocena wykonana przez lekarza (GAS)

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała, że w grupie chorych, którzy otrzymali preparat Botox® całościowa ocena skuteczności wykonana przez lekarza w 4-6 tyg. obserwacji wg GAS, była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z tą w grupie chorych otrzymujących standardowa opiekę – patrz tabela poniżej.

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

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

5.1.1.1.4.3 Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg chorego (CGI, NRS 0-10)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.1.1.1.5 Jakość życia

5.1.1.1.5.1 Stroke Impact Scale (SIS)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

5.1.1.1.5.2 SF-36 funkcjonowanie społeczne, ocena wykonana w 6. tyg. po podaniu leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.1.1.1.5.3 EQ-5D i EQ VAS (0-100)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

5.1.1.2 Ocena wykonana w 12.-16. tyg.

5.1.1.2.1 Napięcie mięśni – skala Ashworth (AS) albo zmodyfikowana skala Ashworth (MAS)

5.1.1.2.1.1 Zginacze nadgarstka

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśni zginaczy nadgarstka – ocena wykonana z zastosowaniem skali Ashworth albo zmodyfikowanej skali Ashworth w 12.-16. tyg. po iniekcji – patrz tabela poniżej.

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



5.1.1.2.1.2 Mięsień dwugłowy

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała nieistotną statystycznie wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśnia dwugłowego - ocena wykonana z zastosowaniem skali Ashworth albo zmodyfikowanej skali Ashworth w 12.-16. tyg. po iniekcji - patrz tabela poniżej.



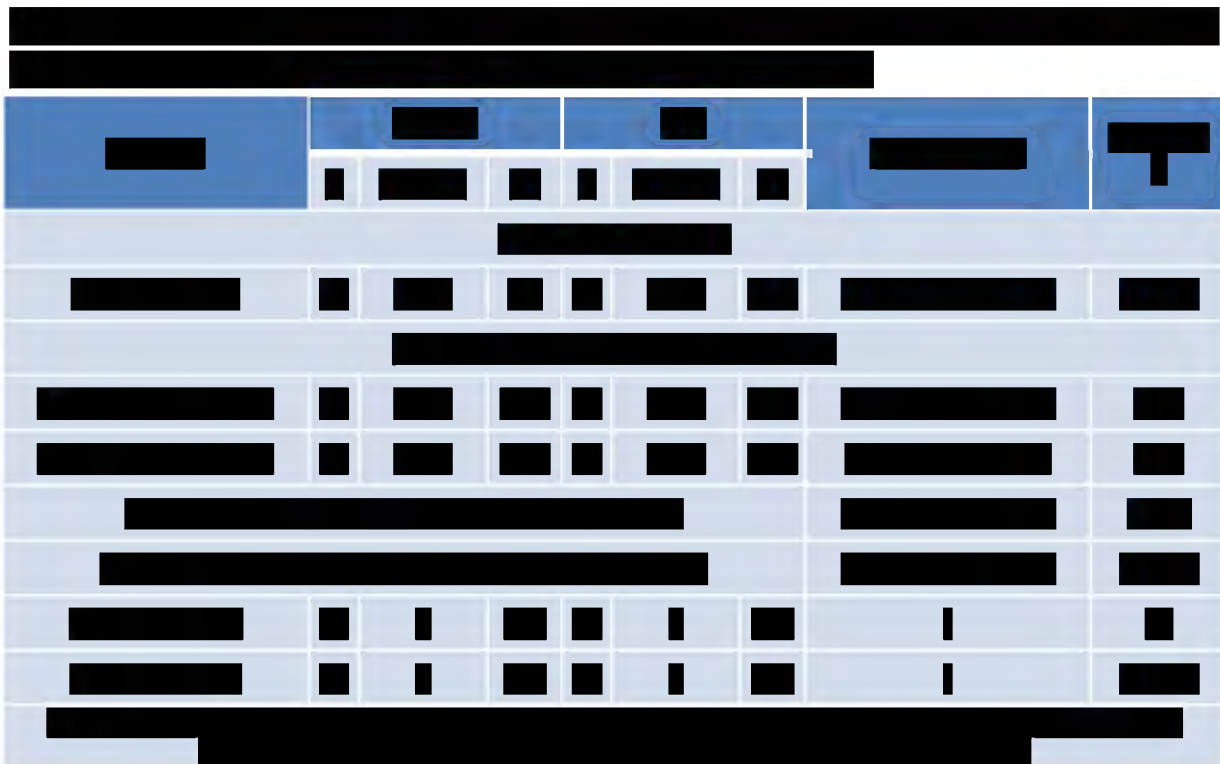
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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



5.1.1.2.1.3 Zginacze palców

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśni zginaczy palców - ocena wykonana z zastosowaniem skali Ashworth albo zmodyfikowanej skali Ashworth w 12.-16. tyg. po

[Redacted]

A table with a grid structure is shown, but most of its content is redacted with black bars. The table has a header row with blue shading and contains several rows of data points, some of which are visible as small black squares or dashes. The redaction covers the majority of the cells in the table.

[Redacted text]

[Redacted text]

5.1.1.2.1.4 Zginacz i przywodziciel kciuka

Analiza wyników odnalezionych badań klinicznych wykazała nieistotną statystycznie wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśnia zginacza kciuka – ocena wykonana z zastosowaniem skali Ashworth albo zmodyfikowanej skali Ashworth w 12.-16. tyg. po iniekcji – patrz tabela poniżej.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

5.1.1.2.2 Zakres ruchu (ROM)

5.1.1.2.2.1 Zakres ruchu aktywnego (AROM) –nadgarstek

Analiza wyników badań wskazuje na nieistotnie statystycznie wyższą poprawę w ocenie zakresu ruchu aktywnego nadgarstka, AROM w 12-16-tyg. obserwacji w grupie chorych, którzy otrzymali preparat Botox® w porównaniu z grupą chorych otrzymujących samą opiekę standardową – patrz tabela poniżej.

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.1.2.3 Kwestionariusz oceny funkcji motorycznej (Motor Activity Log, MAL)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.1.1.2.4 Ogólne funkcjonowanie

5.1.1.2.4.1 Stopień niesprawności (DAS)

Analiza wyników badań wykazała wyższą redukcję stopnia niesprawności w grupie chorych, którzy otrzymali preparat Botox® w porównaniu z grupą chorych otrzymujących samą opiekę standardową - ocena wykonana wg DAS w 12-16-tyg. obserwacji - patrz tabela poniżej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	T
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.1.1.2.4.2 Wskaźnik Barthel (BI)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		T
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1.1.2.6 Całościowa ocena skuteczności terapii/osiągnięcia celu terapeutycznego

5.1.1.2.6.1 Ocena wykonana przez chorego/opiekuna (GAS)

Analiza wyników badań wskazuje wyższą skuteczność preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie całościowej oceny efektu terapeutycznego wykonanej przez chorego/opiekuna w 12-16-tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.1.1.2.6.2 Ocena wykonana przez lekarza (GAS)

Analiza wyników badań wskazuje na wyższą skuteczność preparatu Botox® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie całościowej oceny efektu terapeutycznego wykonanej przez lekarza w 12-16-tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	T
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.1.2.6.3 Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg chorego (CGI, NRS 0-10)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	T
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]

[Redacted text]

5.1.1.2.6.4 Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg lekarza (CGI, NRS 0-10)

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

5.1.1.2.8 Jakość życia

Ocena jakości życia wykonana po 12.-16. tyg. od iniekcji z zastosowaniem skal: SIS, MOS-36, EQ-5D oraz EQ VAS (0-100) wykazała porównywalny efekt zastosowania preparatu Botox® i samej standardowej opieki – patrz tabele poniżej.

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

mięśni zginaczy nadgarstka wg zmodyfikowanej skali Ashworth w 12 tyg. po drugiej iniekcji – patrz tabela poniżej.

The table is redacted with black bars covering the header, data rows, and footer. It appears to be a comparison table with multiple columns and rows.

[Redacted]

5.1.2.1 Ocena wykonana w 4.-6. tyg.

5.1.2.1.1 Zmodyfikowana skala Ashworth (MAS)

5.1.2.1.1.1 Zginacze nadgarstka

Ocena wykonana w [Redacted] wykazała wyższą redukcję (brak danych uniemożliwia wnioskowanie o istotności statystycznej) napięcia mięśni zginaczy nadgarstka wg zmodyfikowanej skali Ashworth w 6-tyg. obserwacji w grupie chorych, którzy otrzymali [Redacted] w porównaniu z grupą chorych, którzy otrzymali samą standardową opiekę – patrz tabela poniżej.

The table is redacted with black bars covering the header, data rows, and footer. It appears to be a comparison table with multiple columns and rows.

5.1.2.1.1.2 Mięsień dwugłowy

Analiza wyników wykazała wyższą skuteczność [Redacted]® w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśnia dwugłowego wg zmodyfikowanej skali Ashworth w 4.-6.-tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]	T
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

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

5.1.2.1.1.3 Zginacze palców

Sposób przedstawienia wyników w [REDACTED] uniemożliwia przeprowadzenie metaanalizy danych.

Wyniki obu badań wskazują wyższą skuteczność [REDACTED] w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśni zginaczy palców wg zmodyfikowanej skali Ashworth w 6-tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]	T
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	



5.1.2.1.2 Zakres ruchu (ROM)

5.1.2.1.2.1 Zakres ruchu aktywnego (AROM) – nadgarstek

Analiza wyników wykazała nieistotnie statystycznie wyższą poprawę w ocenie zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM w 4-tyg. obserwacji w grupie chorych, którzy [redacted] w porównaniu z grupą otrzymujących samą standardową opiekę – patrz tabela poniżej.



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

5.1.2.1.2.2 Zakres ruchu aktywnego (AROM) – łokieć

W badaniu [REDACTED] ocena wykonana w 4-tyg. obserwacji wykazała nieistotnie statystycznie niższą poprawę w ocenie zakresu ruchu aktywnego łokcia AROM w grupie chorych, którzy [REDACTED] w porównaniu z grupą otrzymujących samą standardową opiekę – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.1.2.1.2.3 Zakres ruchu biernego (PROM) – nadgarstek

Analiza wyników wykazała nieistotnie statystycznie wyższą skuteczność preparatu [REDACTED] w porównaniu z samą standardową opieką w ocenie zakresu ruchu biernego nadgarstka PROM wykonanej w 4. tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.1.2.1.2.4 Zakres ruchu biernego (PROM) – łokieć

Analiza wyników wykazała nieistotnie statystycznie wyższą skuteczność preparatu [REDACTED] w porównaniu z samą standardową opieką w ocenie zakresu ruchu biernego łokcia PROM wykonanej w 4. tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

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

5.1.2.1.3 Wskaźnik ruchliwości (Motricity Index, MI)

Wyniki [REDACTED] wskazują na nieistotnie statystycznie wyższą skuteczność [REDACTED] w porównaniu z samą BSC w zakresie poprawy ruchliwości wg MI w 1-miesięcznej obserwacji – patrz tabela poniżej.

[Redacted]

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

5.1.2.1.4 Ból

Ocena wykonana w 4.-6.-tyg. obserwacji z zastosowaniem skali VAS 0-100, skali 4- albo 60-stopniowej wskazuje na brak różnic pomiędzy [Redacted] a samą standardową opieką w zakresie redukcji bólu – patrz tabela poniżej.

