

**Dysport® (kompleks neurotoksyny  
*Clostridium botulinum* typ A)  
w leczeniu spastyczności kończyny  
dolnej po udarze mózgu**

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, 2017

**Autorzy**

[Redacted]

**Dane kontaktowe**

[Redacted]

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ipsen Poland

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel pracy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>10</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....	10
2.2 Kryteria włączenia do opracowania .....	10
2.3 Kryteria wyłączenia z opracowania .....	12
2.4 Strategia ekstrakcji danych .....	13
2.5 Ocena jakości badań klinicznych .....	13
2.6 Metody oceny skuteczności leczenia .....	13
2.7 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia .....	14
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>15</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych .....	15
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	17
3.3 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego .....	18
3.4 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	19
<b>4 Analiza wyników badań pierwotnych</b> .....	<b>21</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	21
4.1.1 Ocena ogólnej odpowiedzi przez lekarza .....	21
4.1.2 Średnia zmiana MAS .....	22
4.1.3 Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt .....	23
4.2 Profil bezpieczeństwa .....	27
4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem .....	28
4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane .....	29
4.2.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	30
<b>5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....	<b>34</b>
■ [REDAKTOWANE] .....	34
■ [REDAKTOWANE] .....	36
■ [REDAKTOWANE] .....	36
■ [REDAKTOWANE] .....	37
■ [REDAKTOWANE] .....	38
■ [REDAKTOWANE] .....	38
■ [REDAKTOWANE] .....	39
<b>6 Analiza efektywności praktycznej</b> .....	<b>42</b>
6.1 Strategia przeszukiwania baz danych .....	42
6.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	45

6.3	Liczba dostępnych badań efektywności praktycznej oraz prace wykluczone z opracowania	46
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia</b>	<b>50</b>
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	50
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia	55
7.2.1	Ograniczenia analizy	55
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	56
7.3	Wyniki innych analiz	57
7.4	Siła dowodów	61
7.5	Heterogeniczność	61
<b>8</b>	<b>Podsumowanie i wnioski</b>	<b>63</b>
<b>Aneks 1.</b>	<b>Strategia przeszukiwania baz danych</b>	<b>65</b>
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	65
	Identyfikacja opracowań wtórnych	67
<b>Aneks 2.</b>	<b>Prace włączone do opracowania</b>	<b>70</b>
	Badania pierwotne	70
	Opracowania wtórne	71
<b>Aneks 3.</b>	<b>Prace wykluczone z opracowania</b>	<b>72</b>
	Badania pierwotne	72
	Opracowania wtórne	74
<b>Aneks 4.</b>	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach</b>	<b>77</b>
<b>Aneks 5.</b>	<b>Wyjściowe dane demograficzne</b>	<b>80</b>
<b>Aneks 6.</b>	<b>Przyczyny nieukończenia badania</b>	<b>81</b>
<b>Aneks 7.</b>	<b>Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania</b>	<b>82</b>
<b>Aneks 8.</b>	<b>Podsumowanie metodyki badań</b>	<b>84</b>
<b>Aneks 9.</b>	<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane</b>	<b>86</b>
<b>Aneks 10.</b>	<b>Dawkowanie toksyny botulinowej w poszczególnych badaniach</b>	<b>88</b>
<b>Aneks 11.</b>	<b>Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych</b>	<b>92</b>
	clinicaltrials.gov	92
	clinicaltrialsregister.eu	93
<b>Aneks 12.</b>	<b>Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne</b>	<b>94</b>
	Spis rysunków	97
	Spis tabel	99
	Bibliografia	101

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AEI</b>	zdarzenia niepożądane wymagające szczególnej uwagi (ang. <i>adverse events of special interest</i> )
<b>AOTMT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AS</b>	Skala Ashworth (ang. <i>Ashworth Scale</i> )
<b>b. d.</b>	brak danych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>BTX</b>	toksyna botulinowa typu A
<b>CGI</b>	skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression</i> )
<b>CGI-<del>S</del></b>	skala ogólnego wrażenia klinicznego - wskaźnik poprawy (ang. <i>Clinical Global Impression - Improvement Scale</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EOS</b>	Ostatnia wizyta kontrolna badania (ang. <i>End Of Study</i> )
<b>FDA</b>	Ame rykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FDL</b>	mięsień zginacz palców długi (łac. <i>Flexor Digitorum Longus</i> )
<b>FES</b>	funkcjonalna stymulacja elektryczna (ang. <i>Functional Electrical Stimulation</i> )
<b>FHL</b>	mięsień zginacz palucha długi (łac. <i>Flexor Halucis Longus</i> )
<b>FMA</b>	ocena Fugl-Meyera (ang. <i>Fugl-Meyer Assessment</i> )
<b>GAS</b>	skala ogólnej oceny (ang. <i>Global Assessment Scale</i> )
<b>GL</b>	głowa boczna mięśnia brzuchatego tydki (ang. <i>Gastrocnemius Lateral Head</i> )
<b>GM</b>	głowa przysrodkowa mięśnia brzuchatego tydki (ang. <i>Gastrocnemius Medial Head</i> )
<b>GSC</b>	kompleks mięśni składający się z mięśnia brzuchatego tydki i mięśnia płaszczkowego (ang. <i>gastrocnemius-soleus complex</i> )
<b>INAHTA</b>	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>ITT</b>	analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>MAS</b>	Zmodyfikowana Skala Ashworth (ang. <i>Modified Ashworth Scale</i> )
<b>MBI</b>	Zmodyfikowany wskaźnik Barthel (ang. <i>Modified Barthel Index Score</i> )
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MHRA</b>	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
<b>MI</b>	Wskaźnik sprawności motorycznej (ang. <i>Mobility Index</i> )
<b>MRC</b>	skala Medical Research Council
<b>n. d.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNTB</b>	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
<b>NNTH</b>	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )

<b>PEDro</b>	Physiotherapy Evidence Database
<b>PGA</b>	ogólna ocena przez lekarza (ang. <i>Physician Global Assessment</i> )
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
<b>PLA</b>	placebo
<b>p.p.</b>	punkt procentowy
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RevMan</b>	Review Manager
<b>SAE</b>	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>TA</b>	mięsień piszczelowy przedni (łac. <i>Tibialis Anterior</i> )
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane występujące w czasie trwania leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i> )
<b>TGA</b>	The rapeutic Goods Administration
<b>TP</b>	mięsień piszczelowy tylny (łac. <i>Tibialis Posterior</i> )
<b>U</b>	jednostki międzynarodowe (ang. <i>international units</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i> )
<b>WST</b>	test szybkości chodu (ang. <i>walking speed test</i> )

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (abobotulinum toxin A, preparat Dysport<sup>®</sup>) w leczeniu spastyczności kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego.

## 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. Metodologię zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2016 i oprogramowania Review Manager.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (2 porównujące Dysport z placebo i 3 porównujące Botox z placebo), które uwzględniono w ramach porównania pośredniego metodą Buchera za pośrednictwem wspólnego komparatora - placebo. Nie zidentyfikowano badań, które bezpośrednio porównywałyby ze sobą oba preparaty toksyny botulinowej typu A. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- badania porównujące preparat Dysport z placebo:
  - Pittock 2003;
  - [nieopublikowane badanie dostarczone przez podmiot odpowiedzialny];
- badania porównujące preparat Botox z placebo:
  - Dunne 2012;
  - Kaji 2010;
  - REFLEX (badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego).

Pozostałe punkty końcowe uwzględnione w badaniach dla preparatów Dysport i Botox były raportowane w sposób uniemożliwiający przedstawienie własnych statystyk oraz wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera.

## **Wnioski**

W kontekście powyższych wyników, zastosowanie preparatu Dysport stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z poukładaną spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego. Skuteczność kliniczna preparatu Dysport jest porównywalna ze skutecznością obecnie refundowanego preparatu Botox, przy czym należy podkreślić, że Dysport pozwala na ostrzykiwanie szerszego zakresu mięśni zaangażowanych w powstawanie spastyczności poukładanej w obrębie stawu skokowego.



# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania toksyny botulinowej typu A (abobotulinum toxin A, preparat Dysport<sup>®</sup>) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS  $\geq$  2) w obrębie stawu skokowego.

Zamieszczony poniżej (Tab. 1.) schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Dysport].

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS $\geq$ 2) w obrębie stawu skokowego.
Intervencja (I)	Toksyna botulinowa typu A (preparat Dysport <sup>®</sup> ) w dawce maksymalnej 1500 j. podawana do następujących grup mięśni: Obligatoryjnie: <ul style="list-style-type: none"><li>• mięsień płaszczkowaty</li><li>• mięsień brzuchaty tydki<ul style="list-style-type: none"><li>o głowa przyśrodkowa</li><li>o głowa boczna</li></ul></li><li>• mięsień piszczelowy tylny</li></ul> oraz dodatkowo (nieobligatoryjnie): <ul style="list-style-type: none"><li>• mięsień zginacz długi palców</li><li>• mięsień zginacz krótki palców</li><li>• mięsień zginacz długi palucha</li><li>• mięsień zginacz krótki palucha</li></ul>
Komparatory (C)	Toksyna botulinowa typu A (preparat Botox <sup>®</sup> ) w dawce zgodnej z Ch PL podawana do następujących grup mięśni: Obligatoryjnie: <ul style="list-style-type: none"><li>• mięsień płaszczkowaty</li><li>• mięsień brzuchaty tydki<ul style="list-style-type: none"><li>o głowa przyśrodkowa</li><li>o głowa boczna</li></ul></li><li>• mięsień piszczelowy tylny</li></ul> oraz dodatkowo (nieobligatoryjnie): <ul style="list-style-type: none"><li>• mięsień zginacz długi palców</li><li>• mięsień zginacz krótki palców</li><li>• mięsień zginacz długi palucha</li><li>• mięsień zginacz krótki palucha</li></ul>
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• ocena funkcji mięśni objętych spastycznością;</li><li>• ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym;</li><li>• całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego/opiekuna/lekarza;</li><li>• ocena zakresu ruchu czynnego i biernego;</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza chodu ;</li> <li>• ocena natężenia bólu.</li> </ul> <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem ;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane ;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	Badania RCT.

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
  - PubMed (Medline),
  - EMBASE,
  - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod względem 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 względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 28 marca 2017 r.

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

### 2.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim.

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

- badana populacja:

- o dorośli pacjenci ( $\geq 18$ . roku życia) z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego;
- badana interwencja:
  - o toksyna botulinowa typu A (preparat Dysport) 1500 U dawkowana wg następującego schematu:
    - Soleus: 300-550 U (2-4);
    - Gastrocnemius:
      - Medial head: 100-450 U (1-3);
      - Lateral head: 100-450 U (1-3);
    - Tibialis posteriori: 100-250 U (1-3);
    - Flexor digitorum longus: 50-200 U (1-2);
    - Flexor digitorum brevis: 50-200 U (1-2);
    - Flexor hallucis longus: 50-200 U (1-2);
    - Flexor hallucis brevis: 50-100 U (1-2);
- technologia opcjonalna:
  - o toksyna botulinowa typu A (preparat Botox) 300 U dawkowana wg następującego schematu:
    - Soleus: 75 U;
    - Gastrocnemius:
      - Medial head: 75 U;
      - Lateral head: 75 U;
    - Tibialis posteriori: 75 U;
- badane punkty końcowe:
  - o w zakresie skuteczności leczenia:
    - ocena funkcji mięśni objętych spastycznością;
    - ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym;
    - całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego/opiekuna/lekarza;
    - ocena zakresu ruchu czynnego i biernego;
    - analiza chodu;
    - ocena natężenia bólu;
  - o w zakresie bezpieczeństwa leczenia:
    - zdarzenia niepożądane ogółem;
    - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
    - poważne zdarzenia niepożądane;
    - poszczególne zdarzenia niepożądane;
- metodyka badania:
  - o badania dwuramienne z grupą kontrolną;
  - o badania jednoramienne - w celu poszerzenia analizy bezpieczeństwa.

Poszukiwano również opracowań wtórnych dotyczących zastosowania preparatu Dysport w leczeniu pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego, które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, Cochrane);
- stanowiły porównanie z preparatem Botox.

W przypadku badań pierwotnych analizowano także doniesienia konferencyjne dotyczące danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji ze względu na to, iż obecnie toczą się istotne badania dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A w analizowanym wskazaniu.

## 2.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

W przypadku badań pierwotnych, kryteria wyłączenia z opracowania dotyczyły:

- badanej populacji:
  - o pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, w tym:
    - pacjenci ze spastycznością kończyny górnej;
    - pacjenci ze spastycznością spowodowaną innym schorzeniem niż udar mózgu;
  - o badania na zdrowych ochotnikach;
- interwencji:
  - o preparat Dysport podawany w innej dawce niż zarejestrowana;
- technologii opcjonalnej:
  - o porównanie z technologiami nierefundowanymi w Polsce;
  - o porównanie z technologiami, które nie stanowią standardowego postępowania w analizowanym wskazaniu;
  - o porównanie z preparatem Botox w dawkach innych niż zarejestrowane;
- metodyki badań:
  - o opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania;
  - o badania pogładowe;
  - o badania retrospektywne;
  - o abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie wnoszą żadnych nowych informacji w stosunku do danych przedstawionych w pełno tekstowym opracowaniu badania;
  - o analizy *post hoc*.

W przypadku badań wtórnych kryteria wyłączenia z opracowania obejmowały:

- badania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii);
- badania wtórne dotyczące innej populacji niż populacja wskazana we wniosku.

## 2.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ( ) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ( ) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

## 2.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań dwuramiennych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane [Cochrane Handbook]. Prace oceniano także pod względem :

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

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy ( ). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

## 2.6 Metody oceny skuteczności leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), wartości różnicy ryzyka (*risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności, wartości p oraz wartości NNTB, tj. liczby pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*). Liczbę NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Wartości NNTB zaokrąglono w górę do liczb całkowitych [Cochrane Handbook]. Dane ciągłe, tam, gdzie było to możliwe, 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. 5.2.5 arkusza Excel 2016.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność preparatu Dysport z komparatorem, tj. preparatem Botox (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie

porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatora dla poszczególnych punktów końcowych.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

## 2.7 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), wartości różnicy ryzyka (*risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności, wartości p oraz wartości NNTH, tj. liczby pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*). Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Wartości NNTH zaokrąglono w górę do liczb całkowitych [Cochrane Handbook]. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 i arkusza Excel 2016.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo preparatu Dysport z komparatorem, tj. preparatem Botox (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych

#### Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii preparatem Dysport z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 2.1.2 i 2.1.3. Kolejnym etapem była identyfikacja prac dla komparatora - preparatu Botox potrzebnych do przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator, tj. placebo.

W toku przeszukiwań baz danych 445 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 23 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 1 pracę pełno tekstową, która opisywała 1 kontrolowane badanie kliniczne stanowiące porównanie preparatu Dysport z placebo i 4 prace (w tym 2 pełno tekstowe), które opisywały 3 kontrolowane badania kliniczne stanowiące porównanie preparatu Botox z placebo. Ponadto, w procesie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano [REDACTED]

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport włączono:

- Pittock 2003;

Na potrzeby porównania pośredniego zidentyfikowano następujące badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia preparatem Botox:

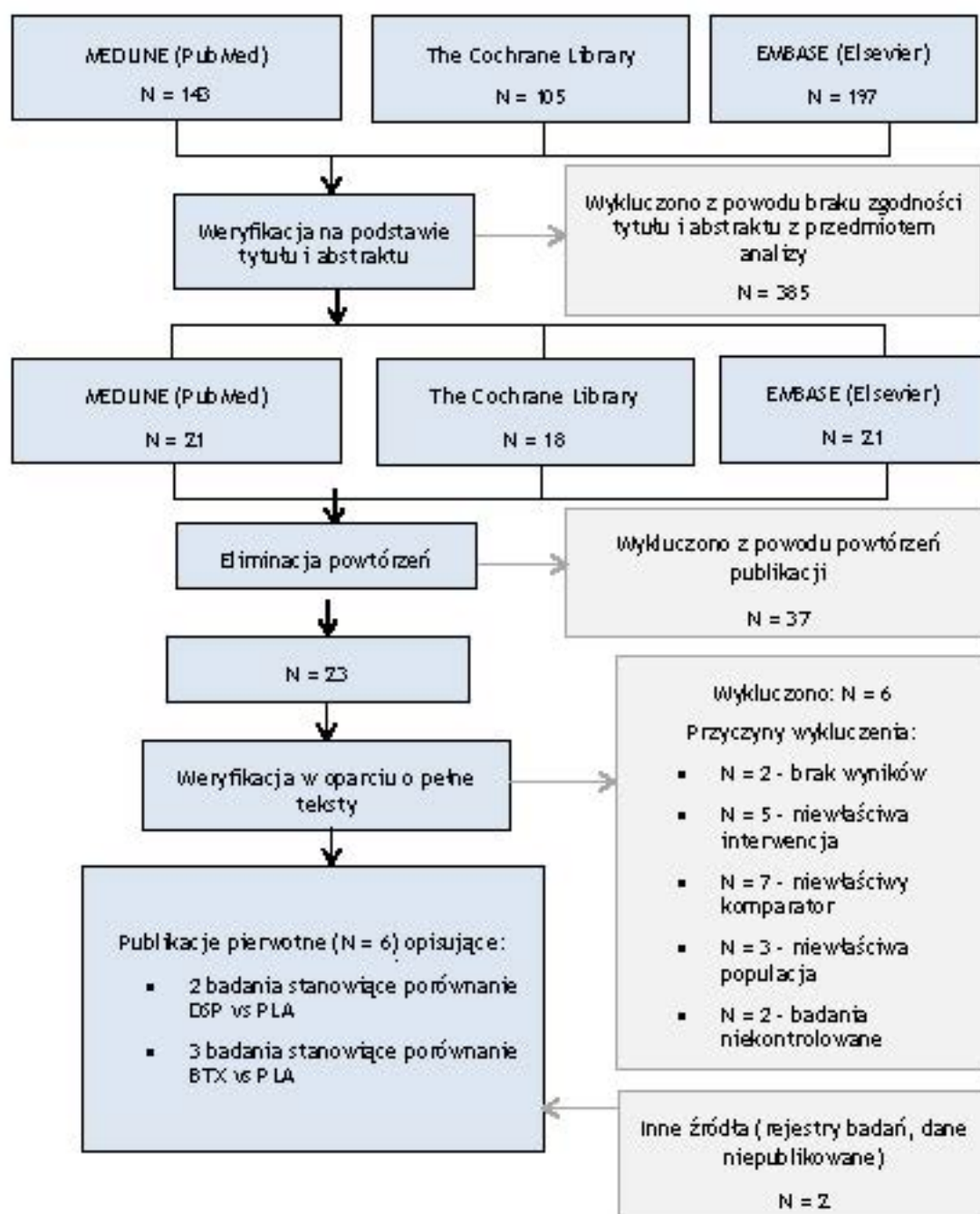
- Dunne 2012;
- Kaji 2010;
- REFLEX (opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 10.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (Rys. 1).



Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) - diagram QUORUM [Moher 1999].

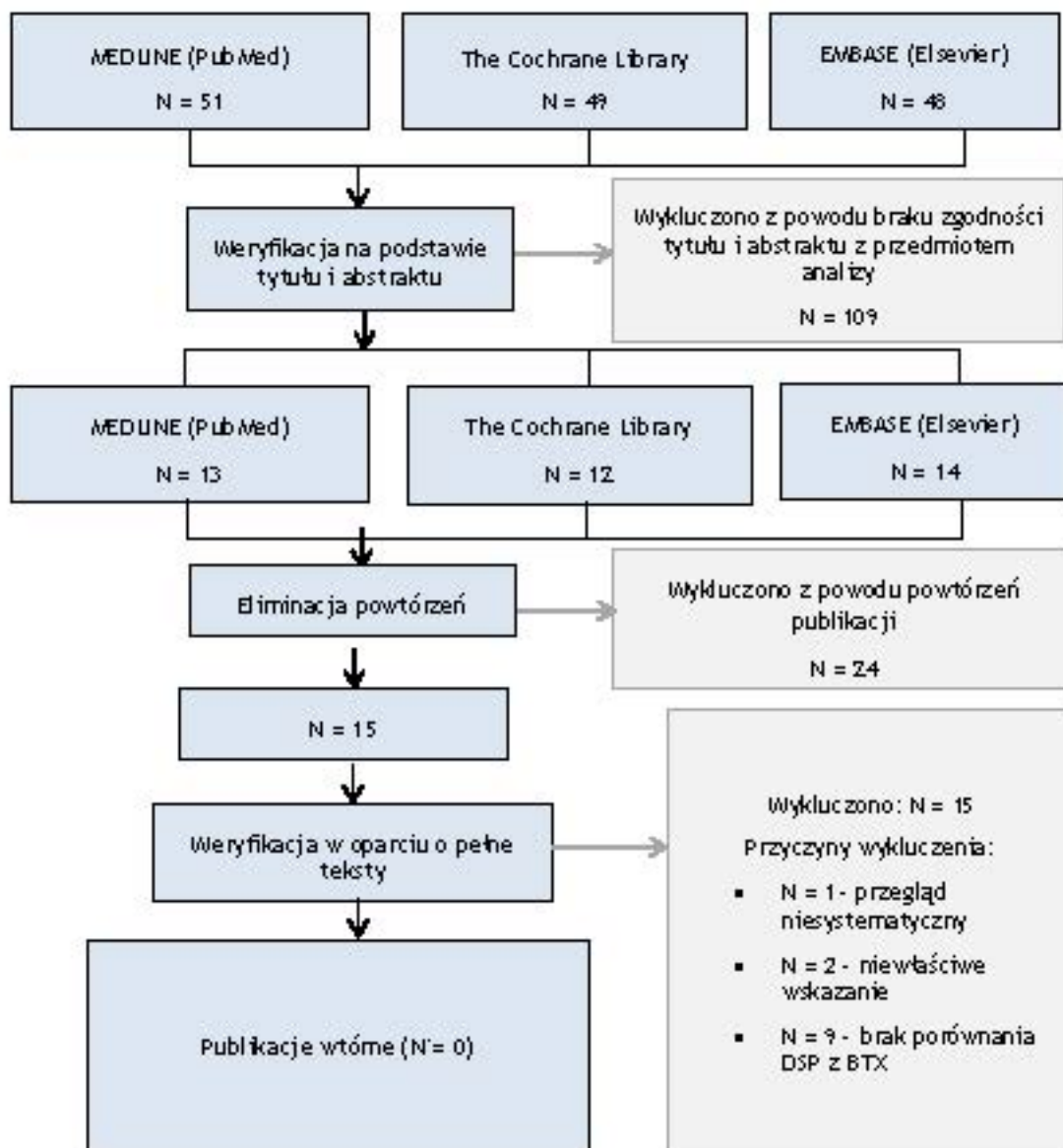


### Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 2.1.2), w toku przeszukiwania baz danych 148 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 15 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia. Ostatecznie nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, w którym porównywano by skuteczność lub bezpieczeństwo Dysportu i Botoxu. Diagram

przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono poniżej (Rys. 2).

**Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) - diagram QUORUM [Moher 1999].**



### 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Do analizy planowano włączyć opracowania wtórne dotyczące zastosowania preparatu Dysport (toksyny botulinowej typu A) wśród pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego, które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE);
- spełniały kryteria przeglądu systematycznego;
- odpowiadały założeniom przyjętym w opracowanym *a priori* schemacie PICO w zakresie wskazania, interwencji i komparatora (tj. porównania z preparatem Botox).

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego powyższe kryteria.

### 3.3 Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji;
- błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania);
- błąd detekcji;
- błąd utraty;
- błąd raportowania.

Przedstawiono także ogólną ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego dla włączonego badania.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane [Cochrane Handbook].

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w Aneksie 9. Poniżej podsumowano ocenę ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych porównań.

Opisową ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono badań włączonych do niniejszej analizy:

- porównujących preparat Dysport z placebo:
  - o Pittock 2003;
  - o 140.
- porównujących preparat Botox z placebo:
  - o Dunne 2012;
  - o Kaji 2010;
  - o REFLEX.

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do niniejszej analizy oceniono na niskie i nieznane. W żadnym z badań ryzyko popełnienia błędu systematycznego nie oceniono jako wysokie.

Nieznane ryzyko popełnienia błędu systematycznego cechowało 2 badania - jedno porównujące Dysport z placebo i jedno porównujące Botox z placebo. W badaniu Pittock 2003 (Dysport vs placebo) ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono jako nieznane ze względu na brak jednoznacznej informacji na temat zaślepienia oceny efektów, natomiast

w przypadku badania REFLEX (Botox vs placebo) - ze względu na brak szczegółowego opisu metody randomizacji i ukrycia kodu randomizacji oraz brak informacji na temat zaślepienia oceny efektów wynikający z faktu, iż badanie nie zostało jeszcze opublikowane w formie pełnej publikacji, a jedynie jako abstrakt konferencyjny i w związku z tym dostępne publicznie dane z zakresu metodologii są okrojone. Pozostałe trzy badania cechowało niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Należy wspomnieć, że wszystkie włączone do niniejszej analizy badania opisano jako randomizowane i podwójnie zaślepienie, a w przeważającej większości z nich opisano poprawną metodę randomizacji i zaślepienia.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w Aneksie 9.

### 3.4 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących preparat Dysport z komparatorem, tj. preparatem Botox (ang. *head-to-head*), w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie pośrednie. Analizę oparto na 2 badaniach klinicznych porównujących Dysport z placebo (██████████ i badanie Pittock 2003) zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, które porównano z 3 badaniami porównującymi Botox z placebo (REFLEX, Dunne 2012 i Kaji 2010).

Badania cechuje podobieństwo założeń do warunków zapisanych we wnioskowanym programie lekowym, szczególnie w zakresie przebycia niedokrwiennego lub krwotocznego udaru mózgu z udokumentowanym wypisem ze szpitala oraz potwierdzonej poudarowej spastyczności kończyny dolnej w zakresie mięśni stawu skokowego w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashworth - MAS  $\geq 2$ ) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej. W badaniu Pittock 2003 warunkiem włączenia do badania był udar mózgu, zgodnie z kryteriami WHO, co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania oraz niedowład połowiczny ze spastyczną deformacją kostki (stopa końsko-szpotawa) uniemożliwiająca pełne aktywne wygięcie stopy do góry (ang. *dorsiflexion*), a w badaniu ██████████

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

██████████. W przypadku badań dla komparatora, kryteria włączenia również były porównywalne z tymi w programie lekowym.

Dobór metod monitorowania efektów leczenia we wnioskowanym programie lekowym również jest zgodny z zakresem punktów końcowych ocenianych w badaniach i obejmuje: ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie mierzoną w MAS (poprawa o  $\geq 1$  punkt), która stanowi kryterium podania kolejnych dawek leku; ocenę efektu podania leku według lekarza i według pacjenta ocenianą za pomocą skali CGI-IS (*Clinical Global Impression - Improvement Scale*); test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych); opisową ocenę czynności stania i chodu.

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną poprzez kryteria wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia pourazowej spastyczności kończyny dolnej (zgodnie z wytycznymi EMA i FDA [APD Dysport]).

[REDACTED]

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako wysoką.

## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę wyników badań pierwotnych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia preparatów Dysport i Botox. W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji, tj. preparatu Dysport, lub tylko dla komparatora (preparatu Botox), a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 7.

W przypadku, gdy w badaniach wyróżnione były osobne grupy dla różnych dawek interwencji, analizowano wyłącznie dane dla grup przyjmujących najwyższe dawki interwencji, tj. 1500 U w przypadku preparatu Dysport i 300 U w przypadku komparatora - preparatu Botox. Jest to podyktowane względami klinicznymi, tj. udowodnioną większą skutecznością wyższych dawek oraz zapisami programu lekowego.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat*, natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

#### 4.1.1 Ocena ogólnej odpowiedzi przez lekarza

Badacz ocenia odpowiedź na leczenie w kończynie dolnej pacjenta po wstrzyknięciu badanej interwencji. Odpowiedzi dokonuje w skali 9-punktowej: -4 = znaczne pogorszenie, -3 = pogorszenie, -2 = pogorszenie, -1 = niewielkie pogorszenie, 0 = brak zmiany, +1 = nieznaczna poprawa, +2 = poprawa, +3 = duża poprawa, +4 = znaczna poprawa.

Ocena przez lekarza w 4. tygodniu przeprowadzona przy pomocy 9-stopniowej skali została uwzględniona w badaniach:

- ■ porównującym preparat Dysport z placebo,
- REFLEX porównującym preparat Botox z placebo.

Tab. 2.

Tab. 2. Ocena ogólnej odpowiedzi przez lekarza.

Bardziej	Toksyna botulinowa typu A			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
Botox vs placebo								
REFLEX	233	0,86 <sup>*</sup>	0,95 <sup>*</sup>	235	0,65 <sup>*</sup>	0,50 <sup>*</sup>	0,21 (0,04; 0,38)	0,0145
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference).

<sup>\*</sup> Średnie wartości z miarą odchylenia standardowego pochodzą ze strony clinicaltrials.gov.

#### 4.1.2 Średnia zmiana MAS

Średnia zmiana wyniku MAS (zmodyfikowana skala Ashworth, ang. *Modified Ashworth Scale*) w zakresie mięśni stawu skokowego była pierwszorzędnym punktem końcowym REFLEX (Botox vs placebo; ocena w 6. tygodniu).

MAS składa się z sześciu stopni: 0, 1, 1+, 2, 3 lub 4 i może być stosowany zarówno do mięśni kończyn górnych, jak i dolnych. Poszczególne stopnie odpowiadają następującym ocenom: 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 wyprostie.

- Tab. 3, Tab. 4.

Tab. 3. Średnia zmiana MAS - zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 4. tygodniem po iniekcji.

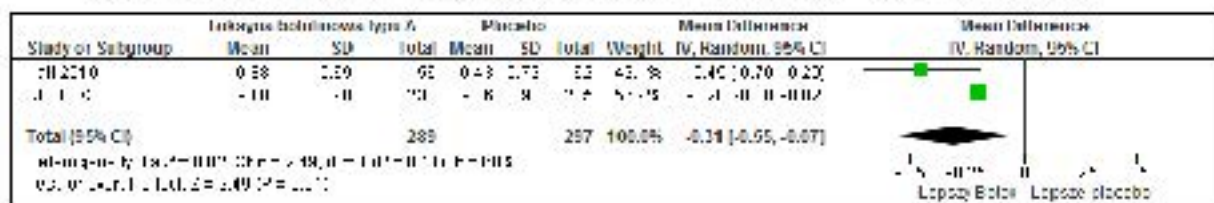
Bardziej	Toksyna botulinowa typu A			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD/WAAD (95% CI)	Wartość p
Botox vs placebo								
REFLEX	233	-0,80	b.d. <sup>*</sup>	235	-0,60	b.d. <sup>*</sup>	-0,20 (-0,38; 0,02)	0,0270 <sup>*</sup>
Kuji 2010	56	-0,88	0,69	62	-0,48	0,72	-0,45 (-0,70; -0,20)	0,0007

Metaanaliza	-0,31 (-0,55; -0,07)	0,01
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)		

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference) - stosuje się do metaanaliz.

^ W publikacji na stronie clinicaltrials.gov brak jest wartości odchylenia standardowego dla średnich zmian w 4. tygodniu - różniąc efekty oszacowaliśmy zatem na podstawie wartości p dla różnicy między grupami; ^ W publikacji wartość p dla różnicy między grupami w 4. tygodniu określono jako 0,027 (zmiana dla 4. i 6. tygodnia łącznie - 0,010) - w analizie przyjęto założenie konserwatywne, tj. wartość p równą 0,027.

**Rys. 3. Średnia zmiana MAS - zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 4. tygodniem po iniekcji - Botox vs placebo - metaanaliza - średnia różnica.**



**Tab. 4. Średnia zmiana MAS - zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 12. tygodniem po iniekcji.**

Badanie	Toksyna botulinowa typu A			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
<b>Botox vs placebo</b>								
Kujki 2010	54	-0,56	0,69	61	-0,40	0,88	-0,16 (-0,29; 0,07)	0,1841
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

### 4.1.3 Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt

Punkt końcowy dotyczy odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę wyniku MAS (zmodyfikowana skala Ashworth, ang. *Modified Ashworth Scale*) w zakresie mięśni stawu skokowego o co najmniej 1 punkt.


- Tab.

5.



**Tab. 5. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 4. tygodniu.**

Badanie	BTX n/N	PLA n/N	OR		RD*		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Fittcock 2006	31/60 (51,7%)	8/55 (14,5%)	6,28 (2,54; 15,82)	0,0001	37,12 (21,41; 52,83)	0,0000	3 (2; 5)
<b>Botox vs placebo</b>							
REFLEX	121/233 (51,9%)	91/235 (38,7%)	1,71 (1,18; 2,47)	0,0042	13,21 (4,27; 22,15)	0,0038	8 (5; 23)
Kaji 2010**	39/58 (67,2%)	18/62 (29,0%)	5,02 (2,31; 10,90)	0,0000	38,21 (21,67; 54,75)	0,0000	3 (2; 5)
Metas analiza	160/291	109/297	2,77 (0,97; 7,91)	0,0572	25 (0; 49)	0,0477	4 (2; 40) NNT
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							

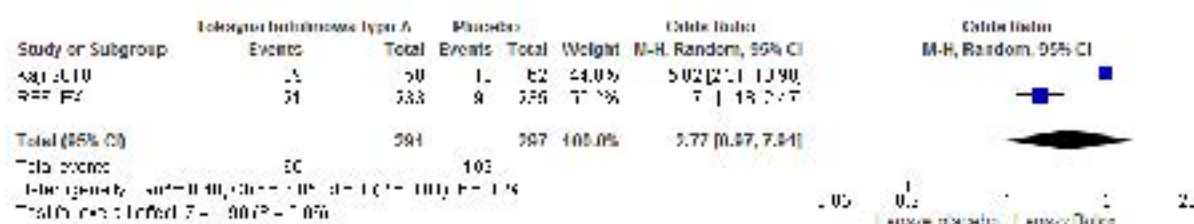
BTX - toksyna botulirowa typu A; PLA - placebo; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint).