[Redacted]

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

[Redacted]

5.1.2.1.5 Funkcjonowanie chorego

5.1.2.1.5.1 Wskaźnik Barthel (BI)

Ocena poprawy w wykonywaniu czynności życia codziennego wg skali Barthel wskazała porównywalną skuteczność [Redacted] i samej standardowej terapii w 4-6-tyg. okresie obserwacji – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.2.1.5.2 Poprawa sprawności ręki (ARAT)

Ocena wykonana podczas 1-miesięcznej obserwacji wykazała nieistotnie statystycznie wyższą skuteczność [REDACTED] w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie poprawy sprawności ręki, ARAT – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.1.2.1.5.3 Stopień niesprawności (Patient Disability Scale, PDS)

Ocena wykonana w trakcie 6-tyg. obserwacji wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność preparatu [REDACTED] w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji stopnia niesprawności wg pacjenta, PDS – patrz tabela poniżej.



A redacted table with a blue header and grey body. The content is obscured by black boxes. The table structure appears to be a comparison between two groups across several parameters.

5.1.2.1.5.4 Stopień obciążenia opiekuna (Carer Burden Scale, CBS)

Ocena wykonana w trakcie 6-tyg. obserwacji wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność [redacted] w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji stopnia obciążenia opiekuna, CBS – patrz tabela poniżej.



A redacted table with a blue header and grey body. The content is obscured by black boxes. The table structure appears to be a comparison between two groups across several parameters.

5.1.2.1.5.5 Funkcjonalność zadaniowa – odsetek pacjentów z poprawą o min. 1

Ocena wykonana w trakcie 4-6-tyg. obserwacji wykazała wyższą skuteczność [redacted] w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie poprawy funkcjonalności zadaniowej w domenach: higiena dłoni i ubieranie rękawa oraz nieistotnie statystycznie wyższą [redacted] w porównaniu z samą standardową opieką w domenach: obcinanie paznokci i używanie sztućców – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.2.1.6 Jakość życia

Ocena wykonana w 4. tyg. [REDACTED] wskazuje na porównywalny wpływ terapii z zastosowaniem preparatu [REDACTED] i samej standardowej terapii na jakość życia wg AQoL – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

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

5.1.2.3 Ocena wykonana w 12.-16. tyg.

5.1.2.3.1 Zmodyfikowana skala Ashworth (MAS)

5.1.2.3.1.1 Zginacze nadgarstka

Wyniki ██████████ wskazują na wyższą redukcję (brak statystyk uniemożliwia wnioskowanie o istotności wyniku) napięcia mięśni zginaczy nadgarstka w grupie chorych, którzy ██████████ w porównaniu z grupą chorych, którzy otrzymali samą standardową terapię w ocenie wykonanej wg MAS w 12. tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

██████████								
██████████								
██████████	██████████			██████████			██████████	T
	█	██████████	█	█	██████████	█		
██████████	█	██████████	█	█	██████████	█	██████████	█

5.1.2.3.1.2 Mięsień dwugłowy

Analiza wyników badań wskazała na nieistotną statystycznie wyższą skuteczność preparatu ██████████ w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśnia dwugłowego wg MAS w 12-16-tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

██████████								
██████████								
██████████	██████████			██████████			██████████	T
	█	██████████	█	█	██████████	█		
██████████	█	██████████	█	█	██████████	█	██████████	█
██████████	█	██████████	█	█	██████████	█	██████████	█
██████████							██████████	█
██████████	█	█	██████████	█	█	██████████	█	█
██████████	█	██████████	█	█	██████████	█	█	█
██████████								

5.1.2.3.1.3 Zginacze palców

Sposób przedstawienia wyników w [redacted] uniemożliwia przeprowadzenie analizy danych. Wyniki obu badań wskazują na wyższą skuteczność [redacted] w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśni zginaczy palców wg MAS w 12-tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

[redacted]

[redacted]

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

5.1.2.3.1.4 Wszystkie mięśnie (ogólna ocena redukcji napięcia) – średnia zmiana

Wyniki [redacted] wskazują wyższą skuteczność (brak statystyk uniemożliwia wnioskowanie o istotności wyniku) [redacted] w porównaniu z samą standardową opieką w odniesieniu do redukcji napięcia mięśni objętych spastycznością w 16-tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

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

5.1.2.3.2 Wskaźnik ruchliwości (Motricity Index, MI)

Wyniki [REDACTED] wskazują na wyższą skuteczność preparatu [REDACTED] w porównaniu z samą BSC w odniesieniu do poprawy ruchliwości kończyny objętej spastycznością w 3. miesiącu obserwacji – patrz tabela poniżej.

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

5.1.2.3.3 Ból

Analiza wyników wykazuje nieistotnie statystycznie wyższą skuteczność preparatu [REDACTED] w porównaniu z samą standardową opieką w odniesieniu do redukcji bólu w 12-16-tyg. okresie obserwacji – patrz tabela poniżej.

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



5.1.2.3.4 Funkcjonowanie chorego

5.1.2.3.4.1 Wskaźnik Barthel (BI)

Wyniki badania [REDACTED] wskazują na porównywalną skuteczność [REDACTED] i samej BSC w zakresie poprawy samodzielności chorego w czynnościach życia codziennego w 3. miesiącu obserwacji – patrz tabela poniżej.

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

5.1.2.3.4.2 Poprawa sprawności ręki (ARAT)

Wyniki [REDACTED] wskazują na porównywalną skuteczność [REDACTED] i samej BSC w zakresie poprawy sprawności ręki, ARAT w 3. miesiącu obserwacji – patrz tabela poniżej.

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

5.1.2.3.4.3 Stopień niesprawności (Patient Disability Scale, PDS)

Wyniki ██████████ wskazują na nieistotnie statystycznie wyższą skuteczność ██████████ w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji stopnia niesprawności chorego ocenianej wg PDS w 12. tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

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

5.1.2.3.4.4 Stopień obciążenia opiekuna (Carer Burden Scale, CBS)

Wyniki ██████████ wskazują wyższą skuteczność ██████████ w porównaniu z samą standardową opieką w odniesieniu do redukcji stopnia obciążenia opiekuna wg CBS w 12. tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej.

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

5.1.2.3.4.5 Funkcjonalność zadaniowa – odsetek pacjentów z poprawą o min. 1

Wyniki ██████████ wskazują na wyższą skuteczność ██████████ w porównaniu z samą BSC w odniesieniu do poprawy funkcjonalności zadaniowej w domenie higiena dłoni oraz nieistotnie statystycznie wyższą skuteczność preparatu ██████████ w porównaniu z samą BSC w odniesieniu do poprawy funkcjonalności zadaniowej w domenach: obcinanie paznokci i ubieranie rękawa, a także porównywalną skuteczność w odniesieniu do poprawy funkcjonalności zadaniowej w domenie używanie sztućców – patrz tabela poniżej.

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

5.1.2.3.6 Jakość życia

Wyniki [REDACTED] wskazują wyższą skuteczność preparatu [REDACTED] w porównaniu z samą BSC w zakresie poprawy jakości życia wg skali Oxford Handicap w 3. miesiącu obserwacji – patrz tabela poniżej. Wyniki [REDACTED] wskazują na porównywalną skuteczność (brak statystyk porównawczych) [REDACTED] w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie poprawy jakości życia ocenianej wg AQoL w 12. tyg. obserwacji.

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

5.1.2.4 Ocena wykonana po drugim podaniu leczenia

[REDACTED] chorzy po 12-tyg. obserwacji otrzymali 2. dawkę preparatu [REDACTED] lub placebo. W tabelach poniżej zamieszczono wyniki oceny wykonanej w 24. tyg. obserwacji, czyli po 12. tyg. od drugiej tury podania.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.1.3 [REDACTED] BSC

W wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu [REDACTED]

[REDACTED] Poniżej przedstawiono wyniki porównania [REDACTED] z placebo (wszyscy włączeni chorzy mogli otrzymywać standardową opiekę) pochodzące z tego badania.

5.1.3.1 Ocena wykonana w 4 tyg.

5.1.3.1.1 Napięcie mięśni wg skali Ashworth

Wyniki otrzymane w 4. tyg. obserwacji wskazują na wyższą skuteczność preparatu ██████ w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśni zginacza nadgarstka, zginacza palców, zginacza łokcia oraz zginacza i przywodziciela kciuka wg skali Ashworth – patrz tabela poniżej.

██████████	██████████		██████████		██████████	T	T
	█	█	█	█			
██████████	█	█	█	█	T	█	█
██████████	█	█	█	█	T	█	█
██████████	█	█	█	█	T	█	█
██████████	█	█	█	█	T	█	█

5.1.3.2 Ocena wykonana w 12 tyg.

5.1.3.2.1 Napięcie mięśni wg skali Ashworth

Wyniki otrzymane w 12. tyg. obserwacji wskazują na wyższą skuteczność preparatu ██████ w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśni zginacza nadgarstka i zginacza palców wg skali Ashworth – patrz tabela poniżej. W zakresie redukcji napięcia mięśnia dwugłowego oraz zginacza i przywodziciela kciuka skuteczność ██████ była nieistotnie statystycznie wyższa w porównaniu z samą standardową opieką.

Kanovsky 2009	Xeomin®		BSC		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	█	█	█	█			
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█	█	█	

5.1.3.3 Ocena wykonana w 20 tyg.

5.1.3.3.1 Napięcie mięśni wg skali Ashworth

Wyniki otrzymane w 20. tyg. obserwacji wskazują na wyższą skuteczność preparatu █ w porównaniu z samą standardową opieką w zakresie redukcji napięcia mięśni zginacza nadgarstka i zginacza palców wg skali Ashworth – patrz tabela poniżej. W zakresie redukcji napięcia mięśnia dwugłowego oraz zginacza i przywodziela kciuka skuteczność █ była nieistotnie statystycznie wyższa w porównaniu z samą standardową opieką.

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

5.1.3.3.2 Całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego (skala 1-4)

Całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego w skali od 1 do 4 w 20. tyg. obserwacji wskazała wyższą skuteczność █ w porównaniu z samą standardową opieką – patrz tabela poniżej.

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

5.1.3.3 Całościowa ocena skuteczności wykonana przez lekarza (skala 1-4)

Całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez lekarza w skali od 1 do 4 w 20. tyg. obserwacji wskazała wyższą skuteczność [REDACTED] w porównaniu z samą standardową opieką – patrz tabela poniżej.

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

5.1.3.4 Całościowa ocena skuteczności wykonana przez opiekuna (skala 1-4)

Całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez opiekuna w skali od 1 do 4 w 20. tyg. obserwacji wykazała wyższą skuteczność preparatu [REDACTED] w porównaniu z samą standardową opieką – patrz tabela poniżej.

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

5.2 Bezpieczeństwo terapii

5.2.1 Botox® vs BSC

5.2.1.1 Ocena bezpieczeństwa wykonana po 12-16 tygodniu od podania Botox®.

5.2.1.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Analiza wyników badań włączonych do opracowania wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i samej standardowej opieki – patrz tabela poniżej.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.1.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna pomiędzy chorymi, którym podawano preparat Botox® i chorymi, którzy otrzymali samą standardową opiekę – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.1.1.4 Poważne zdarzenia niepożądane

Częstość raportowanych poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy chorymi, którym podano preparat Botox® i chorymi, którzy otrzymali samą standardową opiekę – patrz tabela poniżej.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	T	T
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	1	1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1

[Redacted]

5.2.1.1.5 Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach

W tabeli poniżej zamieszczono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Brashear 2012. Wyniki badania wskazują porównywalny profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i placebo.

	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	T	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.2 [REDACTED] vs BSC

5.2.2.1 Ocena wykonana podczas 12-24 tyg. obserwacji

5.2.2.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W [REDACTED] ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego było porównywalne pomiędzy grupą chorych, którym podano [REDACTED] a grupą chorych poddanych samej standardowej opiece – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	T	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

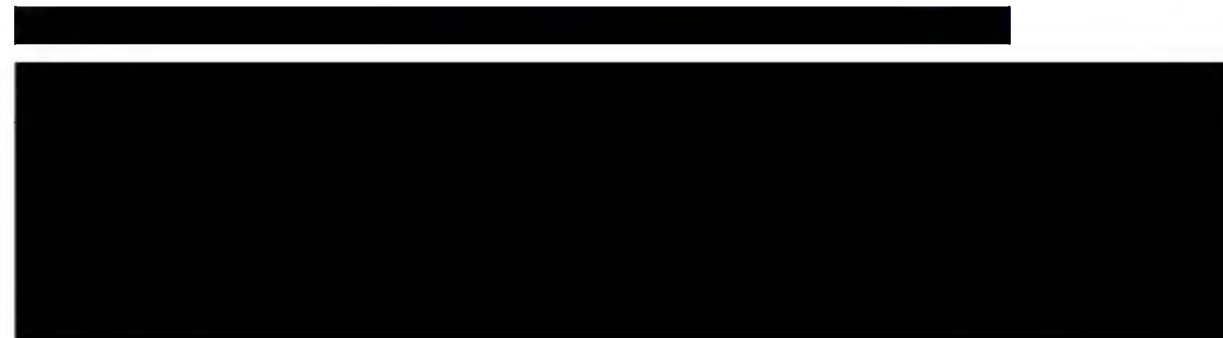
5.2.2.1.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach

Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych było porównywalne pomiędzy grupą chorych, którym podano [REDACTED] a grupą chorych poddanych samej standardowej opiece – patrz tabele poniżej.



[Redacted]

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



[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

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

5.2.2.2 Ocena wykonana podczas 24-tyg. obserwacji, po drugim podaniu leczenia

5.2.2.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

[REDACTED] ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego było porównywalne pomiędzy grupą chorych, którym [REDACTED] w dwóch turach w odstępie 12 tyg. a grupą chorych poddanych samej standardowej opiece – patrz tabela poniżej.

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

5.2.2.2.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu [REDACTED] ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem było porównywalne pomiędzy grupą chorych, którym [REDACTED] w dwóch turach w odstępie 12 tyg. a grupą chorych poddanych samej standardowej opiece – patrz tabela poniżej.

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

[REDACTED] Ocena wykonana podczas 12-miesięcznej obserwacji, po 1-3 turach podania preparatu [REDACTED]

W [REDACTED] przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa [REDACTED] w porównaniu z samą BSC podczas 12-miesięcznej obserwacji.

Wyniki badania wskazują na wyższe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymujących [REDACTED] w porównaniu z grupą otrzymujących samą BSC – patrz tabela poniżej. Ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych było porównywalne pomiędzy grupą otrzymujących [REDACTED] a grupą otrzymujących samą 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.3 [REDACTED] vs BSC

5.2.3.1 Ocena bezpieczeństwa wykonana podczas 20-tyg.

Ocena bezpieczeństwa wykonana podczas 20-tyg. obserwacji w [REDACTED] wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa [REDACTED] i samej standardowej opieki – patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.3 Porównanie pośrednie

Kryteria włączenia chorych w poszczególnych badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatów Botox®, [REDACTED] były porównywalne. We wszystkich badaniach włączano chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej, przy czym zaburzenie obejmowało mięsień zginacz łokcia, zginacz nadgarstka albo zginacz palców, a napięcie było ocenione na co najmniej 2 w skali Ashworth/zmodyfikowanej skali Ashworth – patrz aneks 4. We wszystkich badaniach chorzy musieli być co najmniej 3 miesiące po udarze (albo dłużej). Wśród kryteriów wykluczenia z większości badań były: stały przykurcz/porażenie kończyny spastycznej, inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe, terapia fenolem, alkoholem, baklofenem albo leczenie operacyjne w wywiadzie czy stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych.

Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych w badaniach oceniających Botox®, [REDACTED] była dość zróżnicowana. Średnia wieku wahała się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

We wszystkich badaniach chorzy w każdej z grup mogli kontynuować dotychczas przyjmowane leczenie farmakologiczne, a także fizjoterapię/rehabilitację bądź protokoł

badania nie wykluczała takiej możliwości, bądź protokół badania zakładał konieczność fizjoterapii/rehabilitacji.

W związku z powyższym, a także z uwagi na brak badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących Botox® [REDACTED] zasadne wydaje się przeprowadzenie porównania pośredniego w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Botox® [REDACTED] oraz preparatu Botox® [REDACTED]

Jednocześnie w odnalezionych badaniach klinicznych posługiwano się różnymi skalami służącymi do oceny skuteczności poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A. Widoczny jest również szeroki zakres dawek, jakie wg protokołów otrzymali chorzy w badaniach oceniających terapię preparatem Botox® (od 75 do 360 j.), a także zakres dawek w badaniach oceniających terapię [REDACTED]. Należy tu również podkreślić nieporównywalność dawek preparatów toksyny botulinowej typu A. Niejednorodność skal i sposobów pomiaru efektów terapii oraz różnorodność w zakresie podawanych dawek utrudniają przeprowadzenie porównania pośredniego w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych raportowanych w badaniach. Niska liczba liczebność populacji badanej oraz ograniczony zakres analizy porównawczej, wskazują na konieczność ostrożnej interpretacji wyników przeprowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 113. Porównanie punktów końcowych uwzględnionych w badaniach oceniających terapię preparatem Botox® z punktami końcowymi uwzględnionymi w badaniach oceniających terapię ██████████

Punkty końcowe – Botox®	Uwzględniono w porównaniu pośrednim			
	██████████		██████████	
	Tak/nie	Uzasadnienie jeśli nie	Tak/nie	Uzasadnienie jeśli nie
Napięcie mięśni, AS albo MAS, 4-6 tyg.				
Zginacze nadgarstka	Nie	Brak odpowiednich miar statystycznych	Nie	Brak punktu końcowego
Mięsień dwugłowy	Tak	-	Nie	Brak punktu końcowego
Zginacze palców	Nie	Brak odpowiednich miar statystycznych	Nie	Brak punktu końcowego
Zginacz kciuka	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Zakres ruchu, ROM, 4-6 tyg.				
Zkres ruchu aktywnego AROM, zginacze nadgarstków	Tak	-	Nie	Brak punktu końcowego
Ogólne funkcjonowanie, 4-6 tyg.				
Stopień niesprawności, DAS	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Wskaźnik Barthel	Nie	Brak statystyk w badaniu dla Botox®	Nie	Brak punktu końcowego
Ocena całościowa skuteczności terapii/osiągnięcia celu terapeutycznego, 4-6 tyg.				
Ocena chorego/opiekuna, GAS (od -4 do +4)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Ocena lekarza, GAS (od -4 do +4)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Ocena chorego, CGI, NRS (0-10)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Ocena lekarza, CGI, NRS (0-10)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego

Punkty końcowe - Botox®	Uwzględniono w porównaniu pośrednim			
	[REDACTED]		[REDACTED]	
	Tak/nie	Uzasadnienie jeśli nie	Tak/nie	Uzasadnienie jeśli nie
Jakość życia, 4-6 tyg.				
SIS ręka	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
SIS emocje	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
EQ-5D	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
EQ VAS (0-100)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Napięcie mięśni, AS albo MAS, 12-16 tyg.				
Zginacze nadgarstka	Nie	Brak odpowiednich miar statystycznych	Nie	Brak punktu końcowego
Mięsień dwugłowy	Tak	-	Nie	Brak punktu końcowego
Zginacze palców	Nie	Brak odpowiednich miar statystycznych	Nie	Brak punktu końcowego
Zginacz kciuka	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Zakres ruchu, ROM, 12-16 tyg.				
Zakres ruchu aktywnego, AROM, zginacz nadgarstka	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Kwestionariusz oceny funkcji motorycznej, MAL, 12-16 tyg.				
Ilość wykonywanych ruchów	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Jakość wykonywanych ruchów	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Ogólne funkcjonowanie, 12-16 tyg.				
Stopień niesprawności, DAS	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego

Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – analiza efektywności klinicznej

Punkty końcowe – Botox®	Uwzględniono w porównaniu pośrednim			
	[REDACTED]		[REDACTED]	
	Tak/nie	Uzasadnienie jeśli nie	Tak/nie	Uzasadnienie jeśli nie
Wskaźnik Barthel	Nie	Brak statystyk w badaniu dla Botox®	Nie	Brak punktu końcowego
Ocena całościowa skuteczności terapii/osiągnięcia celu terapeutycznego, 12-16 tyg.				
Ocena chorego/opiekuna, GAS (od -4 do +4)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Ocena lekarza, GAS (od -4 do +4)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Ocena chorego, CGI, NRS (0-10)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Ocena lekarza, CGI, NRS (0-10)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Jakość życia, 12-16 tyg.				
SIS ręka	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
SIS emocje	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
MOS-36, ogólny stan zdrowia	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
MOS-36, zdrowie psychiczne	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
EQ-5D	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
EQ VAS (0-100)	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Napięcie mięśni, AS albo MAS, 6 tyg. po drugiej turze podania				
Zginacze nadgarstka, poprawa o min. 1	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Napięcie mięśni, AS albo MAS, 12 tyg. po drugiej turze podania				
Zginacze nadgarstka, poprawa o min. 1	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego

Punkty końcowe - Botox®	Uwzględniono w porównaniu pośrednim			
	[REDACTED]		[REDACTED]	
	Tak/nie	Uzasadnienie jeśli nie	Tak/nie	Uzasadnienie jeśli nie
Zginacze nadgarstka	Nie	Brak punktu końcowego	Nie	Brak punktu końcowego
Bezpieczeństwo terapii, 12-16-tyg. obserwacja				
ZN ogółem	Tak	-	Tak	-
ZN związane z leczeniem	Nie	Nie raportowano	Tak	-
Poważne ZN	Nie	Nie raportowano	Nie	Nie raportowano
Brak koordynacji	Nie	Nie raportowano	Nie	Nie raportowano
Infekcje	Tak	-	Nie	Nie raportowano
Siniak/stłuczenie	Nie	Nie raportowano	Tak	-
Ból ramienia	Tak	-	Nie	Nie raportowano
Ból	Nie	Nie raportowano	Nie	Nie raportowano
Upośledzenie odczuwania bodźców	Nie	Nie raportowano	Nie	Nie raportowano
Oslabienie mięśni	Nie	Nie raportowano	Nie	Nie raportowano
Ból głowy	Nie	Nie raportowano	Tak	-

5.3.1 Skuteczność terapii

██████████ Botox® ██████████

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność preparatów Botox® ██████████ w zakresie redukcji napięcia mięśnia dwugłowego wg AS/MAS zarówno po 4-6-tyg., jak i 12-16-tyg. obserwacji – patrz tabela poniżej. Brak odpowiedniej prezentacji danych (niemożliwość uzyskania średniej i odchylenia standardowego) uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie pozostałych punktów końcowych dostępnych w badaniach oceniających terapię preparatem Botox® – patrz tabela powyżej.

Wyniki porównania pośredniego wskazują niższą skuteczność preparatu Botox® w porównaniu ██████████ w ocenie poprawy zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM w 4-6-tyg. obserwacji. Należy jednak podkreślić, że wyniki dotyczące zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM dla preparatu Botox® pochodzą z jednego badania (Wolf 2012), w którym obserwacja objęła stosunkowo mało liczną grupę pacjentów (w sumie 25 pacjentów w grupie badanej i kontrolnej) i w którym obserwowano znacząco fluktuacje wyników oceny zakresu ruchu aktywnego nadgarstka AROM w kolejnych pomiarach (np. w 8 tygodniu wyniki były całkowicie różne od tych obserwowanych w 4 tygodniu).

Tabela 114. Porównanie pośrednie skuteczności terapii preparatem Botox® ze skutecznością terapii ██████████

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

5.3.1.2 Botox® ██████████

Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na niejednorodność stosowanych skal i sposobów pomiaru/przedstawienia danych – patrz tabela 111.