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metasanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

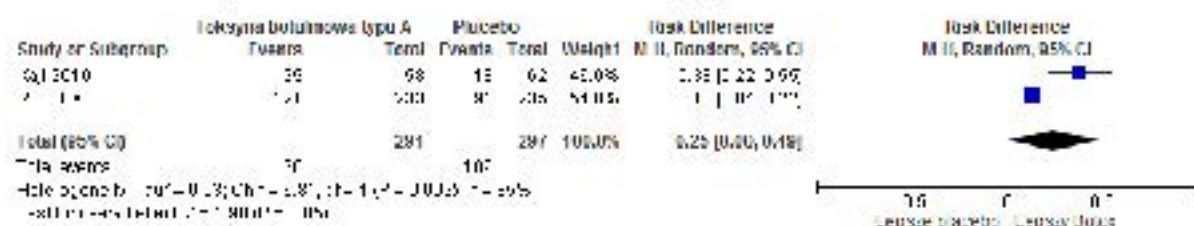
\*\* Wyniki dla badania Kaji 2010 zostały obliczone na podstawie odsetków i portowanych w CH2 L (wartości zaokrąglono w dół).



**Rys. 6. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 4. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.**



**Rys. 7. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 4. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.**



**Tab. 6. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 8. tygodniu.**

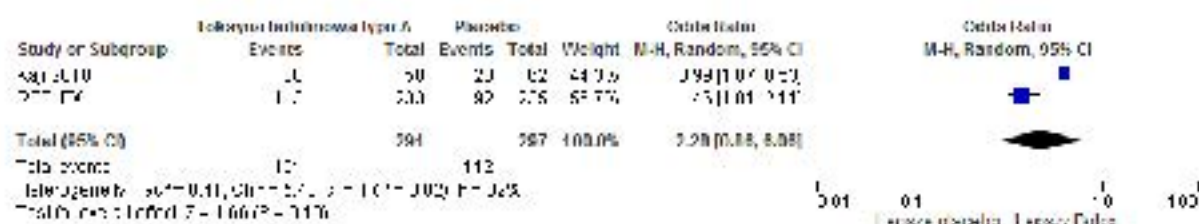
Badanie	BTX n/N	PLA n/N	OR		RD*		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Dysport vs placebo</b>							
Fittoak 2008	35/60 (58,3%)	14/55 (25,5%)	4,10 (1,85; 9,06)	0,0005	32,88 (15,90; 49,85)	0,0001	3 (2; 6)
<b>Botox vs placebo</b>							
REFLEX	113/233 (48,5%)	92/235 (39,1%)	1,46 (1,01; 2,11)	0,0419	9,35 (0,40; 18,30)	0,0407	11 (5; 251)
Kaji 2010**	38/58 (65,5%)	20/62 (32,3%)	3,99 (1,87; 8,58)	0,0004	33,26 (16,38; 50,14)	0,0001	3 (2; 6)
Metasynthesis	151/291	112/297	2,28 (0,86; 6,06)	0,0977	20 (-3; 44)	0,0901	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			1,80 (0,51; 6,34)		12,88 (-16,11; 41,87)		-

BTX - toksyna botulinowa typu A; PLA - placebo; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint).

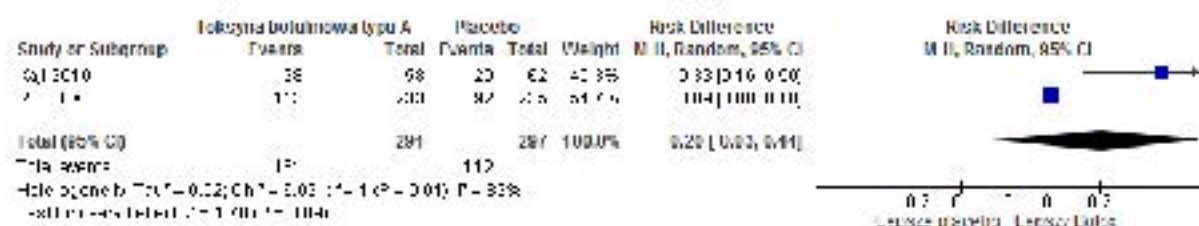
\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych, wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do trzech cyfr dziesiętnych z uwagi na dokładność prognozowania. Refleks

\*\* Wyniki dla badania Kaji 2010 zostały obliczone na podstawie odsetków i portowanych w CHL (wartości zaokrąglono w dół).

**Rys. 8. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 8. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.**



**Rys. 9. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 8. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.**



- Tab. 7.

**Tab. 7. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 12. tygodniu.**

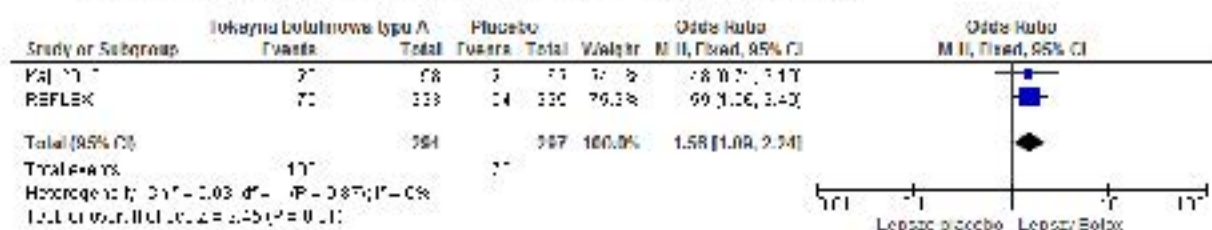
Badanie	BTX n/N	PLA n/N	OR		RD*		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Dysport vs placebo</b>							
Fittok 2008	29/60 (48,3%)	16/55 (29,1%)	2,28 (1,05; 4,93)	0,0362	19,24 (1,81; 36,68)	0,0005	5 (3; 55)
<b>Botox vs placebo</b>							
REFLEX	75/233 (32,2%)	54/235 (23,0%)	1,59 (1,06; 2,40)	0,0263	9,21 (1,15; 17,27)	0,0251	11 (6; 87)
Kaji 2010**	25/55 (45,5%)	21/62 (33,9%)	1,48 (0,71; 3,10)	0,2995	9,23 (-8,12; 26,59)	0,2971	-
Metaanaliza	100/291	75/297	1,56 (1,09; 2,24)	0,0144	9 (2; 17)	0,0135	11 (6; 52)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							

BTX - toksyna botulinowa typu A; PLA - placebo; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint).

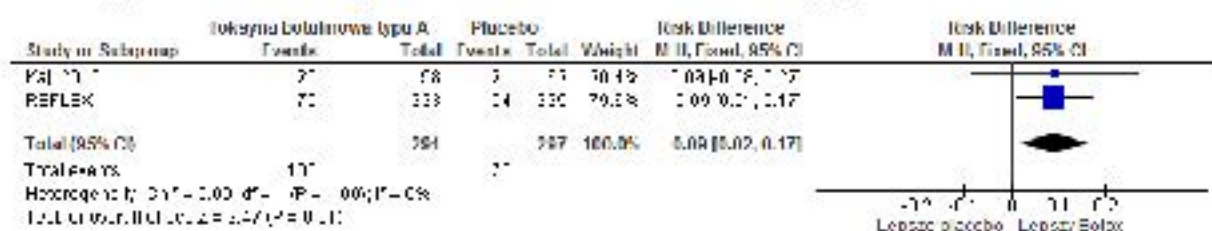
\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność prognozowania. RevMan.

\*\* Wyniki dla badania Kaji 2010 zostały obliczone na podstawie odsetków w porównaniach w CHL (wartości zaokrąglono w dół).

**Rys. 12. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 12. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.**



**Rys. 13. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 12. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.**



## 4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa preparatów Dysport i Botox. W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji, tj. preparatu Dysport, lub tylko dla komparatora (preparatu Botox), a także


w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 7.

W przypadku, gdy w badaniach wyróżnione były osobne grupy dla różnych dawek interwencji, analizowano wyłącznie dane dla grup przyjmujących najwyższe dawki interwencji, tj. 1500 U w przypadku preparatu Dysport i 300 U w przypadku komparatora - preparatu Botox (o ile nie zaznaczono inaczej). Jest to podyktowane względami klinicznymi, tj. udowodnioną większą skutecznością wyższych dawek, oraz zapisami programu lekowego.

Bezpieczeństwo analizowano dla całego podwójnie zaślepionego okresu badania (w badaniu Dunne 2012 po fazie podwójnie zaślepionej następowała faza otwarta, jednak nie została uwzględniona w niniejszej analizie), który w przypadku większości badań wynosił 12 tygodni,

#### 4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem



- Tab. 8.

**Tab. 8. Zdarzenia niepożądane ogółem.**

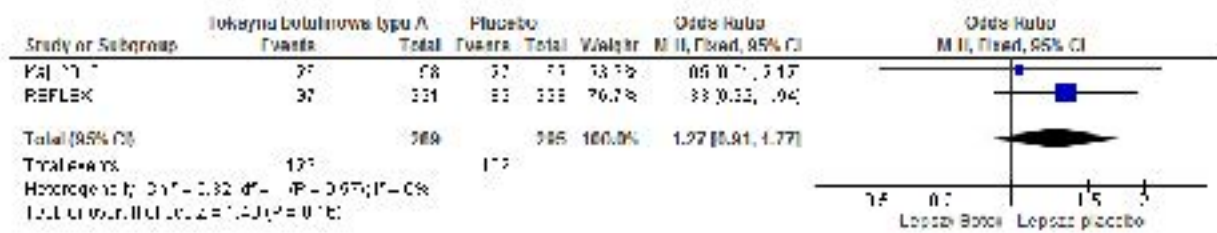
Badanie	BTX n/H	PLA n/H	OR		RD*		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Dysport vs placebo</b>							
Fittoak 2008	19/60 (31,7%)	15/55 (27,3%)	1,24 (0,55; 2,76)	0,6063	4,29 (-12,25; 21,04)	0,6049	-
<b>Botox vs placebo</b>							
Kaji 2010	26/58 (44,8%)	27/62 (43,5%)	1,05 (0,51; 2,17)	0,8879	1,28 (-16,50; 19,06)	0,8879	-
REFLEX	97/231 (42,0%)	82/233 (35,2%)	1,33 (0,92; 1,94)	0,1329	6,80 (-2,04; 15,64)	0,1317	-
Metas raltax	123/289	109/295	1,27 (0,91; 1,77)	0,16	6 (-2; 14)	0,16	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							

BTX - toksyna botulinowa typu A; PLA - placebo; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczbę pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint).

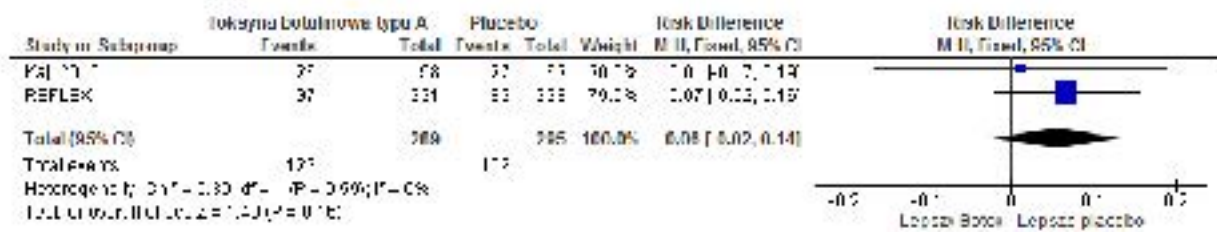
\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność prognozowania RevMan.



**Rys. 16. Zdarzenia niepożądane ogółem - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.**



**Rys. 17. Zdarzenia niepożądane ogółem - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.**



#### 4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane



- Tab. 9.

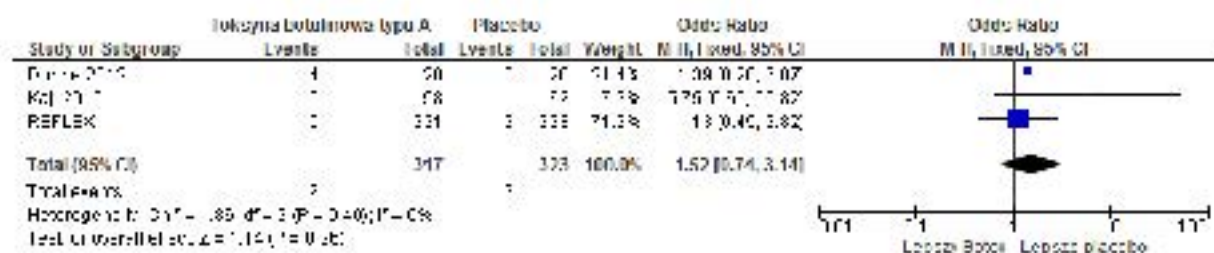
Tab. 9. Poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	BTX n/H	PLA n/H	OR		RD*		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Botox vs placebo</b>							
Dunne 2012	4/28 (14,3%)	3/28 (10,7%)	1,29 (0,28; 6,87)	0,6871	3,57 (-13,73; 20,87)	0,6857	-
Kaji 2010	5/55 (8,6%)	1/62 (1,6%)	5,75 (0,65; 50,83)	0,1154	7,01 (-0,87; 14,88)	0,0811	-
REFLEX	10/231 (4,3%)	9/233 (3,9%)	1,13 (0,45; 2,82)	0,8000	0,47 (-3,14; 4,07)	0,8000	-
Metaanaliza	19/317	13/323	1,52 (0,74; 3,14)	0,26	2 (-1; 5)	0,25	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							

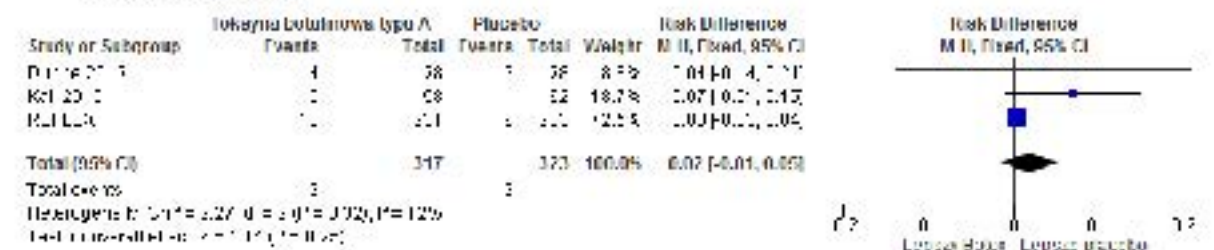
BTX - toksyna botulinowa typu A; PLA - placebo; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczbę pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint).

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Rys. 18. Poważne zdarzenia niepożądane - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.



Rys. 19. Poważne zdarzenia niepożądane - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.



#### 4.2.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane


10.

Tab.10. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Badanie	BTX n/N	PLA n/N	OR		RD <sup>***</sup>		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Ból w kończyrtie</b>							
Dysport vs placebo							
Fittoak 2008	6/60 (10,0%) <sup>^</sup>	5/55 (9,1%) <sup>^</sup>	1,11 (0,32; 3,87)	0,8685	0,91 (-9,83; 11,65)	0,8682	-
Botox vs placebo							
REFLEX	11/231 (4,8%)	11/233 (4,7%)	1,01 (0,43; 2,38)	0,9635	0,04 (-3,83; 3,91)	0,9635	-
Porównanie pośrednie (Buaier 1997)							
<b>Bólle stawów</b>							
Dysport vs placebo							
Botox vs placebo							
REFLEX	8/231 (3,5%)	2/233 (0,9%)	4,14 (0,87; 19,73)	0,0742	2,60 (-0,08; 5,24)	0,0530	-
Porównanie pośrednie (Buaier 1997)							
<b>Bólle pleców</b>							
Dysport vs placebo							
Botox vs placebo							
REFLEX	6/231 (2,6%)	4/233 (1,7%)	1,83 (0,43; 5,48)	0,5166	0,88 (-1,76; 3,52)	0,5138	-
Porównanie pośrednie (Buaier 1997)							
<b>Iłpadek</b>							
Dysport vs placebo							
Botox vs placebo							
REFLEX	6/231 (2,6%)	9/233 (3,9%)	0,66 (0,23; 1,90)	0,4439	-1,27 (-4,48; 1,95)	0,4404	-
Dunre 2012	2/28 (7,1%)	0/28 (0,0%)	5,88 (0,25; 117,25)	0,2847	7,14 (-4,12; 18,40)	0,2138	-
Metas raltaz	8/259	9/261	0,90 (0,35; 2,30)	0,82	-0 (-3; 3)	0,82	-
Porównanie pośrednie (Buaier 1997)							
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>							
Dysport vs placebo							

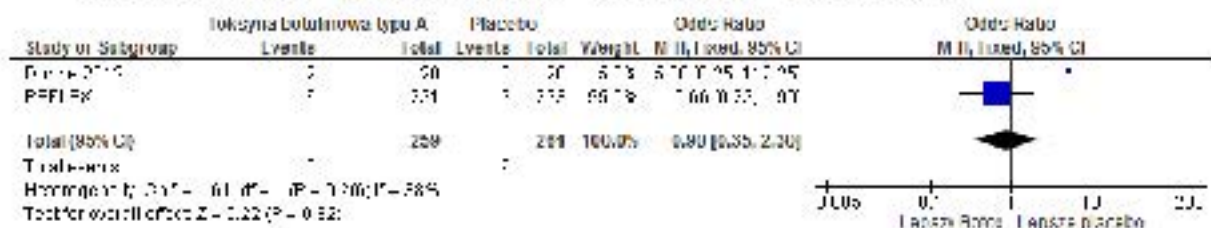


Badanie	BTX n/N	PLA n/N	OR		RD <sup>***</sup>		NNT <sup>†</sup> (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Botox vs placebo</b>							
REFLEX	8/231 (3,5%)	7/233 (3,0%)	1,16 (0,41; 3,25)	0,7801	0,46 (-2,76; 3,68)	0,7799	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							
<b>Druga wół</b>							
<b>Dysport vs placebo</b>							
<b>Botox vs placebo</b>							
Dunne 2012	2/54 (3,7%) <sup>†</sup>	2/29 (6,9%)	0,52 (0,07; 3,89)	0,5237	-3,19 (-13,70; 7,32)	0,5515	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							
<b>Depresja</b>							
<b>Dysport vs placebo</b>							
<b>Botox vs placebo</b>							
REFLEX <sup>***</sup>	2/231 (0,9%)	0/233 (0,0%)	5,09 (0,24; 106,55)	0,2946	0,87 (-0,59; 2,32)	0,2433	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							

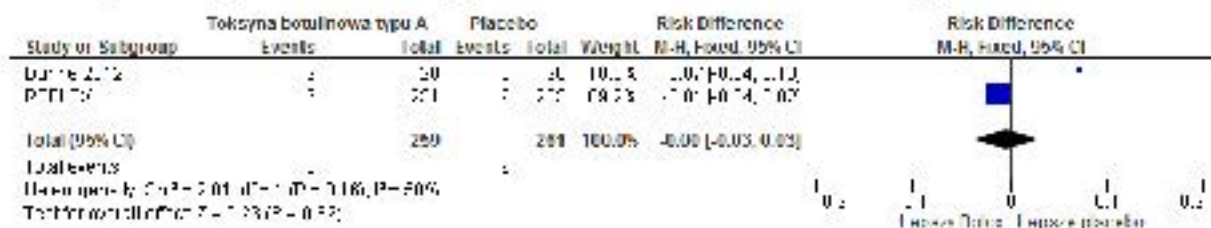
BTX - toksyna botulirowa typu A; PLA - placebo; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNT<sup>†</sup> - liczba pacjentów, którym należy poddać określoną interwencję, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint).

<sup>†</sup> Wynik pochodzi ze strony internetowej alri.ca/trials.gov; <sup>\*\*\*</sup> Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartość dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność prognozowania RevMets; <sup>††</sup> w publikacji zdarzenie nieporównawcze jako ból, nie sprzyjające jego umiarkowaniu - liczba pacjentów objętych tym zdarzeniem nie została tym samym sumę zdarzeń sklasyfikowanych jako poważni pozostających, występujących u co najmniej 5% pacjentów; <sup>†††</sup> łączna liczba pacjentów z obu grup preparatu Botox, tj. 200 II i 300 II.

**Rys. 22. Upadek - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.**



**Rys. 23. Upadek - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.**



## 5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6 Analiza efektywności praktycznej

### 6.1 Strategia przeszukiwania baz danych

W celu identyfikacji danych opisujących efektywność praktyczną preparatu Dysport w terapii dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego, przeszukano rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), bibliograficzne bazy danych i rejestry badań (PubMed, Embase, The Cochrane Library), a także korzystano z wyszukiwarki internetowej (Google).

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono w dniu 13.04.2017. Przeszukiwanie baz przeprowadzono z wykorzystaniem słów kluczowych odnoszących się do efektywności praktycznej.

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

Strategię przeszukiwania przedstawiono w Tab. 17., Tab. 18. i Tab. 19.

**Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 13.04.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees	1 123
#2	botulin*	2 443
#3	onabotulinumtoxinA	295
#4	vistabel	12
#5	onabotulinum toxin A	52
#6	onabotulinumtoxin A	40
#7	Botox	464
#8	abobotulinumtoxinA	90
#9	azzalure	5
#10	dysport	223
#11	abobotulinumtoxin A	7
#12	abobotulinum toxin A	18
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	2 552
#14	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees	605
#15	Spastic*	2 403
#16	#14 or #15	2 403
#17	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	6 979
#18	Stroke*	47 269
#19	poststroke*	917
#20	#17 or #18 or #19	47 561

#21	MeSH descriptor: [Lower Extremity] explode all trees	6 360
#22	Lower Extremit*	5 278
#23	Lower Limb*	6 865
#24	Foot*	11 299
#25	Feet	1 887
#26	Ankle*	6 257
#27	Leg	13 609
#28	Legs	2 842
#29	MeSH descriptor: [Gait] explode all trees	1 540
#30	Gait*	6 171
#31	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	39 639
#32	#13 and #16 and #20 and #31	138
#33	effective*	220 253
#34	retrospect*	27 735
#35	real world	3 701
#36	practic*	89 300
#37	registr*	39 723
#38	#33 or #34 or #35 or #36 or #37	304 877
#40	#32 and #38	60

Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań w bazie EMBASE, 13.04.2017.

Identyfikator pytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'botulinum toxin a'/exp OR 'botulinum toxin a'	17 473
#2	'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident'	262 146
#3	'spasticity'/exp OR 'spasticity'	23 678
#4	'leg'/exp OR 'leg'	389 449
#5	'lower limb'/exp OR 'lower limb'	312 192
#6	'ankle'/exp OR 'ankle'	80 763
#7	'foot'/exp OR 'foot'	164 290
#8	'gait'/exp OR 'gait'	71 320
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	603 823
#10	#1 AND #2 AND #3 AND #9	198
#11	effective*	2 060 382
#12	retrospect*	953 777
#13	real world	51 139
#14	practic*	1 773 120
#15	registr*	255 053
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	4 557 824
#17	#10 AND #16	103

Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 13.04.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Botulinum Toxins [Mesh]	13 795
#2	botulin* [tw]	19 718
#3	onabotulinum toxinA [Supplementary Concept]	851
#4	onabotulinumtoxinA [tw]	1 126
#5	vistabel [tw]	14
#6	onabotulinum toxin A [tw]	100
#7	onabotulinumtoxin A [tw]	86
#8	Botox [tw]	1637
#9	abobotulinum toxinA [Supplementary Concept]	175
#10	azzalure [tw]	11
#11	dysport [tw]	464
#12	abobotulinumtoxin A [tw]	10
#13	abobotulinum toxin A [tw]	21
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	20 046
#15	Muscle Spasticity [Mesh]	8041
#16	Spastic* [tw]	24 486
#17	#15 OR #16	24 486
#18	Stroke [Mesh]	103 396
#19	Stroke* [tw]	233 081
#20	poststroke* [tw]	3 794
#21	#18 OR #19 OR #20	252 773
#22	Lower Extremity [Mesh]	148 121
#23	Lower Extremit* [tw]	52 847
#24	Lower Limb* [tw]	39 128
#25	Foot* [tw]	145 192
#26	Feet [tw]	24 316
#27	Ankle* [tw]	54 858
#28	Leg [tw]	132 894
#29	Legs [tw]	29 155
#30	Gait [Mesh]	21 780
#31	Gait* [tw]	46 483
#32	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	445 318
#33	#14 AND #17 AND #21 AND #32	143
#34	Real world [tw]	21 913
#35	Practic* [tw]	1 132 333
#36	Effectiveness [tw]	351 838
#37	Retrospective [tw]	740 590

#38	#34 OR #35 OR #36 OR #37	2 122 987
#39	#33 AND #38	42

## 6.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

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

Poszukiwano badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym prospektywnych i retrospektywnych badań klinicznych (w szczególności IV fazy), badań obserwacyjnych. Kryteria włączenia obejmowały także bazy danych i rejestrów pacjentów (kryteria włączenia i wykluczenia w zakresie populacji, interwencji, komparatora i wyników zdrowotnych są takie same jak przypadku opracowań pierwotnych dotyczących RCT).

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod kątem zgodności z kryteriami wymienionymi w Tab. 20.

**Tab. 20. Kryteria włączenia i wykluczenia - analiza efektywności praktycznej.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli osoby z poudarową spastycznością kończyn dolnej w zakresie stawu skokowego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdrowi pacjenci.</li> <li>• Badanie przeprowadzone w grupie chorych ze spastycznością z innego powodu niż udar.</li> <li>• Badanie przeprowadzone wśród pacjentów z poudarową spastycznością kończyny górnej.</li> <li>• Badanie przeprowadzone w populacji pediatrycznej.</li> </ul>
Interwencja	Toksyna botulinowa typu A (preparat Dysport) 1500 U dawkowana wg następującego schematu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soleus: 300-550 U (2-4);</li> <li>• Gastrocnemius:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Medial head: 100-450 U (1-3);</li> <li>◦ Lateral head: 100-450 U (1-3);</li> </ul> </li> <li>• Tibialis posterior: 100-250 U (1-3);</li> <li>• Flexor digitorum longus: 50-200 U (1-2);</li> <li>• Flexor digitorum brevis: 50-200 U (1-2);</li> <li>• Flexor hallucis longus: 50-200 U (1-2);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie właściwa interwencja, preparat Dysport w dawce dobowej przekraczającej tę wymienioną w ChPL;</li> <li>• Wyniki przedstawione łącznie dla różnych preparatów toksyny botulinowej typu A, bez wydzielenia preparatu Dysport;</li> <li>• Brak informacji o rodzaju i dawkowaniu stosowanego preparatu.</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Flexor hallucis brevis: 50-100 U (1-2).</li> </ul>	
Komparatory	<p>Nie ograniczono przeszukiwania poprzez komparator, jednak zwracano szczególną uwagę na prace, w których bezpośrednio porównano analizowaną interwencję z preparatem Botox dawkowanym wg następującego schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Soleus: 75 U;</li> <li>Gastrocnemius: <ul style="list-style-type: none"> <li>Medial head: 75 U;</li> <li>Lateral head: 75 U;</li> </ul> </li> <li>Tibialis posteriori: 75 U.</li> </ul>	
Punkty końcowe	<p>Skuteczność leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana wartości MAS;</li> <li>ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzona przez lekarza przy pomocy skali CGI;</li> <li>odsetek pacjentów, u których osiągnięto poprawę wartości w skali MAS o co najmniej jeden punkt.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych.
Metodyka	Wszelkie badania, które wskazują na analizę efektywności praktycznej, oprócz wymienionych w kryteriach wykluczenia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane kontrolowane placebo;* </li> <li>Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania;</li> <li>Prace pogładowe;</li> <li>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</li> </ul>

\* Założono, że badania takie nie dotyczą efektywności praktycznej.

### 6.3 Liczba dostępnych badań efektywności praktycznej oraz prace wykluczone z opracowania

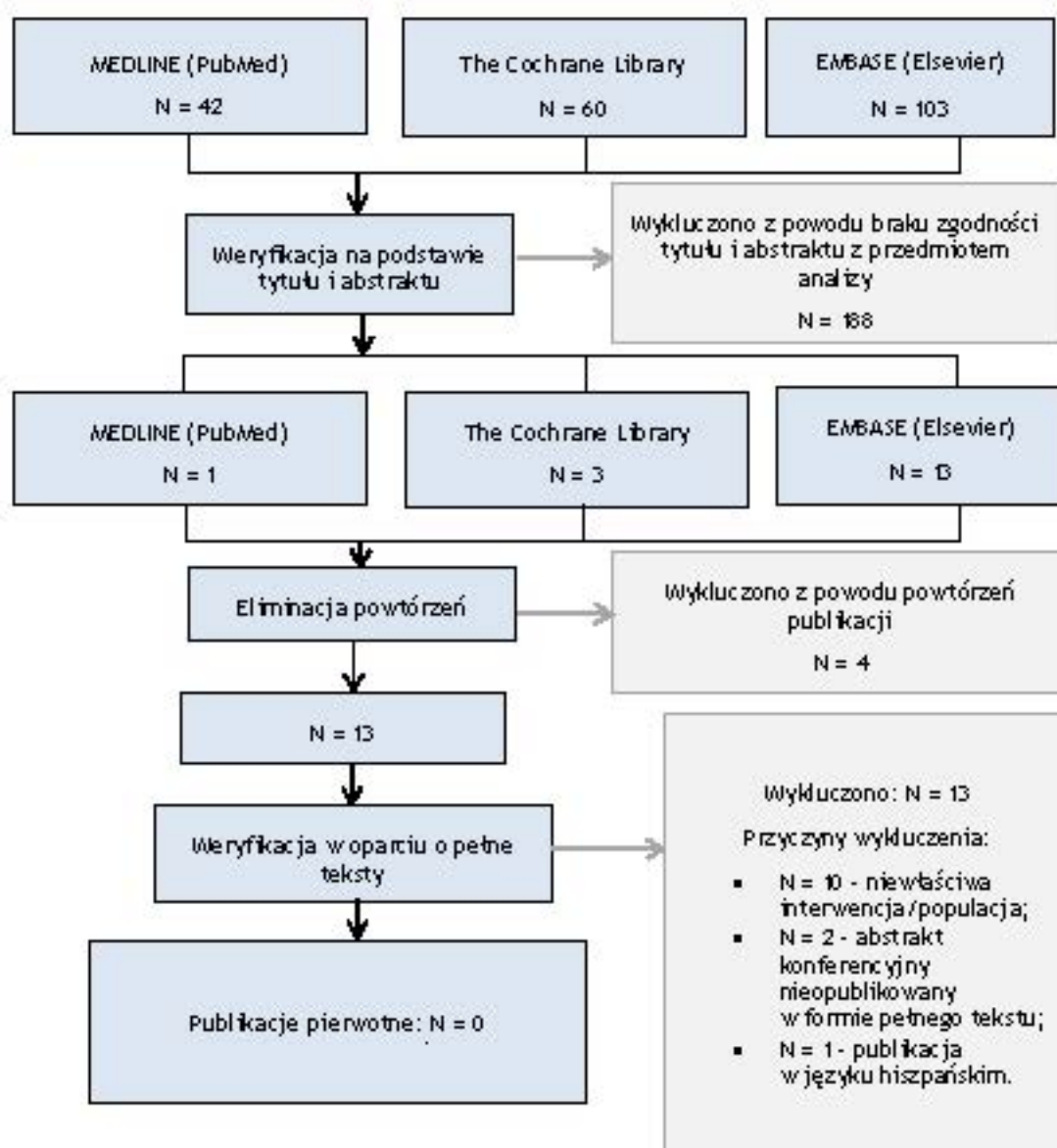
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 205 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 13 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia

z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Selekcję prac włączonych do analizy przedstawiono na diagramie zobrazowanym na Rys. 24. Zestawienie prac wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia - w Tab. 21.

**Rys. 24. Selekcja prac włączonych do opracowania - diagram QUORUM [Moher 1999].**





**Tab. 21. Prace wykluczone z przeglądu.**

<b>Nazwa badania</b>	<b>Kod badania</b>	<b>Publikacja</b>	<b>Przyczyny odrzucenia</b>
SPACE	Harriss 2016	Harriss J, Wissel J, Simon O, Stenberg K, Roche N, Cantú-Brito C, Khaţkova S, Säterö P. SPAsticity in PractICE (SPACE)-an international, observational study of botulinum toxin type A in spasticity. <i>European Journal of Neurology</i> (2016) 23 SUPPL. 2 (726).	W badaniu SPACE pacjenci dostawali różne preparaty toksyny botulinowej typu A, w zależności od dostępności w danym kraju, ponadto, analizo wano w nim pacjentów ze spasty cznością spowodowaną różnymi jednostkami chorobowymi.
	Wissel 2016a	Wissel J, Harriss J, P. Simon O, Stenberg K, Roche N, Cantú-Brito C, Khaţkova S, E. Säterö P. An international, observational study of botulinum toxin type a in spasticity-spasticity in practice (space). <i>PM and R</i> (2016) 8:9 Supplement (S281).	
	Wissel 2016b	Wissel J, Harriss J, Simon O, Stenberg K, Roche N, Cantú-Brito C, Khaţkova S, Säterö P. SPAsticity in PractICE (SPACE)-An international, observational study of botulinum toxin type A in spasticity. <i>Movement Disorders</i> (2016) 31 Supplement 2 (S305-S306).	
ASPIRE	Francisco 2017	Francisco G.E, Bandari D, Bavikatte G, Jost W.H, Adams A.M, Largent J, Esquenazi A. The adult spasticity international registry (aspire study): Baseline demographics and clinical characteristics of patients treated for spasticity. <i>PM and R</i> (2016) 8:9 Supplement (S251-S252).	W badaniu ASPIRE jedynym analizo wany m preparatem był Botox (onabotulinum toxin A), ponadto, analizo wano w nim pacjentów ze spasty cznością spowodowaną różnymi jednostkami chorobowymi.
	Francisco 2016	Francisco G.E, Bandari D, Bavikatte G, Jost W.H, Adams A.M, Largent J, Esquenazi A. The adult spasticity international registry (aspire study): Baseline demographics and clinical characteristics of patients treated for spasticity. <i>PM and R</i> (2016) 8:9 Supplement (S251-S252).	
PROS	Esquenazi 2015	Esquenazi A, Mayer N, Lee S. Experience makes a difference: Data from the patient registry of outcomes in spasticity (PROS) Care World. <i>Toxicon</i> (2015) 93 SUPPL. 1 (S24).	W badaniu PROS jedynym analizo wany m preparatem był Botox (onabotulinum toxin A), porówny wany z iniekcjami fenolu. Oceniano w nim jedynie wynik w skali Ashworth, ogólną ocenę bólu oraz poziom satysfakcji.
	Esquenazi 2014a	Esquenazi A, Mayer N, Lee S. Patient registry of outcomes in spasticity (PROS) care world. <i>PM and R</i> (2014) 6:8 SUPPL. 2 (S112).	
	Esquenazi 2014b	Esquenazi A, Mayer N, Lee S. Patient registry of outcomes in spasticity (PROS) care world. <i>Neurology</i> (2014) 82:10 SUPPL. 1.	
	Esquenazi 2012	Esquenazi A, Mayer N, Lee S, Brashear A, Elovic E, Francisco G.E, Yablon S. PROS Study Group. Patient registry of outcomes	

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
		in spasticity care. American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists (2012) 91:9 (729-746).	
	Esquenazi 2011	Esquenazi A. Brashear A. Elovic E.P. Francisco G.E. Lee S. Mayer N.H. Yablon S.A. Patient registry of outcomes in spasticity care. PM and R (2011) 3:10 SUPPL. 1 (S258).	
López De Munain 2015	López De Munain 2015	López De Munain L. Vallis-Solé J. Hernandez E. Effectiveness of Botulinum toxin A (BoNT-A) in adults with post-stroke lower limb spasticity in Spain: Goal attainment after one injection cycle. Toxicon (2015) 93 SUPPL. 1 (S19).	Abstrakt konferencyjny.
Esquenazi 2016	Esquenazi 2016	Esquenazi A. Lee S. Mayer N.H. Brashear A. Francisco G.E. Yablon E.E.S.A. Garreta R. Wissel J. Molteni F. Patient registry of spasticity care world data analysis based on physician experience. PM and R (2016) 8:9 Supplement (S254).	Abstrakt konferencyjny.
5E	Garreta-Figuera 2016	Garreta-Figuera R., Torrequebrada-Gimenez A., En Representacion Del Grupo de Estudio 5e ER. [An assessment of the management of spasticity in Spain: the 5E Study]. Rev Neurol. (2016) Oct 1;63 (7):289-96.	Publikacja po hiszpańsku.