5.3.2 Bezpieczeństwo terapii

██████████ Botox® ██████████

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa preparatu Botox® ██████████ - patrz tabela poniżej.

Tabela 115. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii preparatem Botox® z bezpieczeństwem terapii ██████████

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

5.3.2.2 Botox® ██████████

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa preparatu Botox® ██████████

Tabela 116. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii preparatem Botox® z bezpieczeństwem terapii ██████████

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

6 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

6.1 Europejska Agencja ds. Leków (EMA)

Brak doniesień o działaniach niepożądanych po podaniu preparatu Botox®.

6.2 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)

Informacje pochodzące z systemu służącego do raportowania zdarzeń niepożądanych (Adverse Event Reporting System, AERS) i obejmują przypadki botulizmu zarejestrowane po podaniu preparatu Botox® (w dawce od 100 do 700 j.) albo Myobloc®:

Źródło: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070366.htm> (ostatni dostęp: 26 09 2013)

- trudności z utrzymaniem głowy w prawidłowej pozycji, trudności z przełykaniem, opadanie powiek, zaburzenia systemowe w miejscach oddalonych od miejsca podania preparatu, takie jak osłabienie czy drętwienie kończyn dolnych oraz poważne zaburzenia, w tym hospitalizacje (bez konieczności wspomaganie oddychania czy intubacji); brak przypadków zgonu.

Dane pochodzące z raportu FDA dotyczącego bezpieczeństwa toksyny botulinowej (preparat Botox® i Myobloc®) opartego na informacjach od producentów oraz informacjach zgromadzonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Następujące zdarzenia zostały opisane po podaniu toksyny botulinowej we wskazaniach zgodnych z rejestracją FDA; należy podkreślić, iż wśród wskazań nie ma terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej czy dłoni:

Źródło: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm143819.htm> (ostatni dostęp: 26 09 2013)

- większość zdarzeń zarejestrowanych wśród dorosłych dotyczy rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej poza miejsce podania, co w niektórych przypadkach prowadziło do hospitalizacji, w tym do ciężkich zdarzeń wymagających umieszczenia zgłębnika żołądkowego czy zastosowania wentylacji mechanicznej; mimo że zarejestrowano przypadki zgonów wśród chorych, którzy otrzymali toksynę botulinową, nie jest możliwe powiązanie tych zdarzeń z podaniem toksyny botulinowej, ze względu na to, że chorzy ci cierpieli również na różnego rodzaju powikłania chorób współistniejących.

Zalecenia skierowane do lekarzy przypisujących i podających preparaty toksyny botulinowej A i B (należy podkreślić, że na dzień podania komunikatu żaden z preparatów toksyny botulinowej nie był zarejestrowany we wskazaniu: leczenie poudarowej spastyczności kończyny górnej czy dłoni):

Źródło: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm149574.htm> (ostatni dostęp: 26 09 2013)

- każdy z produktów toksyny botulinowej typu A lub B posiada inny, indywidualny sposób dawkowania, co oznacza, że dawki są nierównoważne, mimo że wyrażone w takich samych jednostkach;
- należy poinformować zarówno chorego, jak i jego opiekuna o potencjalnych reakcjach, jakie mogą wystąpić po podaniu toksyny botulinowej, tj.: niespodziewana utrata siły albo osłabienie mięśni, chrypa albo trudności z mówieniem, trudności z wyraźnym wypowiedaniem wyrazów, nietrzymanie moczu, trudności z oddychaniem, zaburzenia połykania, zaburzenia widzenia (podwójny lub niewyraźny obraz), opadanie powiek;
- powyższe zdarzenia raportowano w czasie od kilku godzin do kilku tygodni od podania toksyny botulinowej;
- należy pouczyć chorego, że w przypadku zauważenia jakiegokolwiek z powyższych zdarzeń powinien jak najszybciej zgłosić się do lekarza.

Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne:

Źródło: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174949.htm> (ostatni dostęp: 26 09 2013)

- toksyna botulinowa może rozprzestrzenić się poza miejsce podania i prowadzić do powstania objawów charakterystycznych dla botulizmu; zdarzenia, takie jak niespodziewana utrata siły albo osłabienie mięśni, chrypa, problemy z mówieniem bądź wyraźnym wypowiedaniem słów, nietrzymanie moczu, trudności z oddychaniem, połykaniem, zaburzenia wzroku (podwójny albo rozmyty obraz), opadanie powiek mogą wystąpić po podaniu preparatu;
- zaburzenia połykania i oddychania mogą zagrażać życiu; są doniesienia o zgonach spowodowanych rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej poza miejsce podania;
- najbardziej zagrożone wystąpieniem powyższych symptomów są dzieci leczone z powodu spastyczności, ale mogą one również wystąpić u osób dorosłych;
- poważne symptomy występowały po podaniu dawek porównywalnych z tymi, jakie stosuje się w terapii dystonii szyjnej, a także niższych dawek;
- poważne zdarzenia nie występowały w przypadku zastosowania preparatów Botox® w terapii kurczu powiek, zezą czy korektach dermatologicznych w zarejestrowanych dawkach;

- nazwy preparatów toksyny botulinowej różnią się między sobą, ze względu na fakt nierównoważności ich dawek;
- poszczególne preparaty toksyny botulinowej nie mogą być stosowane zamiennie;
- każdy z dostępnych preparatów toksyny botulinowej posiada informacje nt. bezpieczeństwa stosowania i należy pouczyć o konieczności zapoznania się z nimi zarówno chorego, jak i jego opiekuna/rodzinę;
- jednostki danego preparatu toksyny botulinowej nie mogą być przeliczane na jednostki innego preparatu – dawki kliniczne są nieporównywalne pomiędzy poszczególnymi preparatami.

6.3 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Komunikaty wydane od 2007 r.:

[Źródło: http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/96/original/Biuletyn_2009_02_MND.pdf?1282749746 (ostatni dostęp: 26 09 2013)]:

„Firma Allergan wystosowała do kanadyjskich lekarzy komunikat na temat potencjalnych powikłań, jakie mogą towarzyszyć podaniu w iniekcji toksyny botulinowej A. Monografia produktu Botox zawiera opis potencjalnych objawów niepożądanych związanych z leczeniem. Część z nich może prowadzić do zgonu chorego. Opisano m.in. trudności w połykaniu, osłabienie mięśni, zachłystowe zapalenie płuc, zaburzenia oddychania, zaburzenia mowy. Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni zalecić pacjentom i ich opiekunom niezwłoczne zwrócenie się o pomoc do lekarza, gdy pojawią się trudności w połykaniu, oddychaniu lub mówieniu. Preparaty Botox i Botox Cosmetic należy podawać tylko w zalecanych dawkach i z rekomendowaną częstością. Powinni je podawać lekarze o odpowiednich kwalifikacjach. Z wyjątkową ostrożnością należy odnosić się do pacjentów z już istniejącymi chorobami neurologicznymi, trudnościami w połykaniu.

Na podstawie: Reactions z 24 stycznia 2009, No 1236, 2”

[Źródło: http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/92/original/Biuletyn_2008_02_MND.pdf?1282749654 (ostatni dostęp: 26 09 2013)]:

„Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) ogłosiła doniesienie o ocenie bezpieczeństwa stosowania toksyn botulinowych. Można zaobserwować związek między lekiem a pojawiającymi się zaburzeniami oddechowymi i przypadkami śmierci pacjentów. Działania niepożądane wystąpiły głównie u dzieci z porażeniem mózgowym typu spastycznego, w większości poniżej 12 r.ż. Toksyny botulinowe są zarejestrowane w USA powyżej tego przedziału wiekowego. FDA zwraca uwagę na fakt, że działania niepożądane mogą pojawić się zarówno w ciągu pierwszej doby, jak i dopiero po kilku

tygodniach od zastosowania produktu. Agencja zaleca poinformowanie pacjentów o możliwości wystąpienia objawów, takich jak: trudności z przełykaniem, mówieniem, zmniejszona siła mięśniowa oraz problemy z oddychaniem, które niezwłocznie należy skonsultować z lekarzem. Doniesienie podkreśla, że przypadki śmiertelne miały miejsce jedynie wśród dzieci, natomiast nie odnotowano zgonów wśród dorosłych. W trakcie oceny jest związek między dawkowaniem a występowaniem działań niepożądanych.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 2, 2008 r.”

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w terapii dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z piśmiennictwa zamieszczonego w odnalezionych doniesieniach. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria, tj. kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo zastosowania preparatu Botox® u dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej (dłoni, nadgarstka, stawu łokciowego) w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashworth – MAS ≥ 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej. Analizowaną populację ograniczono zgodnie z zapisami projektu programu lekowego do chorych, u których udar wystąpił co najmniej 3 miesiące przed zastosowaniem terapii. Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Botox® oceniano na tle standardowego postępowania klinicznego, jakim jest rehabilitacja i/lub farmakoterapia doustnymi lekami zmniejszającymi napięcie mięśni (standardowe postępowanie różniło się pomiędzy poszczególnymi badaniami) oraz porównano (pośrednio ze względu na brak bezpośrednich dowodów klinicznych) z innymi preparatami toksyny botulinowej A zarejestrowanymi w leczeniu spastyczności kończyny górnej [REDACTED]. Ryzyko błędu systematycznego badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz zgodnie z kryteriami Cochrane. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.3. Porównanie pośrednie z innymi preparatami toksyny botulinowej A przeprowadzono przy użyciu metody Bucher.

Do dnia 7 sierpnia 2013 roku, w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono do analizy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano również 7 prac mających charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa.

Wszystkie zidentyfikowane badania oceniające preparat Botox® cechowało niskie (4 punkty w skali Jadad – 5 badań) albo umiarkowane (3 punkty w skali Jadad – 2 badania) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku [REDACTED] cztery zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 4 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Jedyne dostępne badanie oceniające preparat [REDACTED] cechowało niskie (5 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

[REDACTED]

Tabela 117. Zestawienie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Botox vs BSC.

Punkt końcowy	WMD/RR* (95% CI)	Wartość p
Ocena w 4-6 tyg.		
Spastyczność zginaczy nadgarstka (AS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy nadgarstka (MAS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy nadgarstka (MAS/AS)	██████████	██████
Spastyczność m. dwugłowego (AS)	██████████	██████
Spastyczność m. dwugłowego (MAS)	██████████	██████
Spastyczność m. dwugłowego (MAS/AS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy palców (AS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy palców (MAS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy palców (MAS/AS)	██████████	██████
Spastyczność zginacza kciuka (AS)	██████████	██████
Spastyczność zginacza i przywodziciela kciuka (MAS)	██████████	██████
Spastyczność zginacza i przywodziciela kciuka (MAS/AS)	██████████	██████
Zakres ruchu aktywnego (AROM) – nadgarstek	██████████	██████
Stopień niesprawności (DAS)	██████████	██████
Odsetek pacjentów z redukcją o ≥ 1 w ocenie DAS*	██████████	██████
Całociowa ocena skuteczności terapii przez chorego/opiekuna (GAS)	██████████	██████
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 2 w całociowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg chorego/opiekuna*	██████████	██████
Całociowa ocena skuteczności terapii przez lekarza (GAS)	██████████	██████
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 2 w całociowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg lekarza*	██████████	██████
Całociowa ocena skuteczności klinicznej wg chorego (CGI, NRS 0-10)	██████████	██████
Całociowa ocena skuteczności klinicznej wg lekarza, (CGI, NRS 0-10)	██████████	██████
Stroke Impact Scale (SIS) - ręka	██████████	██████
Stroke Impact Scale (SIS) - emocje	██████████	██████
SF-36, funkcjonowanie społeczne	██████████	██████
██████████		
Spastyczność zginaczy nadgarstka (AS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy nadgarstka (MAS)	██████████	██████
Spastyczność zginaczy nadgarstka (MAS/AS)	██████████	██████

Punkt końcowy	WMD/RR* (95% CI)	Wartość p
Spastyczność m. dwugłowego (AS)	██████████	████
Spastyczność m. dwugłowego (MAS)	██████████	████
Spastyczność m. dwugłowego (MAS/AS)	██████████	████
Spastyczność zginaczy palców (AS)	██████████	████
Spastyczność zginaczy palców (MAS)	██████████	████
Spastyczność zginaczy palców (MAS/AS)	██████████	████
Spastyczność zginacza kciuka (AS)	██████████	████
Spastyczność zginacza i przywodziciela kciuka (MAS)	██████████	████
Spastyczność zginacza i przywodziciela kciuka (MAS/AS)	██████████	████
Zakres ruchu aktywnego (AROM) – nadgarstek	██████████	████
Kwestionariusz oceny funkcji motorycznej (Motor Activity Log, MAL) – ilość ruchów	██████████	████
Stopień niesprawności (DAS)	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności terapii przez chorego/opiekuna (GAS)	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności terapii przez lekarza (GAS)	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg chorego (CGI, NRS 0-10)	██████████	████
Całościowa ocena skuteczności klinicznej wg lekarza, (CGI, NRS 0-10)	██████████	████
MOS-36, ogólny stan zdrowia	██████████	████
MOS-36, zdrowie psychiczne	██████████	████
██		
Odsetek pacjentów z redukcją o ≥ 1 napięcia mięśni zginaczy nadgarstka, MAS – 6. tydzień po 2. podaniu*	██████████	████
Odsetek pacjentów z redukcją o ≥ 1 napięcia mięśni zginaczy nadgarstka, MAS – 12. tydzień po 2. podaniu*	██████████	████
██		
Zdarzenia niepożądane ogółem*	██████████	████
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem*	██████████	████
Poważne zdarzenia niepożądane	██████████	████

Porównanie pośrednie preparatu Botox® z ██████████ w zakresie skuteczności było ograniczone do 3 punktów końcowych. Porównanie to wykazało porównywalną skuteczność preparatów Botox ██████████ w odniesieniu do redukcji napięcia mięśnia dwugłowego zarówno w ocenie wykonanej po 4-6 tyg. od podania, jak i w ocenie wykonanej po 12-16 tyg. od podania. Wyniki wykazały niższą skuteczność

preparatu Botox® w ocenie poprawy zasięgu ruchu aktywnego zginacza nadgarstków wykonanej po 4-6 tyg. od podania, nie mniej interpretacja tego wyniku powinna być ostrożna ze względu na słabą jakość danych oraz znaczne fluktuacje obserwowanego wyniku w jedynym badaniu klinicznym, w którym oceniano ten punkt końcowy dla preparatu Botox®. W zakresie bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego wskazały zbliżony profil bezpieczeństwa preparatu Botox [REDACTED]

Porównanie pośrednie preparatu Botox [REDACTED] [REDACTED] nie było możliwe ze względu na znaczną heterogeniczność w zakresie ocenianych punktów końcowych. W analizie bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego wykazały zbliżony profil bezpieczeństwa preparatu Botox [REDACTED]

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Do zidentyfikowanych ograniczeń niniejszego opracowania należą:

- mała liczebność badanych grup, co wydaje się nieproporcjonalne w zestawieniu z epidemiologią spastyczności kończyny górnej w przebiegu udarów w Polsce i na świecie;
- sposób prezentacji części wyników uniemożliwiający ich analizę (np. dane przedstawione jedynie na wykresie, brak odpowiednich miar statystycznych, przedstawienie wyników tylko, gdy różnice pomiędzy porównywanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną);
- heterogeniczność ocenianych punktów końcowych, związana poniekąd ze stosunkowo dużą liczbą dostępnych skal, służących ocenie efektu terapeutycznego u chorych ze spastycznością;
- zróżnicowane dawkowanie preparatów Botox®;
- dowolność w odniesieniu do standardowej opieki, tj. w poszczególnych badaniach chorzy mogli kontynuować bądź nie dotychczasową farmakoterapię i/lub rehabilitację albo program terapeutyczny był narzucony przez protokół badania, co również w pewnym stopniu wpływa na zróżnicowanie populacji pomiędzy badaniami;
- [REDACTED] brak bezpośredniego porównania z preparatami [REDACTED]
- znaczna zmienność wyników pomiędzy oceną wykonaną w 4-6 tyg. a 12-16 tyg. od podania, co znacząco ogranicza wnioskowanie na temat skuteczności terapii, szczególnie w zakresie porównania pośredniego;
- brak możliwości przeprowadzenia szerszego porównania pośredniego z [REDACTED] głównie ze względu na heterogeniczność porównywanych punktów końcowych (skal ocen);

- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z preparatem ██████████ ze względu na różnorodność ocenianych punktów końcowych (skal ocen).

7.3 Siła dowodów

Siłę dowodów w zakresie oceny skuteczności terapii preparatem Botox® w porównaniu do samej opieki standardowej oceniono jako niską, na co wpływa przede wszystkim niewielka liczebność populacji badanej w poszczególnych próbach klinicznych oraz znaczna heterogenność ocenianych punktów końcowych, co uniemożliwia agregację wyników. Wydaje się, że siła wnioskowania w zakresie mięśni zginaczy palców i nadgarstka oraz zginacza i przywodziciela kciuka, jest wyższa w stosunku do siły dowodów dotyczących mięśnia dwugłowego. Podobnie w zakresie ocenianych punktów końcowych wydaje się, że siła wnioskowania w zakresie oceny napięcia mięśni (skala AS i MAS), oceny ogólnego funkcjonowania (skala DAS) oraz subiektywnej oceny skuteczności terapii przez chorego/opiekuna lub lekarza (skale GAS, CGI) jest wyższa w stosunku do oceny wpływu terapii na zakres ruchów (skala ROM) i jakość życia pacjentów. Siłę dowodów w zakresie oceny bezpieczeństwa leczenia, szczególnie w zakresie ogólnej częstości występowania działań niepożądanych, częstości występowania poważnych działań niepożądanych oraz częstości występowania działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem wydaje się umiarkowana. Podsumowanie oceny siły dowodów zestawiono zgodnie z GRADE w aneksie 10.

Ze względu na brak możliwości porównania bezpośredniego oraz pośredniego, siłę dowodów w zakresie oceny skuteczności terapii preparatem Botox® w porównaniu do ██████████ oceniono na bardzo niską. W zakresie oceny bezpieczeństwa terapii obu preparatami, siłę dowodów oceniono na niską co wynika z niewielkiej liczebności badanej populacji oraz braku bezpośredniego porównania obu preparatów.

Ze względu na brak możliwości porównania bezpośredniego oraz bardzo ograniczone porównanie pośrednie, siłę dowodów w zakresie oceny skuteczności terapii preparatem Botox® w porównaniu do ██████████ oceniono na bardzo niską. W zakresie oceny bezpieczeństwa terapii obu preparatami, siłę dowodów oceniono na niską co wynika z niewielkiej liczebności badanej populacji oraz braku bezpośredniego porównania obu preparatów.

8 Podsumowanie i wnioski

Terapia toksyną botulinową A jest uznaną i zalecaną w wielu wytycznych klinicznych terapią wspomagającą rehabilitację poudarowej spastyczności kończyny górnej. Przeprowadzona ocena skuteczności preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w terapii dorosłych chorych z poudarową spastycznością kończyny górnej wykazała, że w porównaniu z samą standardową opieką definiowaną jako rehabilitacja i fizykoterapia z lub bez towarzyszącego leczenia lekami doustnymi zmniejszającymi napięcie mięśni, terapia preparatem Botox® poprawia wyniki leczenia w zakresie zmniejszenia spastyczności leczonej kończyny, poprawy funkcjonowania chorego oraz ogólnej oceny skuteczności terapii. W chwili obecnej brakuje wystarczających dowodów klinicznych pozwalających na ocenę wpływu terapii preparatem Botox® na jakość życia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej. Ocena bezpieczeństwa leczenia wskazuje, że terapia preparatem Botox® jest bezpieczna, a częstość działań niepożądanych jest porównywalna do tego obserwowanego dla placebo. W chwili obecnej, mając na uwadze wytyczne kliniczne, zarejestrowane wskazania oraz rekomendacje AOTM i innych agencji oceny technologii medycznych, jedyną alternatywą dla terapii preparatem Botox® są inne preparaty zawierające toksynę botulinową A tj. [REDACTED]. Pierwszy z tych preparatów ma pozytywną rekomendację AOTM w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. W niniejszym opracowaniu próbowano przeprowadzić analizę porównawczą terapii preparatem Botox® i [REDACTED]. Brak badań bezpośrednio porównujących te preparaty oraz bardzo ograniczone porównanie pośrednie uniemożliwiają wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem Botox® na tle [REDACTED]. Wydaje się, że skuteczność i bezpieczeństwo tych terapii jest porównywalne, przy czym należy podkreślić, że jakość dowodów dla preparatów Botox® [REDACTED] wydaje się w chwili obecnej porównywalna i nieznacznie wyższa od dowodów [REDACTED].

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 118. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data ostatniego przeszukiwania: 7 sierpnia 2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Botulinum Toxins, Type A"[Mesh]	5399
#2	"Botulinum Toxins, Type A"[tw]	5399
#3	"Botulinum Neurotoxin A"[tw]	303
#4	"Clostridium botulinum A Toxin"[tw]	1
#5	"Clostridium Botulinum Toxin Type A"[tw]	9
#6	"Botulinum A Toxin"[tw]	413
#7	"Botulinum Toxin Type A"[tw]	1863
#8	"Oculinum"[tw]	31
#9	█ [All Fields]	446
#10	botox[All Fields]	1558
#11	█ [All Fields]	130
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	6566
#13	"Muscle Spasticity"[Mesh]	6396
#14	"Muscle Spasticity"[tw]	6504
#15	#13 or #14	6504
#16	"Stroke"[Mesh]	77205
#17	"Stroke"[tw]	167333
#18	"poststroke"[tw]	2531
#19	"post stroke"[tw]	3457
#20	#16 or #17 or #18 or #19	185238
#21	#12 and #15 and #20	146
#22	randomized controlled trial [pt]	348463
#23	controlled clinical trial [pt]	85919
#24	randomized [tiab]	293721
#25	placebo [tiab]	150561
#26	drug therapy [sh]	1609114
#27	randomly [tiab]	200081
#28	trial [tiab]	336576
#29	groups [tiab]	1304502
#30	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	3204511
#31	animals [mh] NOT humans [mh]	3805605
#32	#30 not #31	2749420
#33	#21 and #32	133

Tabela 119. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 7 sierpnia 2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins, Type A] explode all trees	600
#2	Botulinum Toxins, Type A	912
#3	█	147
#4	Botox	277
#5	█	24
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	987
#7	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees	448
#8	Muscle Spasticity	756

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#9	#7 or #8	756
#10	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	4488
#11	stroke	28550
#12	poststroke	480
#13	"post stroke"	993
#14	#10 or #11 or #12 or #13	28775
#15	#6 and #9 and #14	82 (48 RCT)

Tabela 120. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 7 sierpnia 2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'botulinum a toxin'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	9163
#2	'[REDACTED]'/exp/mj AND [humans]/lim AND [embase]/lim	5018
#3	'botox'/exp/mj AND [humans]/lim AND [embase]/lim	5018
#4	'[REDACTED]'/exp/mj AND [humans]/lim AND [embase]/lim	5018
#5	'muscle spasticity'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	9713
#6	poststroke AND [humans]/lim AND [embase]/lim	2342
#7	'stroke'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	129 727
#8	'post stroke' AND [humans]/lim AND [embase]/lim	3780
#9	#1 OR #2 OR #3 OR 4	9163
#10	#6 OR #7 OR #8	130 480
#11	#5 AND #9 AND #10	300

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono spis prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i piśmiennictwa odnalezionych doniesień.