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Dysport (toksyny botulinowej typu A) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego w porównaniu do innego preparatu toksyny botulinowej typu A - preparatu Botox.

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. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane.

Do dnia 28.03.2017 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport 1 pracę pełno tekstową, która opisywała 1 kontrolowane badanie kliniczne stanowiące porównanie preparatu Dysport z placebo i 4 prace (w tym 2 pełno tekstowe), które opisywały 3 kontrolowane badania kliniczne stanowiące porównanie preparatu Botox z placebo. Ponadto, w procesie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano [REDACTED]

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport włączono:

- Pittock 2003;

Na potrzeby porównania pośredniego zidentyfikowano następujące badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia preparatem Botox:

- Dunne 2012;
- Kaji 2010;
- REFLEX (opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego).

Badania: Pittock 2003 i REFLEX cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego. Powodem obniżenia oceny jest brak informacji na temat zaślepienia oceny efektów w obu badaniach oraz brak szczegółowego opisu metody randomizacji i ukrycia jej kodu w badaniu REFLEX. Pozostałe badania uwzględnione w ramach niniejszej analizy cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania w tym celu, które kwalifikowałoby się do włączenia do niniejszej analizy.

## Skuteczność leczenia

W Tab. 22. przedstawiono wyniki analizy skuteczności preparatu Dysport stosowanego we wnioskowanej populacji w porównaniu do preparatu Botox w zakresie zmiennych ciągłych.

Tab. 22. Wyniki z zakresu skuteczności leczenia - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Badanie	Toksyna botulinowa typu A			Placebo			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95%CI)	Wartość P
Ocena osiągniętej odpowiedzi przez lekarza (CGI)	Dysport vs placebo								
	Botox vs placebo								
REFLEX	233	0,86 <sup>a</sup>	0,99 <sup>a</sup>	239 <sup>a</sup>	0,69 <sup>a</sup>	0,90 <sup>a</sup>	0,21 (-0,04; 0,38)	0,0145	
	Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								
Średnie zmniejszenie AMS w 4. tygodniu	Dysport vs placebo								
	REFLEX	233	-0,20	b.d. <sup>^</sup>	235	-0,60	b.d. <sup>^</sup>	-0,20 (-0,38; 0,02)	0,0270 <sup>^</sup>
	Kaji 2010	56	-0,28	0,69	62	-0,46	0,72	-0,45 (-0,70; 0,20)	0,0007
	Meta-analiza							-0,31 (-0,55; -0,07)	0,01
	Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								
Średnie zmniejszenie AMS w 12. tygodniu	Dysport vs placebo								
	Botox vs placebo								
Kaji 2010	54	-0,56	0,69	61	-0,40	0,58	-0,16 (-0,39; 0,07)	0,1841	
	Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference) - stosuje się do meta-analiz.

<sup>a</sup> Średnie wartości zmierzony i odchylenie standardowe pochodzą ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); <sup>^</sup> w publikacji na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) brak jest wartości odchylenia standardowego dla średnich zmierzony w 4. tygodniu - różnicę efektu oszacowano zatem na podstawie wartości p dla różnic między grupami; <sup>^</sup> W publikacji wartość p dla różnic między grupami w 4. tygodniu określono jako 0,027 (z mierzony dla 4. i 6. tygodnia łącznie - 0,010) - w analizie przyjęto zaobserwowane, tj. wartość p równą 0,027.

W Tab. 23. przedstawiono wyniki analizy skuteczności preparatu Dysport stosowanego we wnioskowanej populacji w porównaniu do preparatu Botox w zakresie zmiennych binarnych.

Tab. 23. Wyniki z zakresu skuteczności leczenia - zmienne binarne.

Punkt końcowy	Badanie	BTX n/N	PLA n/N	OR		RD*		NNTB (95% CI)	
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P		
Odsetek pacjentów ze zmianą AMS o co najmniej 1 punkt w 4. tygodniu	Dysport vs placebo								
	Fittok 2008	31/60 (51,7%)	8/55 (14,5%)	6,28 (2,54; 15,82)	0,0001	37,12 (21,41; 52,83)	0,0000	3 (2; 5)	
	Botox vs placebo								
	REFLEX	121/233 (51,9%)	91/235 (38,7%)	1,71 (1,18; 2,47)	0,0042	13,21 (4,27; 22,15)	0,0088	8 (5; 23)	
	Kaji 2010	39/58 (67,2%)	18/62 (29,0%)	5,02 (2,31; 10,90)	0,0000	38,21 (21,67; 54,75)	0,0000	3 (2; 5)	
Metaanaliza	160/291	109/297	2,77 (0,97; 7,91)	0,0572	25 (0; 49)	0,0477	4 (2; 405) NNT		
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)									
Odsetek pacjentów ze zmianą AMS o co najmniej 1 punkt w 8. tygodniu	Dysport vs placebo								
	Fittok 2008	35/60 (58,3%)	14/55 (25,5%)	4,10 (1,85; 9,08)	0,0005	32,88 (15,90; 49,85)	0,0001	3 (2; 6)	
	Botox vs placebo								
	REFLEX	113/233 (48,5%)	92/235 (39,1%)	1,46 (1,01; 2,11)	0,0419	9,35 (0,40; 18,30)	0,0407	11 (5; 251)	
	Kaji 2010	38/58 (65,5%)	20/62 (32,3%)	3,99 (1,87; 8,53)	0,0004	33,26 (16,38; 50,14)	0,0001	3 (2; 6)	
Metaanaliza	151/291	112/297	2,28 (0,86; 6,06)	0,0977	20 (-3; 44)	0,0901	-		
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)				1,80 (0,51; 6,34)		12,88 (-16,11; 41,87)		-	
Odsetek pacjentów ze zmianą AMS o co najmniej 1 punkt w 12. tygodniu	Dysport vs placebo								
	Fittok 2008	29/60 (48,3%)	16/55 (29,1%)	2,28 (1,05; 4,96)	0,0362	19,24 (1,81; 36,68)	0,0305	5 (3; 55)	
	Botox vs placebo								
	REFLEX	75/233 (32,2%)	54/235 (23,0%)	1,59 (1,06; 2,40)	0,0263	9,21 (1,15; 17,27)	0,0251	11 (6; 87)	
	Kaji 2010	25/58 (43,1%)	21/62 (33,9%)	1,48 (0,71; 3,10)	0,2995	9,28 (-8,12; 26,59)	0,2971	-	
Metaanaliza	100/291	75/297	1,56 (1,09; 2,24)	0,0144	9 (2; 17)	0,0135	11 (6; 52)		
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)									

BTX - toksyna botulinowa typu A; PLA - placebo; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint).

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych, wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do trzech cyfrów tyższe względu na dokładność prognozy w skali RevMA.

Pozostałe punkty końcowe były raportowane w sposób uniemożliwiający porównanie obu preparatów toksyny botulinowej typu A.

## Bezpieczeństwo leczenia

W Tab. 24. przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa preparatu Dysport we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu do preparatu Botox.

**Tab. 24. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa leczenia.**

Punkt końcowy	Ecdanie	BTX n/N	PLA n/N	OR		RD*		HRTI (95% CI)	
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P		
Zdarzenia niepożądane ogólnie	Dysport vs placebo								
	Fitook 2003	19/60 (31,7%)	15/55 (27,3%)	1,24 (0,55; 2,76)	0,6063	4,39 (- 12,25; 21,04)	0,6049	-	
	Botox vs placebo								
	Kaji 2010	26/58 (44,8%)	27/62 (43,5%)	1,05 (0,51; 2,17)	0,8879	1,28 (- 16,50; 19,06)	0,8879	-	
	REFLEX	97/231 (42,0%)	82/233 (35,2%)	1,33 (0,92; 1,94)	0,1329	6,80 (-2,04; 15,64)	0,1317	-	
Meta-analiza	123/289	109/295	1,27 (0,91; 1,77)	0,16	6 (-2,14)	0,16	-		
Porównanie pośrednie (Blazer 1997)									
Poważne zdarzenia niepożądane	Dysport vs placebo								
	Botox vs placebo								
	Dunne 2012	4/28 (14,3%)	3/28 (10,7%)	1,39 (0,28; 6,87)	0,6871	3,57 (- 13,73; 20,87)	0,6857	-	
	Kaji 2010	5/58 (8,6%)	1/62 (1,6%)	5,75 (0,65; 50,83)	0,1154	7,01 (-0,87; 14,88)	0,0811	-	
	REFLEX	10/231 (4,3%)	9/233 (3,9%)	1,13 (0,45; 2,82)	0,8000	0,47 (-3,14; 4,07)	0,8000	-	
	Meta-analiza	19/317	13/323	1,52 (0,74; 3,14)	0,26	2 (-1; 5)	0,25	-	
Porównanie pośrednie (Blazer 1997)									
BSI w kończyntie	Dysport vs placebo								
	Fitook 2003	6/60 (10,0%) <sup>^</sup>	5/55 (9,1%) <sup>^</sup>	1,11 (0,32; 3,87)	0,8685	0,91 (-9,83; 11,65)	0,8682	-	
Botox vs placebo									
REFLEX	11/231 (4,8%)	11/233 (4,7%)	1,01 (0,43; 2,38)	0,9635	0,04 (-3,83; 3,91)	0,9635	-		

Punkt krońowy	Bedańe	BTX n/n	PLA n/n	OR		RD*		HHTI (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
	Porównanie pośrednie (Buzher 1997)							
Bóle stawów	Dysport vs placebo							
	Botox vs placebo							
	REFLEX	8/231 (3,5%)	2/233 (0,9%)	4,14 (0,87; 19,73)	0,0742	2,60 (-0,08; 5,24)	0,0530	-
	Porównanie pośrednie (Buzher 1997)							
Ból pleców	Dysport vs placebo							
	Botox vs placebo							
	REFLEX	6/231 (2,6%)	4/233 (1,7%)	1,53 (0,43; 5,45)	0,5166	0,83 (-1,76; 3,52)	0,5138	-
	Porównanie pośrednie (Buzher 1997)							
I padek	Dysport vs placebo							
	Botox vs placebo							
	REFLEX	6/231 (2,6%)	9/233 (3,9%)	0,66 (0,23; 1,90)	0,4439	-1,27 (- 4,48; 1,95)	0,4404	-
	Durme 2012	2/28 (7,1%)	0/28 (0,0%)	5,38 (0,25; 117,25)	0,2847	7,14 (-4,12; 18,40)	0,2138	-
	Atlas realiz	8/259	9/261	0,90 (0,35; 2,30)	0,82	-0 (-3; 3)	0,82	-
	Porównanie pośrednie (Buzher 1997)							
Zapalenie rosogrdzieli	Dysport vs placebo							
	Botox vs placebo							
	REFLEX	8/231 (3,5%)	7/233 (3,0%)	1,16 (0,41; 3,25)	0,7801	0,46 (-2,76; 3,68)	0,7799	-
	Porównanie pośrednie (Buzher 1997)							
Dręwin	Dysport vs placebo							
	Botox vs placebo							
	Durme 2012	2/54 (3,7%)	2/29 (6,9%)	0,52 (0,07; 3,89)	0,5237	-3,19 (- 13,70; 7,32)	0,5515	-
	Porównanie pośrednie (Buzher 1997)							
Depresja	Dysport vs placebo							

Punkt końcowy	Badanie	BTX n/N	PLA n/N	OR		RD*		NNTI (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Botox vs placebo								
	REFLEX**	2/231 (0,9%)	0/233 (0,0%)	5,09 (0,24; 106,55)	0,2946	0,87 (-0,59; 2,32)	0,2433	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)								

BTX - toksyna botulinowa typu A; PLA - placebo; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint).

\*\* Wynik pochodzi ze strony internetowej clinicaltrials.gov; \*\*\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartość dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan; ^ w publikacji z danymi raportowymi jako ból, nie spastyzowane jego umiarkowanie - liczba pacjentów objętych tym zdarzeniem nie posiadałym stałowi sumę zdarzeń sklasyfikowanych jako powikłania pozostających, występujących u co najmniej 5% pacjentów; # łączna liczba pacjentów z obu grup preparatu Botox, tj. 200 i 300 il.

## 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

### 7.2.1 Ograniczenia analizy

Pośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- Brak badań umiarkowanych przeprowadzenie porównania bezpośredniego preparatu Dysport z preparatem Botox i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością.
- Relatywnie mała liczba badań dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A, a w szczególności preparatu Dysport w populacji dorosłych pacjentów ze spastyznością kończyny dolnej.
- Dwa główne badania, na których oparto analizę, przeprowadzone w grupach o dużej liczbie, nie są jeszcze opublikowane w formie pełno tekstowej - [redacted] natomiast w przypadku badania REFLEX porównującego preparat Botox z placebo korzystano z doniesień konferencyjnych (plakat konferencyjny i abstrakt) oraz z danych raportowanych w bazie badań klinicznych clinicaltrials.gov. Korzystanie wyłącznie z doniesień konferencyjnych rzutuje negatywnie na analizę, jako że są one bardzo syntetyczne, ze względu na skróconą formę, skupiają się na najważniejszych kwestiach i nie zawierają takich elementów, jak metodyka, szczegółowy opis przebiegu badania czy metod statystycznych, które są źródłem informacji na temat jakości badania i wiarygodności płynących z niego wniosków.
- Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych dotyczących analizowanej populacji, w związku z czym brak jest punktu odniesienia dla wniosków płynących z niniejszej analizy.



## 7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić:

- Dwa badania włączone do niniejszej analizy cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego spowodowane brakiem informacji na temat zaślepienia oceny efektów w obu badaniach oraz brakiem szczegółowego opisu metody randomizacji i ukrycia jej kodu w badaniu REFLEX.
- Wynik pod względem 10-metrowego testu szybkości chodu (WST, ang. *walking speed test*) był oceniany w [REDACTED] i Kaji 2010, jednak forma przedstawienia wyników powoduje, że są one nieporównywalne między sobą i z tego względu punkt końcowy nie został uwzględniony w niniejszej analizie.

- [REDACTED]
- Badanie REFLEX porównujące preparat Botox z placebo opublikowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego, w związku z czym brak jest w nim szczegółowego opisu protokołu leczenia, metod statystycznych i uzasadnienia liczebności próby.
  - W badaniach Pittock 2003 i Dunne 2012 nie raportowano wyjściowych wartości w skali MAS, co utrudnia określenie wyjściowego stanu pacjentów włączonych do tych badań.
  - W przypadku punktu końcowego *średnia zmiana MAS* w badaniu REFLEX brak jest wartości odchylenia standardowego dla średnich zmian w 4. tygodniu - różnicę efektu oszacowano zatem na podstawie wartości p dla różnicy między grupami. Ponadto, w publikacji wartość p dla różnicy między grupami w 4. tygodniu określono jako  $\leq 0,027$  (zmiana dla 4. i 6. tygodnia łącznie - 0,010) - w analizie przyjęto założenie konserwatywne, tj. wartość p równą 0,027.
  - W przypadku zmiennych binarnych, dla których raportowano wartości różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*), wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych, natomiast wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

- [REDACTED]
- W badaniu Dunne 2012 częstość występowania drgawek raportowano łącznie dla obu dawek preparatu Botox, tj. 200 i 300 U.
  - W badaniu Pittock 2003 raportowano zdarzenie niepożądane określone jako ból, jednak nie określono umiejscowienia bólu. Ze względu na charakterystykę

analizowanego wskazania przyjęto, że ból dotyczy kończyny i zestawiono dane z danymi z innych badań klinicznych, w których punkt końcowy wprost zdefiniowano jako *ból kończyny*.