Opracowania pierwotne (RCT)

[Redacted text block containing a list of primary studies (RCTs) for the systematic review. The text is completely obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

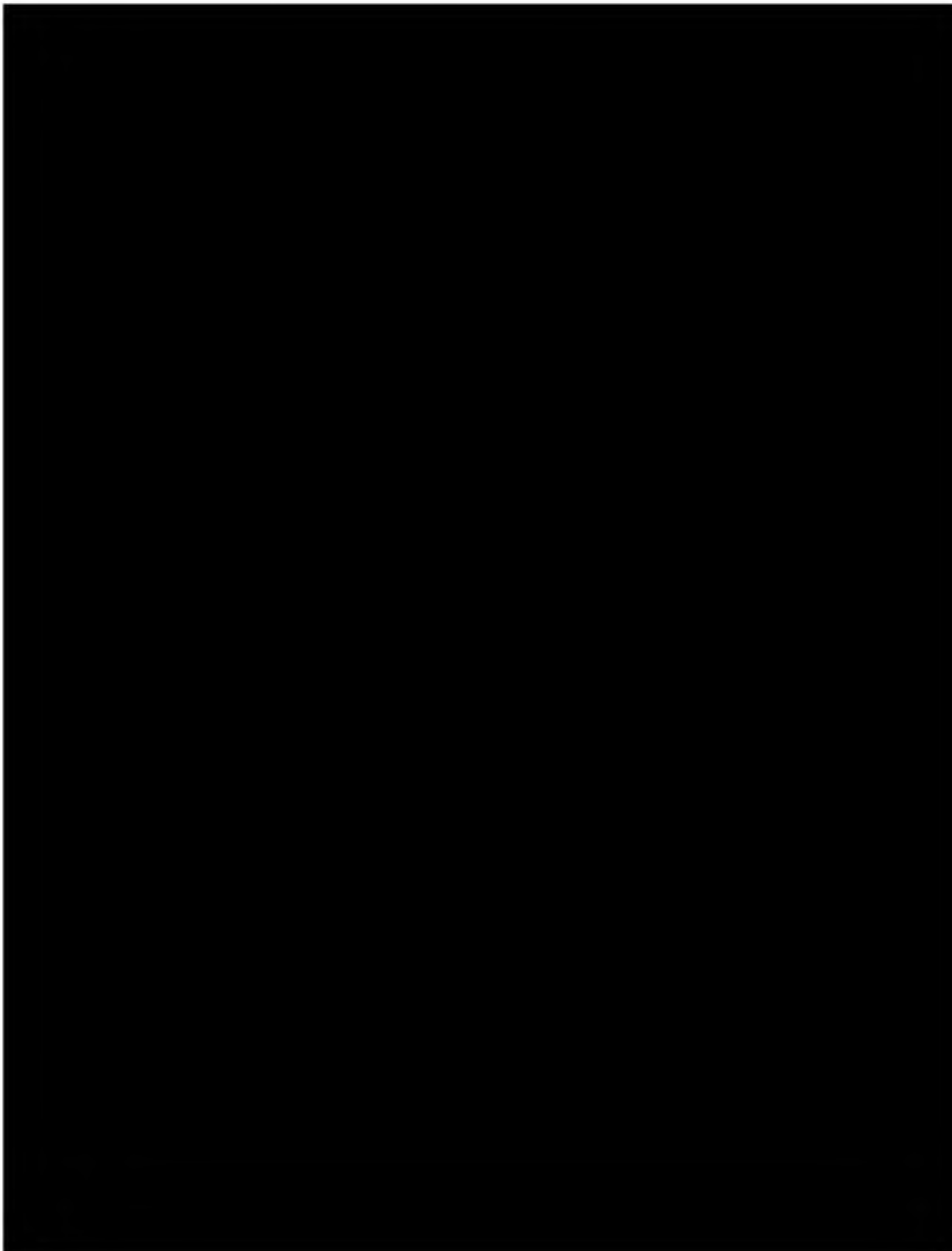
[REDACTED]

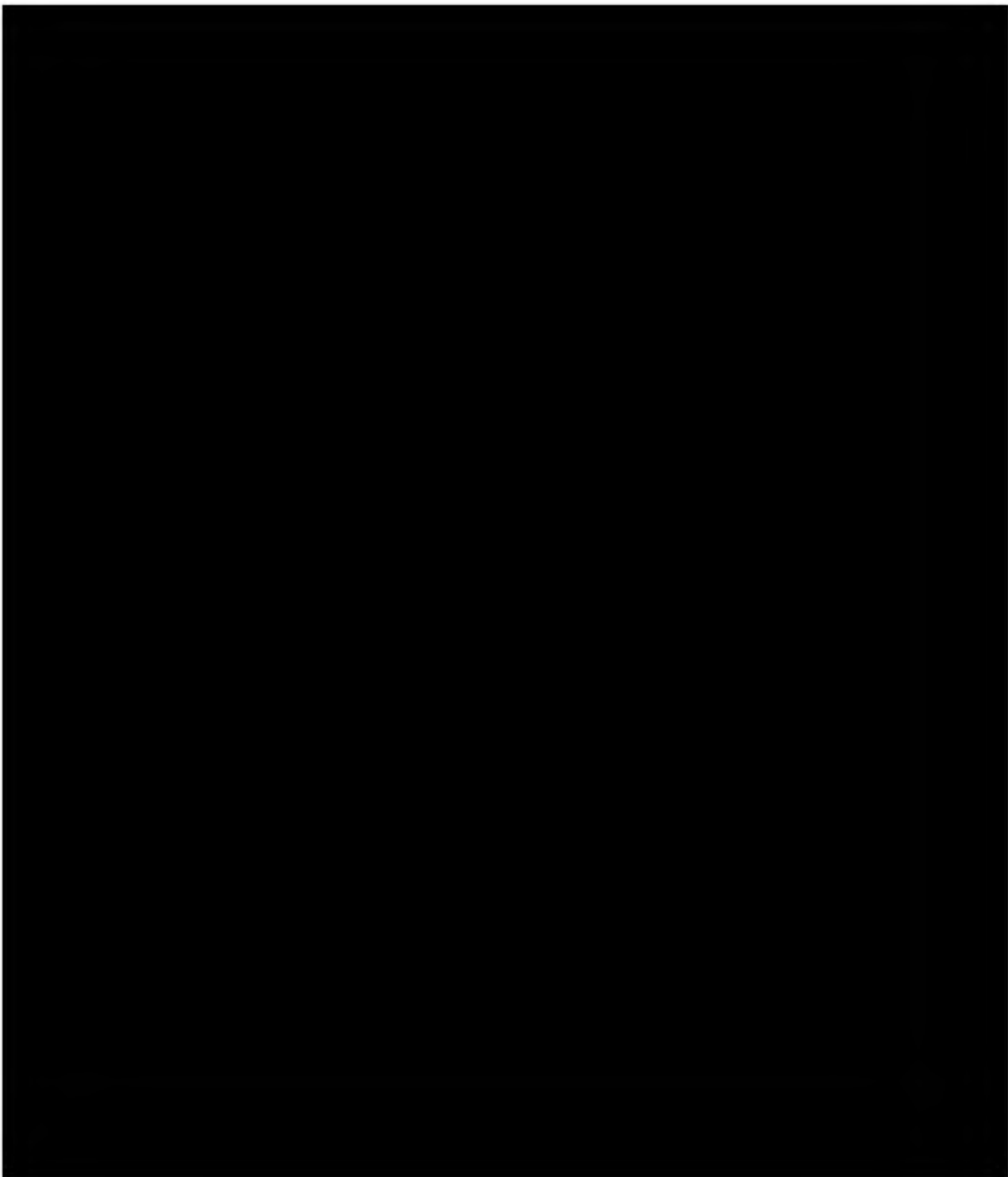
Opracowania wtórne

[REDACTED]

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

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania





Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

BOTOX®

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

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

[REDACTED]

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

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

* lata [średnia (zakres)]
 ** mediana (przedział międzykwartylowy)
 *** dni [mediana (przedział międzykwartylowy)]
 **** lata

Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – analiza efektywności klinicznej

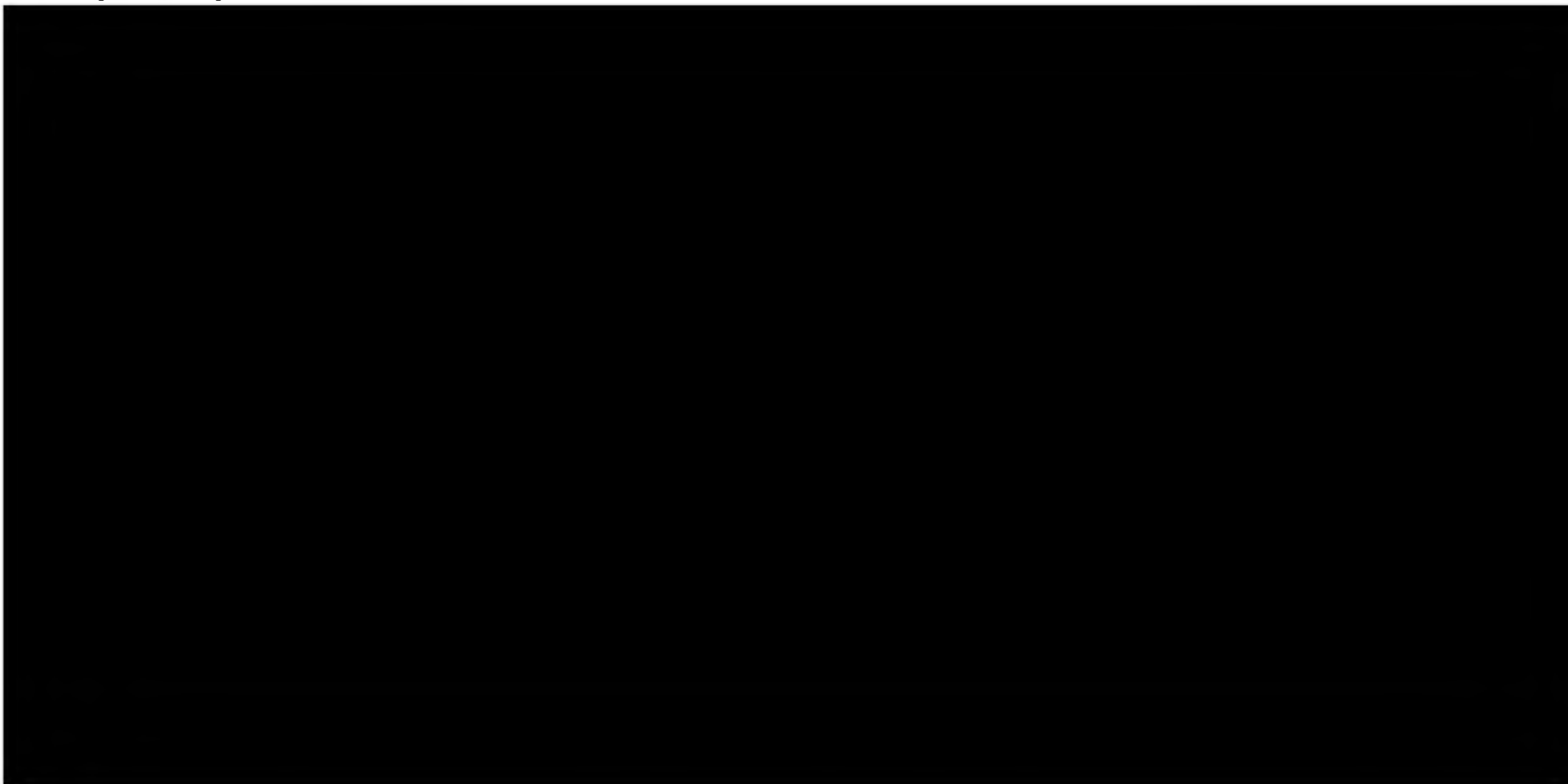
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

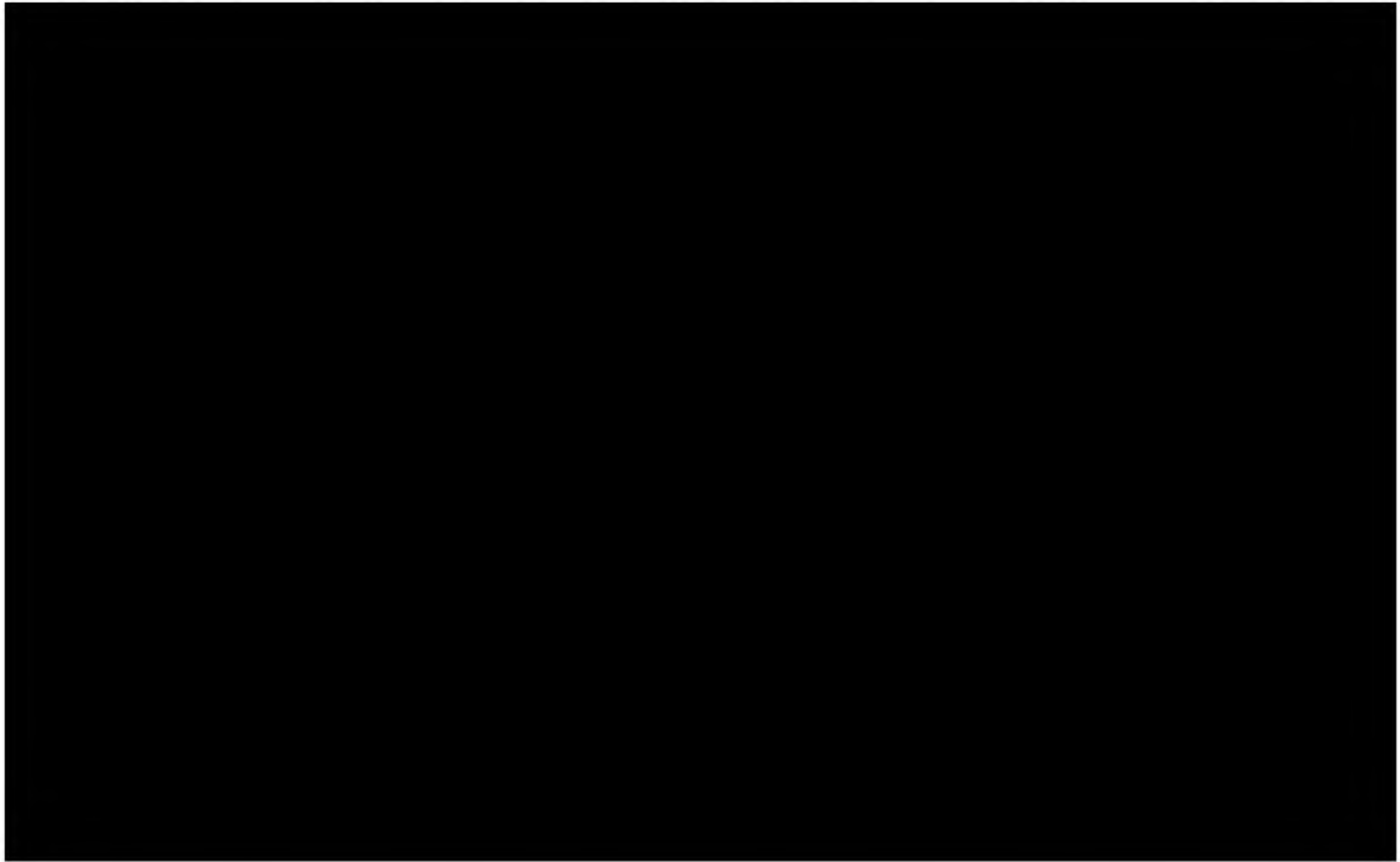
Legenda:

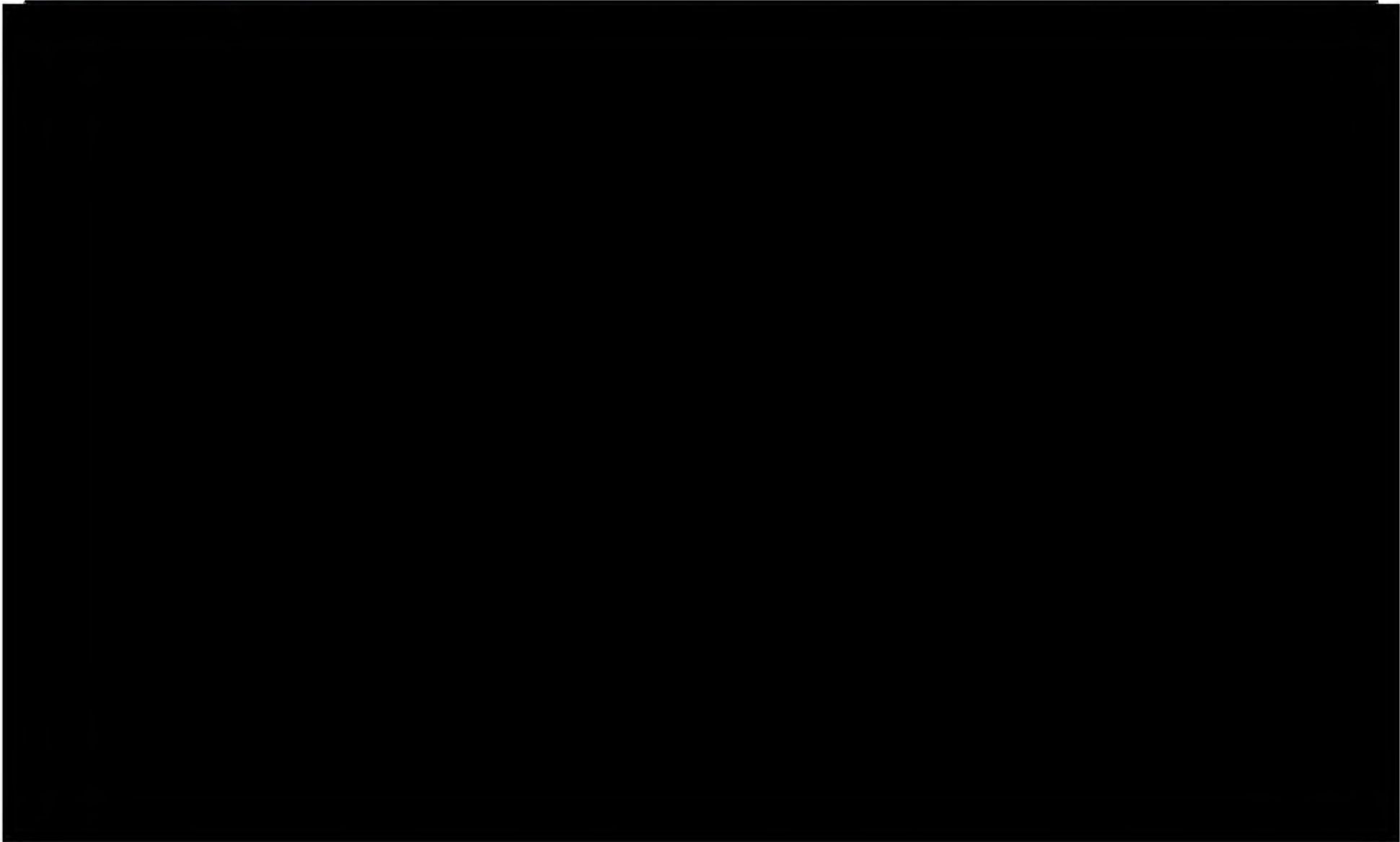
- Ogólna jakość*
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

* Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

**Aneks 10. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności preparatu Botox®
(GRADE)**









Aneks 11. Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
Krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
Wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
Niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
Wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
Umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
Niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
Bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
Wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
Modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
Modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
Modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny

Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej – analiza efektywności klinicznej

Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
Modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
Modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, $RR \gg 1$ lub $RR \ll 1$	Zwiększa efekt, $RR \sim 1$
Modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
Modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

Spis tabel

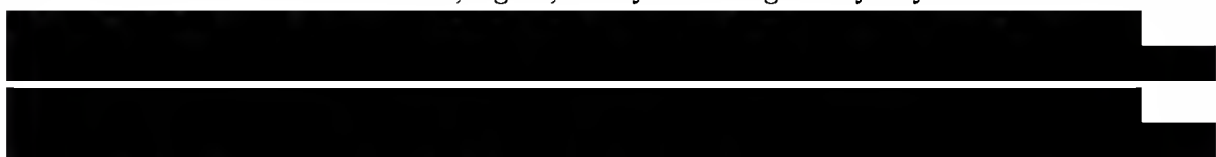
Tabela 1. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.....	23
Tabela 2. Rozpowszechnienie udarów mózgu w Polsce – dane WHO.....	24
Tabela 3. Śmiertelność spowodowana udarami mózgu – dane rejestrowe.....	25
Tabela 4. Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu – szczegółowe dane.....	25
Tabela 5. Hospitalizacje z powodu udaru mózgu zakończone zgonami – statystyki JGP z 2012 roku.....	26
Tabela 6. Częstość występowania spastyczności kończyny górnej po udarze.....	27
Tabela 7. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia ≥ 2 pkt. w skali MAS.....	27
Tabela 8. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia poudarowej spastyczności – wytyczne ogólne.....	40
Tabela 9. Schemat leczenia spastyczności.....	44
Tabela 10. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia poudarowej spastyczności – wytyczne dot. toksyny botulinowej A.....	47
Tabela 11. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).....	49
Tabela 12. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.....	52
	
Tabela 15. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD.....	94
Tabela 16. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśni zginaczy nadgarstka, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydz. obserwacji.....	95
Tabela 17. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśnia dwugłowego, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydz. obserwacji.....	96
Tabela 18. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśni zginaczy palców, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydz. obserwacji.....	98
Tabela 19. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśnia zginacza oraz mięśnia przywodziciela kciuka, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 4.-6. tydz. obserwacji.....	99
Tabela 20. Botox® – średnia zmiana w ocenie zakresu ruchu aktywnego (AROM) nadgarstka – 4.-6. tydz. obserwacji.....	100
Tabela 21. Botox® – średnia zmiana w ocenie stopnia niesprawności (DAS) – 4.-6. tydz. obserwacji.....	100
Tabela 22. Botox® – odsetek pacjentów z redukcją o ≥ 1 w ocenie stopnia niesprawności – 6. tydzień obserwacji.....	101
Tabela 23. Botox® – ocena wg wskaźnika Barthel (BI) – 1-miesięczna obserwacja.....	101
Tabela 24. Botox® – średnia zmiana w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg chorego/opiekuna – 4.-6. tydz. obserwacji.....	102
Tabela 25. Botox® – odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 2 w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg chorego/opiekuna – 6. tydzień obserwacji.....	103