## 7.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, które kwalifikowałyby się do włączenia do niniejszej analizy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





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

[REDACTED]

## 7.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem Dysport względem preparatu Botox wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. W celu porównania preparatu Dysport względem preparatu Botox konieczne było wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator w postaci placebo, co obniża siłę dowodów płynących z powyższego zestawienia. Badania: Pittcock 2003 i REFLEX cechuje nieznanie ryzyko błędu systematycznego.

## 7.5 Heterogeniczność

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (tj. badań typu *head-to-head*), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. W przypadku takiego porównania należy ocenić heterogeniczność metodyczną i kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego. [AOTMiT 2016]

Pod względem klinicznym badania włączone do niniejszej analizy były porównywalne między sobą. Średnia wieku pacjentów włączonych do grup terapeutycznych poszczególnych badań była zbliżona i mieściła się w zakresie 51,4-62,5 lat. We wszystkich badaniach przeważającą część populacji stanowili mężczyźni - od 58,3 do 85,7% w poszczególnych grupach. W większości badań była znaczna przewaga rasy kaukaskiej (82,6-93,0%). Wyjątek stanowi badanie Kaji 2010, w którym całość populacji stanowili pacjenci rasy azjatyckiej, jednak ze względu na charakterystykę schorzenia i zastosowanej interwencji, rasa pacjentów nie powinna mieć znaczenia dla wnioskowania. W 2 badaniach brak jest danych na temat rasy włączonych pacjentów (Pittcock 2003 i Dunne 2002). We wszystkich uwzględnionych do analizy badaniach masa ciała pacjentów była zbliżona - 74,3-80,2 kg w poszczególnych grupach, przy czym nieco mniejsze wartości odnotowano w przypadku badania Kaji 2010, co wynika z azjatyckiego pochodzenia pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie 5.

Czas od wystąpienia udaru w poszczególnych badaniach wynosił od 3,35 lat w badaniu Pittcock 2003 do 6,37 lat w badaniu Kaji 2010. W badaniu Dunne 2012 było to 3,38 lat, [REDACTED], a w REFLEX - 5,35 lat. Wyjściowa wartość MAS mieściła się w przedziale od 3,3 w badaniu Kaji 2010 do 4,1 w badaniu REFLEX. W badaniach Pittcock 2003 i Dunne 2012 nie raportowano wyjściowej wartości w zakresie tej zmiennej. Przyczyną spastyczności w przeważającej większości badań był udar mózgu, [REDACTED]

[REDACTED]. Szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie 5.

Badania były porównywalne pod względem kryteriów włączenia pacjentów do badania i wykluczania z niego. Wszędzie włączano pacjentów dorosłych ze spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego. W większości badań okres od udaru do udziału w badaniu

musiał wynosić minimum 3 miesiące, [REDAKTOWANE]  
Szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie 4.

Badania były również porównywalne pod względem metodologicznym. Wszystkie badania miały charakter prospektywnych, wielośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych prób klinicznych kontrolowanych placebo. Wszystkie też były równoległe. Większość badań miała 12-tygodniowy horyzont obserwacji - [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. W prawie wszystkich badaniach opisano szczegółowy protokół leczenia, metody statystyczne oraz uzasadnienie liczebności próby. Wyjątek stanowi badanie REFLEX, w którym brak opisu najprawdopodobniej wynika z faktu, że badanie nie zostało jeszcze opublikowane w formie pełnego tekstu, a jedynie abstraktu konferencyjnego. W przypadku wszystkich włączonych badań opisano udział sponsora, którym był podmiot odpowiedzialny. Szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie 8.

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] W żadnym z włączonych badań różnica utraty pacjentów z obserwacji pomiędzy grupami nie przekraczała 10%. Szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie 6.

Pod względem definicji lub formy przedstawienia części drugorzędowych punktów końcowych zidentyfikowano różnice, które uniemożliwiły uwzględnienie wyników dla tych punktów końcowych w analizie porównawczej. Opis punktów końcowych, które pokrywały się w badaniach, jednak sposób ich zdefiniowania lub przedstawienia uniemożliwił włączenie ich do analizy przedstawiono w Aneksie 7.

Podsumowując, badania włączone do analizy cechowała relatywnie niska heterogeniczność kliniczna i metodologiczna. Wyjściowa charakterystyka pacjentów, odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów były porównywalne między poszczególnymi badaniami, podobnie jak metodyka i projekt poszczególnych badań. Nie odnotowano heterogeniczności statystycznej - sposób przedstawienia wyników umożliwił zastosowanie tych samych metod statystycznych do wszystkich włączonych badań pod względem najważniejszych punktów końcowych, dzięki czemu możliwe było przeprowadzenie porównań pośrednich. Największe różnice zidentyfikowano pod względem definicji części drugorzędowych punktów końcowych, których heterogeniczność skutkowałą brakiem możliwości włączenia tych punktów do analizy porównawczej.

## 8 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Dysport (abobotulinum toxin A) w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego w porównaniu do zastosowania preparatu Botox (onabotulinum toxin A).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (PubMed), Embase (Elsevier) oraz The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Metodologię zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane.

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (2 porównujące Dysport z placebo i 3 porównujące Botox z placebo), które uwzględniono w ramach porównania pośredniego metodą Buchera za pośrednictwem wspólnego komparatora - placebo. Nie zidentyfikowano badań, które bezpośrednio porównywałyby ze sobą oba preparaty toksyny botulinowej typu A. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- badania porównujące preparat Dysport z placebo:
  - Pittock 2003;
  - [REDACTED]
- badania porównujące preparat Botox z placebo:
  - Dunne 2012;
  - Kaji 2010;
  - REFLEX (badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego).

[REDACTED]

[REDACTED]



Pozostałe punkty końcowe uwzględnione w badaniach dla preparatów Dysport i Botox były raportowane w sposób uniemożliwiający przedstawienie własnych statystyk oraz wykonie porównania pośredniego metodą Buchera.

[REDACTED]

W kontekście powyższych wyników, zastosowanie preparatu Dysport stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego. [REDACTED]

[REDACTED] należy podkreślić, że Dysport pozwala na ostrzykiwanie szerszego zakresu mięśni zaangażowanych w powstawanie spastyczności poudarowej w obrębie stawu skokowego.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 28.03.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees	1 117
#2	botulin*	2 437
#3	onabotulinum toxinA	294
#4	vistabel	12
#5	onabotulinum toxin A	52
#6	onabotulinum toxin A	40
#7	Botox	463
#8	abobotulinumtoxinA	88
#9	azzalure	5
#10	dysport	221
#11	abobotulinumtoxin A	7
#12	abobotulinum toxin A	18
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	2 544
#14	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees	604
#15	Spastic*	2 387
#16	#14 or #15	2 387
#17	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	6 983
#18	Stroke*	46 982
#19	poststroke*	909
#20	#17 or #18 or #19	47 272
#21	MeSH descriptor: [Lower Extremity] explode all trees	6 341
#22	Lower Extremit*	5 248
#23	Lower Limb*	6 834
#24	Foot*	11 255
#25	Feet	1 876
#26	Ankle*	6 239
#27	Leg	13 579
#28	Legs	2 837
#29	MeSH descriptor: [Gait] explode all trees	1 530
#30	Gait*	6 148
#31	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	39 503

#32	#13 and #16 and #20 and #31 [Trails]	105
-----	--------------------------------------	-----

**Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 28.03.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'botulinum toxin a'/exp OR 'botulinum toxin a'	17 406
#2	'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident'	261 282
#3	'spasticity'/exp OR 'spasticity'	23 592
#4	'leg'/exp OR 'leg'	386 343
#5	'lower limb'/exp OR 'lower limb'	306 541
#6	'ankle'/exp OR 'ankle'	80 344
#7	'foot'/exp OR 'foot'	163 396
#8	'gait'/exp OR 'gait'	70 709
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	599 181
#10	#1 AND #2 AND #3 AND #9	197

**Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 28.03.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Botulinum Toxins [Mesh]	13 795
#2	botulin* [tw]	19 718
#3	onabotulinumtoxinA [Supplementary Concept]	851
#4	onabotulinumtoxinA [tw]	1 126
#5	vistabel [tw]	14
#6	onabotulinum toxin A [tw]	100
#7	onabotulinumtoxin A [tw]	86
#8	Botox [tw]	1637
#9	abobotulinumtoxinA [Supplementary Concept]	175
#10	azzalure [tw]	11
#11	dysport [tw]	464
#12	abobotulinumtoxin A [tw]	10
#13	abobotulinum toxin A [tw]	21
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	20 046
#15	Muscle Spasticity [Mesh]	8041
#16	Spastic* [tw]	24 486
#17	#15 OR #16	24 486
#18	Stroke [Mesh]	103 396
#19	Stroke* [tw]	233 081
#20	poststroke* [tw]	3794
#21	#18 OR #19 OR #20	252 773

#22	Lower Extremity [Mesh]	148 121
#23	Lower Extremity* [tw]	52 847
#24	Lower Limb* [tw]	39 128
#25	Foot* [tw]	145 192
#26	Feet [tw]	24 316
#27	Ankle* [tw]	54 858
#28	Leg [tw]	132 894
#29	Legs [tw]	29 155
#30	Gait [Mesh]	21 780
#31	Gait* [tw]	46 483
#32	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	445 318
#33	#14 AND #17 AND #21 AND #32	143

## Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 31. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 28.03.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees	1 117
#2	botulin*	2 437
#3	abobotulinumtoxinA	88
#4	azzalure	5
#5	dysport	221
#6	abobotulinumtoxin A	7
#7	abobotulinum toxin A	18
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	2 554
#9	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees	604
#10	Spastic*	2 387
#11	#9 or #10	2 387
#12	MeSH descriptor: [Lower Extremity] explode all trees	6 341
#13	Lower Extremity*	5 248
#14	Lower Limb*	6 834
#15	Foot*	11 255
#16	Feet	1 876
#17	Ankle*	6 239
#18	Leg	13 579
#19	Legs	2 837
#20	MeSH descriptor: [Gait] explode all trees	1 530
#21	Gait*	6 148

#22	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	39 503
#23	#8 and #11 and #22 [Cochrane Reviews; Other Reviews]	49

**Tab. 32. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE, 28.03.2017.**

Klasyfikacja zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'botulinum toxin a'/exp OR 'botulinum toxin a'	17 406
#2	'spasticity'/exp OR 'spasticity'	23 592
#3	'leg'/exp OR 'leg'	386 343
#4	'lower limb'/exp OR 'lower limb'	306 541
#5	'ankle'/exp OR 'ankle'	80 344
#6	'foot'/exp OR 'foot'	163 396
#7	'gait'/exp OR 'gait'	70 709
#8	3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	599 181
#9	#1 AND #2 AND #8	885
#10	#9 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	48

**Tab. 33. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 28.03.2017.**

Klasyfikacja zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Botulinum Toxins [Mesh]	13 795
#2	botulin* [tw]	19 718
#3	abobotulinumtoxinA [Supplementary Concept]	175
#4	azzalure [tw]	11
#5	dysport [tw]	464
#6	abobotulinumtoxin A [tw]	10
#7	abobotulinum toxin A [tw]	21
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	19 728
#9	Muscle Spasticity [Mesh]	8041
#10	Spastic* [tw]	24 486
#11	#9 OR #10	24 486
#12	Lower Extremity [Mesh]	148 121
#13	Lower Extremit* [tw]	52 847
#14	Lower Limb* [tw]	39 128
#15	Foot* [tw]	145 192
#16	Feet [tw]	24 316
#17	Ankle* [tw]	54 858
#18	Leg [tw]	132 894
#19	Legs [tw]	29 155

#20	Gait [Mesh]	21 780
#21	Gait* [tw]	46 483
#22	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	445 318
#23	#8 AND #11 AND #22	553
#24	#23 Filters : Systematic Reviews ; Meta-Analysis	51

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

### Badania pierwotne

#### Dysport vs placebo

##### Pittock 2003

Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovský P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):289-300.



Badanie nieopublikowane. Dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.

#### Botox vs placebo

##### Dunne 2012

Dunne JW, Gracies JM, Hayes M, Zeman B, Singer BJ; Multicentre Study Group. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinum toxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. *Clin Rehabil.* 2012 Sep;26(9):787-97.

##### Kaji 2010

Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum Toxin type A in post-stroke Lower Limb Spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol.* 2010 Aug;257(8):1330-7.

#### REFLEX

Badanie nieopublikowane w pełnym tekście. Dane pochodzą ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT01575054) i z abstraktu konferencyjnego:

Esquenazi A, Wein T et al. Onabotulinum toxinA Treatment in Adult Patients with Post-Stroke Lower Limb Spasticity: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *PM&R, Volume 7, Issue 9, S98-S99.*

oraz plakatu:

Wein T, Esquenazi A et al. Onabotulinum toxinA Treatment in Adult Patients with Post-Stroke Lower Limb Spasticity: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. Presented at the American Academy of Neurology (AAN 2015), April 18-25, 2015, Washington, DC.

## **Opracowania wtórne**

Nie zidentyfikowano.



## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### Badania pierwotne

Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Baricich 2008	Baricich A, Carda S, Bertoni M, Madema L, Cisari C. A single-blinded, randomized pilot study of Botulinum Toxin type A combined with non-pharmacological treatment for Spastic foot. <i>J Rehabil Med.</i> 2008 Nov;40(10):870-2.	Niewłaściwy komparator - wszyscy otrzymują toksynę botulinową
Borg 2011	Borg J, Ward AB, Wissel J, Kulkarni J, Sakel M, Ertzgaard P, Åkerlund P, Reuter I, Herrmann C, Satkunam L, Wein T, Girod I, Wright N; BEST Study Group. Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal Spasticity. <i>J Rehabil Med.</i> 2011 Jan;43(1):15-22.	Brak wyników - publikacja opisująca jedynie projekt badania
Burbaud 1996	Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, Mazaux JM, Bioulac B, Barat M, Lagueny A. A randomised, double blind, placebo controlled trial of Botulinum Toxin in the treatment of Spastic foot in hemiparetic patients. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 1996 Sep;61(3):265-9.	Forma przedstawienia wyników uniemożliwia włączenie ich do porównania
Carda 2011	Carda S, Invernizzi M, Baricich A, Cisari C. Casting, taping or stretching after Botulinum Toxin type A for Spastic equinus foot: a single-blind randomized trial on adult stroke patients. <i>Clin Rehabil.</i> 2011 Dec;25(12):1119-27.	Niewłaściwa interwencja - toksyna botulinowa Xeomin <sup>®</sup>
Ding 2015	Ding XD, Zhang GB, Chen HX, Wang W, Song JH, Fu DG. Color Doppler ultrasound-guided Botulinum Toxin type A injection combined with an ankle foot brace for treating Lower Limb Spasticity after a stroke. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2015;19(3):406-11.	Niewłaściwa interwencja - jako interwencję stosowano toksynę botulinową typu A - liofilizowany proszek wyprodukowany przez Lanzhou Institute of Biological Products (w badaniu stosowaną substancją czynną był preparat inny niż Botox lub Dysport).
Farina 2008	Farina S, Migliorini C, Gandolfi M, Bertolasi L, Casarotto M, Manganotti P, Fiaschi A, Smania N. Combined effects of botulinum toxin and casting treatments on lower limb spasticity after stroke. <i>Funct Neurol.</i> 2008 Apr-Jun;23(2):87-91.	Niewłaściwy komparator - wszyscy otrzymują toksynę botulinową