Tabela 26. Botox® – średnia zmiana w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg lekarza – 4.-6. tydz. obserwacji.	103
Tabela 27. Botox® – odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 2 w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg lekarza – 6. tydzień obserwacji.	104
Tabela 28. Botox® – średnia zmiana całościowej oceny skuteczności klinicznej (CGI) wg chorego – 4.-6. tydz. obserwacji.	104
Tabela 29. Botox® – średnia zmiana całościowej oceny skuteczności klinicznej (CGI) wg lekarza – 4.-6. tydz. obserwacji.	105
Tabela 30. Botox® – jakość życia po przebytych udarze wg SIS – 4.-7. tydz. obserwacji.	105
Tabela 31. Botox® – jakość życia wg SF-36, funkcjonowanie społeczne – 6. tydz. obserwacji.	106
Tabela 32. Botox® – EQ-5D – 1-miesięczna obserwacja.	106
Tabela 33. Botox® – EQ VAS (0-100) – 1-miesięczna obserwacja.	106
Tabela 34. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśni zginaczy nadgarstka, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 12.-16. tydz. obserwacji.	107
Tabela 35. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśnia dwugłowego, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 12.-16. tydz. obserwacji.	108
Tabela 36. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśni zginaczy palców, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 12.-16. tydz. obserwacji.	109
Tabela 37. Botox® – średnia zmiana napięcia mięśnia zginacza oraz mięśnia przywodziciela kciuka, skala Ashworth albo zmodyfikowana skala Ashworth – 12.-16. tydz. obserwacji.	110
Tabela 38. Botox® – średnia zmiana w ocenie zakresu ruchu aktywnego (AROM) nadgarstka – 12.-16. tydz. obserwacji.	111
Tabela 39. Botox® – średnia zmiana w ocenie funkcji motorycznej wg MAL – 12.-16. tydz. obserwacji.	112
Tabela 40. Botox® – średnia zmiana w ocenie stopnia niesprawności (DAS) – 12.-16. tydz. obserwacji.	113
Tabela 41. Botox® – ocena wg wskaźnika Barthel (BI) – 3-miesięczna obserwacja.	113
Tabela 42. Botox® – średnia zmiana w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg chorego/opiekuna – 12.-16. tydz. obserwacji.	114
Tabela 43. Botox® – średnia zmiana w całościowej ocenie skuteczności terapii (GAS) wg lekarza – 12.-16. tydz. obserwacji.	115
Tabela 44. Botox® – średnia zmiana całościowej oceny skuteczności klinicznej (CGI) wg chorego – 12.-16. tydz. obserwacji.	115
Tabela 45. Botox® – średnia zmiana całościowej oceny skuteczności klinicznej (CGI) wg lekarza – 12.-16. tydz. obserwacji.	116
Tabela 46. Botox® – jakość życia po przebytych udarze wg SIS – 15. tydz. obserwacji (badanie Wolf 2012).	117
Tabela 47. Botox® – jakość życia po przebytych udarze wg MOS-36 – 12.-16. tydz. Obserwacji (badanie Meythaler 2012).	117
Tabela 48. Botox® – EQ-5D – 3-miesięczna obserwacja (badanie Jahangir 2007).	117
Tabela 49. Botox® – EQ VAS (0-100) – 3-miesięczna obserwacja (badanie Jahangir 2007).	117
Tabela 50. Botox® – odsetek pacjentów z redukcją napięcia mięśni zginaczy nadgarstka o ≥ 1 , zmodyfikowana skala Ashworth – 6. tydzień po 2. podaniu (18-tygodniowa obserwacja).	118

[Redacted content]

Tabela 94. Botox® - wszystkie zdarzenia niepożądane – 12-16-tyg. obserwacja. 142
Tabela 95. Botox® - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – 12-tyg. obserwacja..... 143
Tabela 96. Botox® - poważne zdarzenia niepożądane – 12-tyg. obserwacja. 144
Tabela 97. Botox® - poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach – 12-tyg. obserwacja..... 145

[Redacted content]

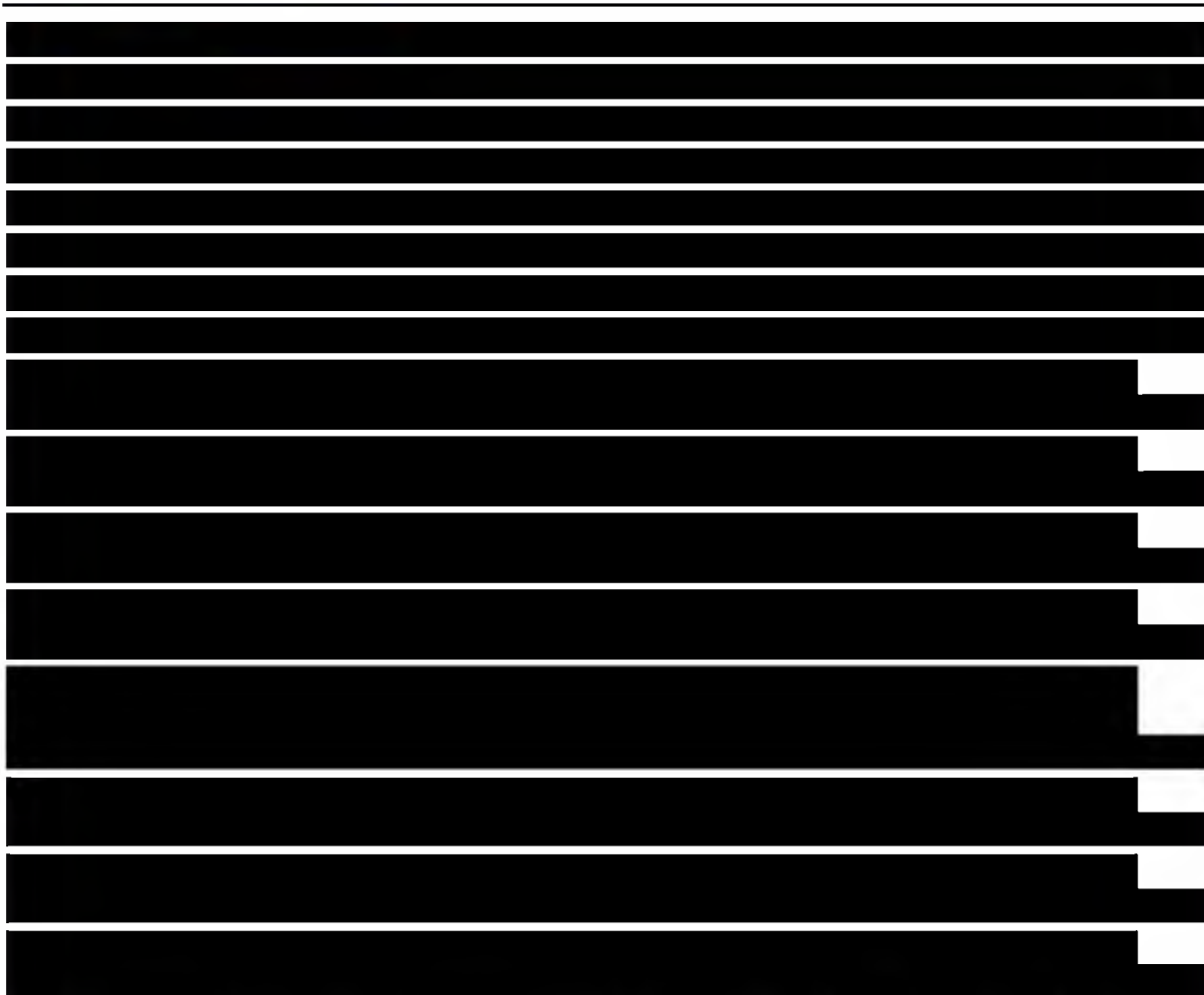
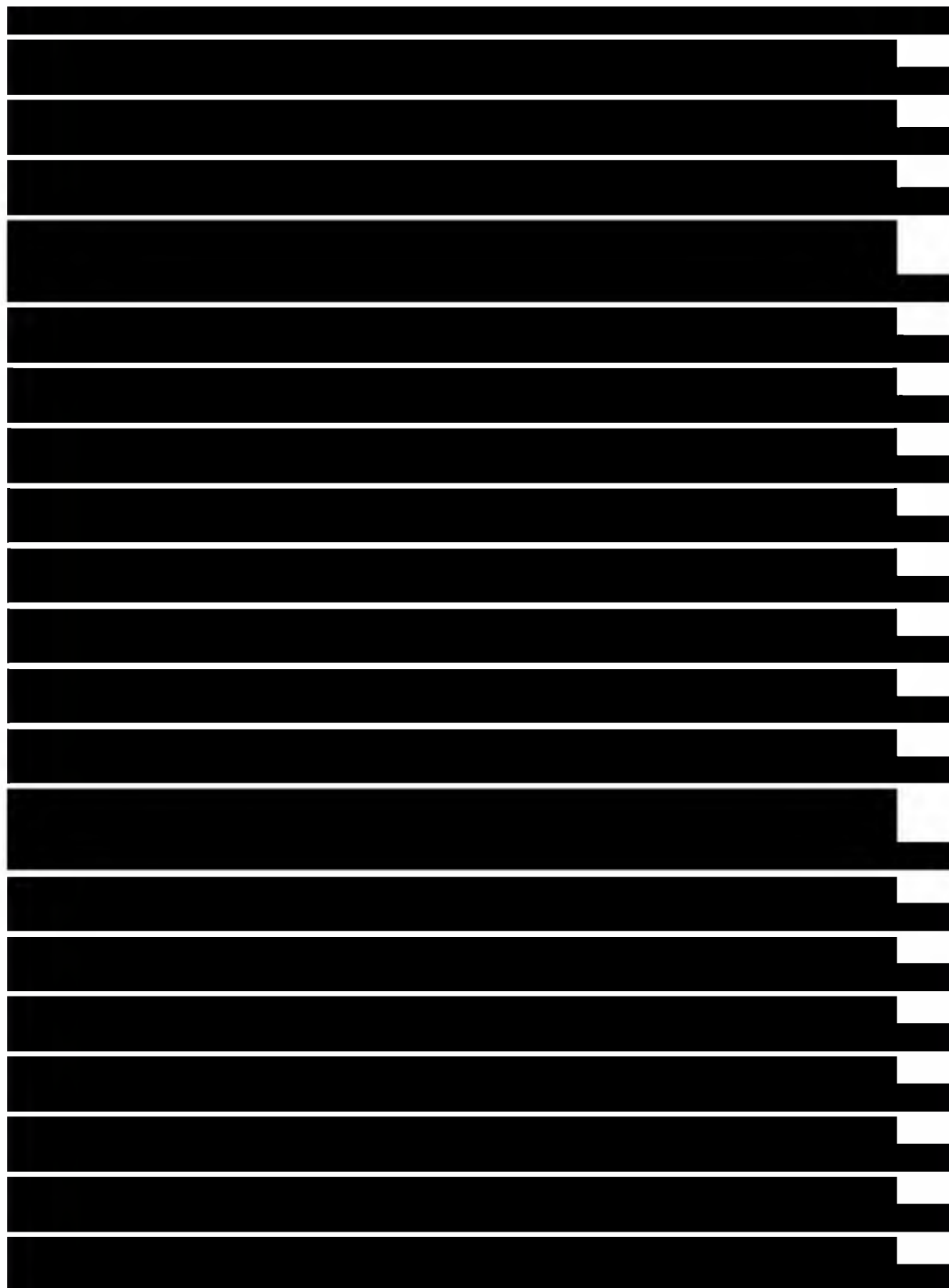


Tabela 117. Zestawienie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Botox vs BSC.....	165
Tabela 118. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data ostatniego przeszukiwania: 7 sierpnia 2013.....	170
Tabela 119. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 7 sierpnia 2013.....	170
Tabela 120. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 7 sierpnia 2013.....	171

Spis rycin



Piśmiennictwo

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]