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Fietzek 2014	Fietzek UM, Kossmehl P, Schelosky L, Ebersbach G, Wissel J. Early Botulinum Toxin treatment for Spastic pes equinovarus—a randomized double-blind placebo controlled study. <i>Eur J Neurol</i> . 2014 Aug;21(8):1089-95.	Niewłaściwa populacja - do badania włączano pacjentów nie tylko ze spastycznością po udarze (dodatkowo po urazach mózgu lub niedotlenieniu mózgu), wyniki przedstawione łącznie
Hesse 1994	Hesse S, Lücke D, Malezic M, Bertelt C, Friedrich H, Gregoric M, Mauritz KH. Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 1994 Nov;57(11):1321-4.	Badanie niekontrolowane
Hesse 1996	Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH. Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. <i>Stroke</i> . 1996 Mar;27(3):455-60.	Badanie niekontrolowane
Johnson 2004	Johnson CA, Burridge JH, Strike PW, et al. The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> . 2004;85:902-909.	Niewłaściwa interwencja (fizjoterapię w połączeniu z toksyną botulinową i funkcjonalną stymulacją elektryczną [FES])
Karadag-Saygi 2010	Karadag-Saygi E, Cubukcu-Aydoseli K, Kablan N, Ofluoglu D. The role of kinesioteaping combined with Botulinum Toxin to reduce plantar flexors Spasticity after stroke. <i>Top Stroke Rehabil</i> . 2010 Jul-Aug;17(4):318-22.	Niewłaściwy komparator - wszyscy otrzymują toksynę botulinową
Mancini 2005	Mancini F, Sandrini G, Moglia A, Nappi G, Pacchetti C. A randomised, double-blind, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of Botulinum Toxin type A (Botox) for the treatment of Spastic foot. <i>Neurol Sci</i> . 2005 Apr;26(1):26-31.	Niewłaściwy komparator - wszyscy otrzymują toksynę botulinową
Picelli 2014	Picelli A, Dambruso F, Bronzato M, Barausse M, Gandolfi M, Smania N. Efficacy of the rapetic ultrasound and transcutaneous electrical nerve stimulation compared with Botulinum Toxin type A in the treatment of Spastic equinus in adults with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. <i>Top Stroke Rehabil</i> . 2014;21 Suppl 1:58-16.	Niewłaściwa interwencja dla porównania z badaniem Johnson 2004 (toksyna botulinowa bez stymulacji elektrycznej) oraz niewłaściwy komparator dla porównania z badaniami zidentyfikowanymi dla Dysportu (terapeutyczne ultradźwięki i przeszko ma elektryczna stymulacja nerwów [TENS])
Pimentel 2014	Pimentel LH, Alencar FJ, Rodrigues LR, Sousa FC, Teles JB. Effects of Botulinum Toxin type A for Spastic foot in post-stroke patients enrolled in a rehabilitation program. <i>Arq Neuropsiquiatr</i> . 2014 Jan;72(1):28-32.	Niewłaściwy komparator - wszyscy otrzymują toksynę botulinową

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Reiter 1998	Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provinciali L. Low-dose Botulinum Toxin with ankle taping for the treatment of Spastic equinovarus foot after stroke. Arch Phys Med Rehabil. 1998 May;79(5):532-5.	Niewłaściwy komparator - wszyscy otrzymują toksynę botulinową
Roche 2015	Roche N, Zory R, Sauthier A, Bonnyaud C, Pradon D, Bensmail D. Effect of rehabilitation and Botulinum Toxin injection on Gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study. J Rehabil Med. 2015 Jan ;47(1):31-7.	Niewłaściwy komparator - wszyscy otrzymują toksynę botulinową
Tang 2012	Tang SF, Hong JP, McKay WB, Tang CW, Wu PH, Chu NK. Modification of altered ankle motor control after stroke using focal application of botulinum toxin type A. Clin Neurol Neurosurg. 2012 Jun;114(5):498-501.	Niewłaściwa populacja - w grupie kontrolnej zdrowa populacja
Tao 2015	Tao W, Yan D, Li JH, Shi ZH. Gait improvement by low-dose Botulinum Toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. J Phys Ther Sci. 2015 Mar ;27(3):759-62.	Niewłaściwa populacja - zbyt wczesnym momencie wdrożenia leczenia - pacjenci ok 24 dni po udarze
Ward 2014	Ward AB, Wissel J, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C, Kulkarni J, Lindgren K, Reuter I, Sakel M, Säterö P, Sharma S, Wein T, Wright N, Fulford-Smith A; BEST Study Group. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). J Rehabil Med. 2014 Jun;46(6):504-13.	Niewłaściwa interwencja - dopuszczone stosowanie dawki 800 j tj. prawie 3x więcej niż w obowiązującym programie lekowym (300 j)

## Opracowania wtórne

Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Baker 2013	Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. Clin Rehabil. 2013 Dec ;27(12):1084-96.	Przegląd dotyczy spasty czności z jakiegokolwiek powodu; nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Baker 2014	Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A on improving ease of care in the upper and lower limbs: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. Clin Rehabil. 2015 Aug ;29(8):731-40.	Przegląd dotyczy spasty czności z jakiegokolwiek powodu; nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Baker 2015	Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A for limb spasticity on improving activity restriction and quality of life: a systematic review	Przegląd dotyczy spasty czności z jakiegokolwiek powodu; nie

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	and meta-analysis using the GRADE approach. <i>Clin Rehabil.</i> 2016 Jun;30(6):549-58.	zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Dashtipour 2016	Dashtipour K, Chen JJ, Walker HW, Lee MY. Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for adult upper limb spasticity. <i>Am J Phys Med Rehabil.</i> 2015 Mar;94(3):229-38.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Elia 2009	Elia AE, Filippini G, Calandrella D, Albanese A. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review. <i>Mov Disord.</i> 2009 Apr 30;24(6):801-12.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Foley 2010	Foley N, Murie-Fernandez M, Speechley M, Salter K, Sequeira K, Teasell R. Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin increase gait velocity? A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Neurol.</i> 2010 Dec;17(12):1419-27.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Grigoriu 2015	Grigoriu AI, Dinomais M, Rémy-Néris O, Brochard S. Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review. <i>Arch Phys Med Rehabil.</i> 2015 May 14. pii: S0003-9993(15)00401-3.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
McIntyre 2012	McIntyre A, Lee T, Janzen S, Mays R, Mehta S, Teasell R. Systematic review of the effectiveness of pharmacological interventions in the treatment of spasticity of the hemiparetic lower extremity more than six months post stroke. <i>Top Stroke Rehabil.</i> 2012 Nov-Dec;19(6):479-90.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Rosales 2008	Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. <i>J Neural Transm (Vienna).</i> 2008;115(4):617-23.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Rosales 2016	Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, Delos Santos MM, Rosales MC, Ostrea M, Tanglao MJ, Ng AR. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. <i>J Neurol Sci.</i> 2016 Dec 15;371:6-14.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Santamato 2015	Santamato A, Micello MF, Ranieri M, Valeno G, Albano A, Baricich A, Cisari C, Intiso D, Pilotto A, Logroscino G, Panza F. Employment of higher doses of Botulinum Toxin type A to reduce Spasticity after stroke. <i>J Neurol Sci.</i> 2015 Mar 15;350(1-2):1-6.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Teasell 2012	Teasell R, Foley N, Pereira S, Sequeira K, Miller T. Evidence to practice: botulinum toxin in the treatment of spasticity post stroke. <i>Top Stroke Rehabil.</i> 2012 Mar-Apr;19(2):115-21.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Wu 2016	Wu T, Li JH, Song HX, Dong Y. Effectiveness of Botulinum Toxin for Lower Limbs Spasticity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Top Stroke Rehabil.</i> 2016 Jun 23 (3):217-23.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Yablon 2009	Yablon SA, Brashear A, Gordon MF, Elovic EP, Turkel CC, Daggett S, Liu J, Brin MF. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type A for treatment of poststroke spasticity: a pooled-data analysis of three clinical trials. <i>Clin Ther.</i> 2007 Apr;29(4):683-90.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox
Yelnik 2003	Yelnik AP, Bonan IV. [Post stroke hemiplegia: Lower Limb benefit from Botulinum Toxin (review)]. <i>Ann Readapt Med Phys.</i> 2003 Jul ;46(6):281-5.	Przegląd nie zawiera porównania preparatów Dysport i Botox

## Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Dysport vs placebo		
Pittock 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udar mózgu, zgodnie z kryteriami WHO, co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• niedowład połowiczny ze spastyczną deformacją kostki (stopa końsko-szpota wa) uniemożliwiającą pełne czynne zgięcie grzbietowe w stawie skokowym (ang. <i>dorsiflexion</i>);</li> <li>• wszyscy pacjenci byli pacjentami ambulatoryjnym i mogli pokonać dystans pieszy dłuższy niż 5 m, jednak mieli prędkość chodu &lt;90% normalnej powyżej 10 m.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utrwalone przykurcze;</li> <li>• wcześniejsze leczenie alkoholem, fenolem lub operacyjne;</li> <li>• stosowanie terapii toksyną botulinową typu A z powodu spastyczności kończyn dolnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• znana nadwrażliwość na toksynę botulinową typu A;</li> <li>• inne zaburzenia neurologiczne niezwiązane z udarem;</li> <li>• utrwalone przykurcze biodra i kolana zdefiniowane przez niemożność osiągnięcia neutralnego kąta w pozycji odwróconej (ang. <i>when prone</i>).</li> </ul>
■	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[Redacted]</li> </ul>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Bo tox vs placebo		
Dunne 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 15-85 lat;</li> <li>stabilny stan kliniczny;</li> <li>udar co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>umiarkowane do ciężkiego wzmoczone napięcie zginacza/prostownika podszewowego (<math>\geq 2</math> w skali Ashworth).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utrwalone przykurcze lub głęboka atrofia w dotkniętej kończynie dolnej;</li> <li>wcześniej sze stosowanie toksyny botulinowej, wstrzyknięcie fenolu lub leczenie chirurgiczne dotkniętej kończyny;</li> <li>rozpoznanie choroby nerwowo-mięśniowej;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych lub innych leków mogących zwiększać wpływ toksyny botulinowej na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe;</li> <li>• ciąża.</li> </ul>
Ka ji 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni lub kobiety w wieku 20-80 lat i o wadze co najmniej 50 kg;</li> <li>• udar co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• deformacje końskie (zgięcie podszwowe stawu skokowego) oceniane &gt;3 punktów w skali MAS dla zginaczy stawu skokowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obustronne porażenie lub porażenie cztero kończynowe;</li> <li>• trwałe przykurcze kostki;</li> <li>• głęboki zanik mięśni, w które podawana jest toksyna botulinowa;</li> <li>• stosowanie przed włączeniem do badania leczenia chirurgicznego, fenolu /etanolu, blokady mięśni afere ntych (MAB), dokanałowego podania baklofenu lub toksyny botulinowej do wolnego serotypu;</li> <li>• stosowanie obwodowych środków zwiotczających mięśnie;</li> <li>• ciąża, karmienie piersią.</li> </ul>
REFLEX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• do rośli pacjenci o wadze co najmniej 50 kg;</li> <li>• nieleczeni wcześniej toksyną botulinową jakiegokolwiek serotypu z żadnego powodu lub jeśli leczeni wcześniej toksyną botulinową jakiegokolwiek serotypu: <ul style="list-style-type: none"> <li>o z powodu spastyczności w zajętej chorobowo kończynie dolnej, musiała być podawana 20 tyg. przed dniem 1.;</li> <li>o z powodu innego wskazania, musiała być podawana ≥ 12 tyg. przed dniem 1.;</li> </ul> </li> <li>• poudarowa spastyczność kończyny dolnej oceniana &gt;3 punktów w skali MAS;</li> <li>• udar co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• spastyczność w przeciwległej nodze, wymagająca leczenia;</li> <li>• usztywnianie kończyny będącej przedmiotem badania w ciągu 6 miesięcy lub planowane usztywnianie w ciągu pierwszych 12 tygodni badania;</li> <li>• sposoby leczenia kończyny będącej przedmiotem badania obejmujące ultradźwięki, elektryczną stymulację nerwów (ang. <i>electrical nerve stimulation</i>), elektryczną stymulację (ang. <i>electrical stimulation</i>), akupunkturę w ciągu 1 miesiąca od pierwszego dnia lub zabiegi planowane podczas trwania badania;</li> <li>• niemożność wykonania 10-metrowego testu chodu bez względu na użycie przyrządu do pomocy;</li> <li>• Rozpoznanie miastonii, zespołu Eaton-Lambert lub stwardnienia zanikowego bocznego.</li> </ul>



## Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Tab. 37. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Rasa biała [n (%)]	Masa ciała [kg (SD)]	Czas od wystąpienia udaru [lata (SD)]	Ocena wg MAS (0-5) [pkt. (SD)]
Dysport vs placebo							
Pittock 2003	Dysport 500 U (n = 59)	56,4 (12,8)	36 (61,0)	-	74,8 (11,5)	2,8 (3,1)	-
	Dysport 1000 U (n = 60)	54,8 (13,6)	39 (65,0)	-	74,3 (13,7)	3,1 (3,4)	-
	Dysport 1500 U (n = 60)	54,7 (10,2)	35 (58,3)	-	76,6 (12,7)	3,9 (3,8)	-
	Placebo (n = 55)	55,9 (11,4)	37 (67,3)	-	78,2 (19,5)	3,6 (5,0)	-
Botox vs placebo							
Dunne 2012	Botox 300 U (n=26)	55,9 (14)	22 (85,7)	-	-	3,6 (3,5)	-
	Botox 200 U (n=28)	59,9 (13,3)	19 (67,9)	-	-	3,1 (2,8)	-
	Placebo (n=28)	59,5 (10,6)	21 (75,9)	-	-	3,45 (4,8)	-
Kaji 2010	Botox (n=58)	62,4 (8,7)	50 (86,2)	0 (0,0)	67,6 (10,0)	80,8 (72,8) <sup>^</sup>	3,28 (0,45)
	Placebo (n=62)	62,5 (9,3)	62 (74,2)	0 (0,0)	65,0 (9,5)	72,0 (60,3) <sup>^</sup>	3,24 (0,43)
REFLEX	Botox (n = 233)	56,0 (b.d.)	148 (63,5)	186 (79,0)	80,2 (b.d.)	5,6 (b.d.)	4,1 (b.d.)
	Placebo (n = 235)	57,0 (b.d.)	155 (66,0)	194 (82,6)	79,5 (b.d.)	5,1 (b.d.)	4,1 (b.d.)

<sup>^</sup> czas trwania spastyczności (miesiące); <sup>\*</sup> miesiące.

## Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 38. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	Dysport vs placebo							Botox vs placebo						
	Ritroak 2003				Dunne 2012			Dunne 2012			Reflex 2010		REFLEX	
	Dysport 500 I	Dysport 1000 I	Dysport 1500 I	Placebo				Botox 200 I	Botox 300 I	Placebo	Botox	Placebo	Botox	Placebo
liczba randomizowanych pacjentów [n]	59	60	60	55				26	28	28	55	62	233	235
liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	59	60	60	55				24*	28	28	55	62	233	235
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	59	60	60	55				26	28	28	55	62	233	235
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bez placebo [n]	59	60	60	55				26	28	28	55	62	233	235
liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n(%)]	4 (6,8)	5 (8,3)	3 (5,0)	1 (1,8)				2 (7,7)	3 (10,7)	-	6 (10,3)	1 (1,6)	29 (12,4) <sup>#</sup>	26 (11,1) <sup>#</sup>
Przyczyny przerwania leczenia [n(%)]														
Progresa choroby lub nawrót choroby	-	-	-	-				-	-	-	-	-	-	-
Naruszenie protokołu	1 (1,7)	-	-	-				-	-	-	-	1 (1,6)	2 (0,8) <sup>#</sup>	1 (0,4) <sup>#</sup>
Działania niepożądane	-	-	1 (1,7) <sup>^</sup>	1 (1,8) <sup>^</sup>				1 (3,8)	2 (7,1)	-	3 (5,2)	-	9 (3,9) <sup>#</sup>	8 (3,4) <sup>#</sup>
Zgon	-	-	-	-				-	-	-	-	-	-	-
Wycofanie zgody	-	-	1 (1,7)	-				1 (3,8)	1 (3,6)	-	3 (5,2)	-	10 (4,3) <sup>#</sup>	11 (4,7) <sup>#</sup>
Utrata z obserwacji	3 (5,1)	5 (8,3)	1 (1,7)	-				-	-	-	-	-	3 (1,3) <sup>#</sup>	3 (1,3) <sup>#</sup>
Inne	-	-	-	-				-	-	-	-	-	5 (2,1) <sup>#</sup>	3 (1,3) <sup>#</sup>

<sup>#</sup> W publikacji pojawia się informacja, iż do badania włączono 23 pacjentów, natomiast dane dla 7 pacjentów, którzy zostali utracony z obserwacji po 1 lub 2 sesjach nie były brane pod uwagę;

<sup>^</sup> przyczyna wykluczenia określona jako ciężki ból; \* 2 pacjentom nie wstrzyknięto leku; <sup>#</sup> dane przytoczone ze strony trials.gov.

## Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 39. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność - punkty końcowe uwzględnione w analizie	
Ocena przez lekarza	<p>Ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie w 9-stopniowej skali Clinical Global Impression (CGI) - od -4 do 4. [REDACTED]</p> <p>Przyczyna nieuwzględnienia danych z pozostałych badań</p> <p>W badaniu Pittock 2003 uwzględniono ogólną ocenę w 5-stopniowej skali; wynik przedstawiono jako udział pacjentów z poprawą lub pogorszeniem. W badaniu Kaji 2010 oceniano CGI w skali NRS od -5 do 5. W badaniu Dunne 2012 oceniano udział pacjentów z poprawą o 1 punkt w zakresie hipertonii. Hipertonie mierono w skali Likerta od -3 do 3. W badaniu REFLEX dodatkowo raportowano wynik uzyskany w skali Goal Attainment Score w 6-stopniowej skali (od -3 do 2). Żadnego z tych punktów w końcowych nie uwzględniono w niniejszej analizie ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania.</p>
Zmodyfikowana Skala Ashworth (MAS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana wartości MAS w stosunku do wartości wyjściowej - [REDACTED]</li> <li>Udział pacjentów ze zmianą o co najmniej 1 punkt - [REDACTED]</li> </ul> <p>Przyczyna nieuwzględnienia danych z pozostałych badań</p> <p>W badaniu Burbaud 1996 wyniki raportowano oddzielnie dla poszczególnych mięśni stawu skokowego (prostowników i inwertorów) - brak jest łącznego wyniku dla całego stawu skokowego i z tego względu nie było możliwości porównania wyniku z wynikami z pozostałych badań. W badaniu Dunne 2012 nie oceniano wyniku w skali MAS, a jedynie w skali Ashworth.</p>
Skuteczność - punkty końcowe nieuwzględnione w analizie	
Zakres czynnego zgięcia grzbietowego w stawie skokowym (ang. <i>active ankle dorsiflexion</i> )	<p>Zakres czynnego zgięcia grzbietowego w stawie skokowym (ang. <i>active ankle dorsiflexion</i>) mierzony przy użyciu standardowej techniki goniometrycznej - [REDACTED]</p> <p>W badaniu Burbaud 1996 oceniano ogólny wynik (od 0 do 6), który został obliczony z trzech elementów skali Fuqi-Weyera, które dotyczą bezpośrednio aktywnego wygięcia stopy w pozycji wzniesionej, siedzącej i stojącej (od 0 do 2 dla każdej pozycji) - tak zdefiniowanego punktu końcowego nie dało się porównać z wynikami uzyskanymi w pozostałych badaniach.</p>

Punkt końcowy	Komentarz
10-metrowy test szybkości chodu (WST)	<p>Wynik pod względem 10-metrowego testu szybkości chodu (WST, ang. <i>walking speed test</i>) - [REDACTED]</p> <p>W badaniu Pittock 2003 oceniano wyłącznie 2-minutowy test chodu, w związku z czym badania nie dało się porównać z pozostałymi pod względem tego punktu końcowego.</p>
Bezpieczeństwo - punkty końcowe uwzględnione w analizie	
Zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem.</li> <li>• Poważne zdarzenia niepożądane.</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane, takie jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ ból w kończynie;</li> <li>◦ bóle stawów;</li> <li>◦ ból pleców;</li> <li>◦ upadek;</li> <li>◦ zapalenie nosogardzieli;</li> <li>◦ drgawki;</li> <li>◦ depresja.</li> </ul> </li> </ul>

## Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 40. Metodyka badań.

	Dysport vs placebo		Botox vs placebo		
Badanie	Fittouk 2008	■	Dunne 2012	Kaji 2010	REFLEX
Metoda badania	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo	■	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo, z otwartą fazą przedłużoną
Typ badania	Równoległe	■	Równoległe	Równoległe	Równoległe
lokalizacja ośrodków	29 ośrodków w Europie	■	7 ośrodków, Australia	19 ośrodków, Japonia	b.d.
liczebność populacji (randomizowane /a/ analiza skut./a/ analiza bezp.)	234/234/234	■	85/85/85	120/120/120	468/468/464
Czas obserwacji	12 tygodni	■	12 tygodni	12 tygodni	12 tygodni (faza zaślepienia)
Populacja	pacjenci po udarze mózgu z końską-szpotawą defekcją stopy	■	pacjenci po udarze z umiarkowanym do ciężkiego wiotkim na pięciu zginięciu /prostowici podszewowego (z 2 w skali Ashworth)	pacjenci z powalającą spastyczną kończyną dolną	pacjenci po udarze ze spastycznością kończyn dolnej obejmującą zginacze podszewowe stawu skokowego
Porównywane interwencje	Dysport 500 U Dysport 1000 U Dysport 1500 U placebo	■	Botox 200 U Botox 300 U placebo	Botox 300 U placebo	Botox 300-400 U placebo
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	■	Tak	Tak	Nie
Metody statystyczne	Tak	■	Tak	Tak	Nie
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	■	Tak	Tak	Nie
Udział sponsorów	0 pisarzy. Badanie sponsorowane przez firmę Ipsen	■	0 pisarzy. Badanie sponsorowane przez Allergan Australia	0 pisarzy. Badanie sponsorowane przez GlaxoSmithKline	0 pisarzy. Badanie sponsorowane przez Allergan

Analiza ITT	Tak		Analiza skuteczności i bezpieczeństwa objęła wszystkich chorych, którzy otrzymali i niekaję	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów	Tak (ocena skuteczności)
Hipoteza	Superiority - badanie za projektowe rotacje, by uzyskać minimalną poprawę 10% w dystansie pieszym porównanym w ciągu 2 minut		Superiority - badanie za projektowe rotacje, by uzyskać 1 punkt różnicy pomiędzy grupami w ocenie wg NRS	Superiority - badanie za projektowe rotacje, by uzyskać 5-punktową różnicę pomiędzy grupami w AUC dla NRS	Superiority

## Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Błąd	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane z adresowanymi	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Dysport vs placebo							
Ritvoak 2008	niskie <sup>a</sup>	niskie <sup>a</sup>	niskie	nieznane <sup>b</sup>	niskie	niskie	nieznane
	■	■	■	■	■	■	■
Botox vs placebo							
Dunne 2012	niskie <sup>a</sup>	niskie <sup>a</sup>	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Kaji 2010	niskie <sup>a</sup>	niskie <sup>a</sup>	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
REFLEX	nieznane <sup>b</sup>	nieznane <sup>b</sup>	niskie	nieznane <sup>b</sup>	niskie	niskie	nieznane

<sup>a</sup> Randomizacja przeprowadzona przy zastosowaniu wygenerowanego komputerowo kodu losowania

<sup>b</sup> pacjentów przydzielono losowo do jednej z czterech grup terapii przy użyciu komputerowo generowanego sekwencyjnego listy losowej; a lokacje do grup przebiegły w sposób dostępny tylko dla personelu szpitalnego odpowiedzialnego za zaopatrzenie w fiolki do wstrzykiwań; <sup>c</sup> osoba odpowiedzialna za randomizację przygotowała tabele kodów losowych, które były ukryte przed wszystkimi badaczami i wszystkimi pracownikami zajmującymi się badaniami aż do czasu ichzałożenia; <sup>d</sup> nie zidentyfikowano danych o możliwościach jednoczesnej poprawy w stosowaniu metody.

### Legenda:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;

- o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
  - o brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - o opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
  - o brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
  - o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość<sup>1</sup>
  - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
  - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu ;
  - o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

---

<sup>1</sup> Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

---



## Aneks 10. Dawkowanie toksyny botulinowej w poszczególnych badaniach

Tab. 42. Zakres dawek podawanych do poszczególnych mięśni.

Mięsień	Dysport				Botox				
	[REDACTED]				Pittoak 2003	REFLEX	Dunne 2012		Lejt 2010
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Dysport	Botox	Botox 200 U	Botox 300 U	Botox
Wszystkie mięśnie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	500 U 1000 U 1500 U	300-400 U (300 U [ankle plantar flexors] z możliwością dodatkowych 100 U do innych mięśni łożyski dolnej)	200 U	300 U	300 U
Medial Gastrocnemius	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	b.d.	75 U (25 U * 3 miejsca)	-	75 U	75 U (3 miejsca)
Lateral Gastrocnemius	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	b.d.	75 U (25 U * 3 miejsca)	-	-	75 U (3 miejsca)
Soleus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	b.d.	75 U (25 U * 3 miejsca)	80 U	125 U	75 U (3 miejsca)
Tibialis Posterior	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	75 U (25 U * 3 miejsca)	70 U	100 U	75 U (3 miejsca)
Flexor Digitorum longus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	50 U (25 U * 2 miejsca)	50 U	-	-

Mięsień	Dysport				Botox				
					Pittcock 2003	REFLEX	Dunne 2012		Łajł 2010
					Dysport	Botox	Botox 200 U	Botox 300 U	Botox
Flexor Digitorum Brevis					-	25 U (1 miejsce)	-	-	-
Flexor Hallucis longus					-	50 U (25 U = 2 miejsca)	-	-	-
Flexor Hallucis Brevis					-	-	-	-	-
Extensor hallucis					-	25 U (1 miejsce)	-	-	-
Rectus Femoris					-	100 (25 U = 4 miejsca)	-	-	-
Hamstrings					-	-	-	-	-
Adductor Magnus					-	-	-	-	-

Műsteri	Dysport				Botox				
	[REDACTED]				Pittok 2003	REFLEX	Dunne 2012		Ísji 2010
	[REDACTED]		[REDACTED]		Dysport	Botox	Botox 200 I	Botox 300 I	Botox
Gracilis	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-	-
Gluteus Maximus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-	-

Tab. 43. Udział pacjentów, którym podawano toksynę botulinową do poszczególnych mięśni.

Mięsień	Dysport		Botox		
	██████████	Pittoak 2003	REFLEX	Durne 2012	Łączy 2010
Medial Gastrocnemius	████	100%	100%	48%	100%
Lateral Gastrocnemius	████	100%	100%		100%
Soleus	████	100%	100%	100%	100%
Tibialis Posterior	████	-	100%	100%	100%
Flexor Digitorum Longus	████	-	-	52%	-
Flexor Digitorum Brevis	████	-	-	-	-
Flexor Hallucis Longus	████	-	-	-	-
Flexor Hallucis Brevis	████	-	-	-	-
Extensor hallucis	█	-	-	-	-
Rectus Femoris	████	-	-	-	-
Hamstrings	████	-	-	-	-
Adductor Magnus	████	-	-	-	-
Gracilis	████	-	-	-	-
Gluteus Maximus	████	-	-	-	-

## Aneks 11. Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych

### clinicaltrials.gov

Tab. 44. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT00460655	Study of GSK1358820 in Patients With Post-Stroke Lower Limb Spasticity	Botox	Placebo	Tak	Kaji 2010
NCT01575054	BOTOX® Treatment in Adult Patients With Post-Stroke Lower Limb Spasticity	Botox	Placebo	Tak	REFLEX

## clinicaltrialsregister.eu

Tab. 45. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Intervencja	Comparator	Wyniki na stronie clinicaltrialsregister.eu	Zidentyfikowane publikacje
1916ZZ-116	BOTOX® Treatment in Adult Patients With Poststroke Lower Limb Spasticity	Botox	Placebo	Tak	REFLEX
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (preparatu Dysport®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania - 03.04.2017.

### FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa preparatu Dysport datowane na maj 2012, lipiec 2015 i lipiec 2016. Dotyczą one głównie odległego rozprzestrzeniania się skutków toksycznych. Raporty po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że Dysport i wszystkie pozostałe toksyny botulinowe mogą rozprzestrzenić się z obszaru iniekcji i wywołać objawy botulinizmu. Mogą do nich należeć astenia, uogólnione osłabienie mięśni, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, ptoza, dysfagia, dysfonia, dyzartria, nietrzymanie moczu i trudności w oddychaniu. Objawy te zgłaszano po upływie kilku godzin po wstrzyknięciu. Dysfagia i trudności w oddychaniu mogą stanowić zagrożenie dla życia i pojawiły się doniesienia o zgonach. Ryzyko wystąpienia objawów jest prawdopodobnie największe u dzieci leczonych ze względu na spastyczność, ale objawy mogą występować także u dorosłych leczonych z powodu spastyczności i innych chorób, szczególnie u tych pacjentów, u których występują choroby współtowarzyszące, które predysponowałyby ich do wystąpienia tych objawów. W niezarejestrowanych zastosowaniach, w tym spastyczności u dzieci i w wskazaniach zarejestrowanych zgłaszano przypadki rozprzestrzeniania się preparatu w dawkach porównywalnych lub niższych niż maksymalna zalecana dawka całkowita. [FDA Safety]

Wskazano także na brak wymienności między produktami toksyny botulinowej. [FDA Safety]

## MHRA

Na stronie brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) odnaleziono informację datowaną na październik 2007 r., (Drug Safety Update October 2007; Vol 1, Issue 3: 10.) w której wskazywano, że stosowanie leków zawierających toksynę botulinową typu A, w tym preparatu Dysport związane jest z ryzykiem rozprzestrzenienia się substancji poza miejsce podania, co może skutkować podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak: osłabienie mięśni, problemy z przełykaniem (dysfagia), zachłyśnięcie, niewydolność oddechowa. Wskazywano na konieczność zachowania szczególnej ostrożności podczas podawania produktów zawierających toksynę botulinową pacjentom z zaburzeniami neurologicznymi lub dysfagię/zadławienie w wywiadzie. Wyłącznie lekarze z odpowiednim doświadczeniem (w tym w zakresie wykorzystania wymaganego sprzętu) powinni podawać produkty, które zawierają toksynę botulinową. Pacjenci lub opiekunowie powinni być poinformowani o ryzyku rozprzestrzenienia się toksyny i powinni zostać poinformowani o konieczności poszukiwania natychmiastowej opieki medycznej w razie wystąpienia problemów z połykaniem lub mową lub wystąpienia objawów oddechowych. Jednostki toksyny botulinowej nie są wymienne pomiędzy produktami. Zaleca się stosowanie odpowiednich technik podawania oraz szczegółowe wytyczne dotyczące dawkowania (w tym zalecenie dotyczące stosowania minimalnej skutecznej dawki i dawkowania odpowiednio do indywidualnej potrzeby). [MHRA 2007]

## TGA

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA) odnaleziono informację z lutego 2009 (Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Volume 28, Number 1, February 2009), w której wskazano, że preparaty Botox i Dysport nie są wymienne i ważne jest, aby każdy produkt był ściśle stosowany zgodnie z jego własnymi wskazaniami i instrukcjami dotyczącymi dawkowania, jak określono w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego. W dokumencie wspomniano, iż amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków i Ministerstwo Zdrowia Kanady otrzymały sprawozdania o poważnych reakcjach ogólnoustrojowych, w tym niewydolności oddechowej i zgonie po użyciu toksyny botulinowej. Reakcje sugerują objawy zatrucia, które pojawiają się, gdy toksyna rozprzestrzenia się w ciele poza miejsce wstrzyknięcia. W Stanach Zjednoczonych zgony miały miejsce głównie u dzieci leczonych z powodu spastyczności kończyn dolnych związanych z porażeniem mózgowym. Najpoważniejszymi przypadkami niezakończonymi zgonem były niewydolność oddechowa wymagająca kamienia sondą i sztucznej wentylacji. Zgony związane z niewydolnością oddechową zgłaszano u dorosłych i dzieci w Kanadzie. [TGA 2009]

Od połowy 1994 r. TGA otrzymała 45 sprawozdań związanych z użyciem toksyny botulinowej, z których żadna nie opisała zgonu. Raporty dotyczą 36 kobiet i 9 mężczyzn w wieku od 2 do 79 lat (mediana 45 lat); 5 dotyczyło dzieci poniżej 10. roku życia. Najczęstsze reakcje obejmują osłabienie mięśni (16 przypadków) w miejscach sąsiadujących lub odległych od obszaru iniekcji, w tym 8 zgłoszeń dysfagii, z czego co najmniej 2 na tyle poważne, że wymagały hospitalizacji; 3 zgłoszenia niewydolności oddechowej lub duszności związanej z osłabieniem mięśnia międzyżebrowego i/lub przeponowego po wstrzyknięciu toksyny botulinowej do kończyn dolnych; 7 zgłoszeń uogólnionego osłabienia mięśni. Inne zgłaszane






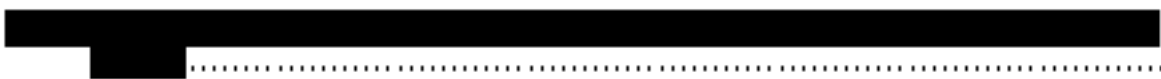




reakcje obejmowały najczęściej wysypkę lub inną reakcję alergiczną (10), podwójne widzenie (6) i zmęczenie (4). [TGA 2009]

Siedem australijskich raportów dotyczyło zastosowania *off-label*, 17 - zastosowań ze względów kosmetycznych, pozostałe natomiast dotyczyły zastosowań, które były zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami (spastyczność ogniskowa lub skurcze mięśni). [TGA 2009]

Na podstawie doświadczeń lokalnych i zagranicznych wnioskowano, że większość zdarzeń niepożądanych związanych z toksyną botulinową jest niesklasyfikowana jako poważne, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i przejściowa. Poważne działania niepożądane są rzadkie i zwykle dotyczą rozprzestrzeniania się toksyny poza obszary będące przedmiotem terapii, co często ma związek z nadmierną objętością wstrzykiwanego preparatu lub nieprawidłową metodą podawania. Prawidłowa technika iniekcji i wiedza specjalistyczna z zakresu anatomii człowieka odnosząca się do konkretnego wskazania są niezbędnymi warunkami do podawania toksyny botulinowej. Leczenie należy rozpocząć najniższą skuteczną dawką i powtórzyć po najdłuższym możliwym czasie. Przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania produktów zawierających toksyny botulinowe jest niezbędne, a pacjentów należy ostrzegać o możliwości długoterminowych skutków ubocznych. [TGA 2009]

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) - diagram QUORUM [Moher 1999].	16
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) - diagram QUORUM [Moher 1999].	17
Rys. 3. Średnia zmiana MAS - zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 4. tygodniem po iniekcji - Botox vs placebo - metaanaliza - średnia różnica.	23
	24
	24
Rys. 6. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 4. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.	25
Rys. 7. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 4. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.	25
Rys. 8. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 8. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.	26
Rys. 9. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 8. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.	26
	27
	27
Rys. 12. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 12. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.	27
Rys. 13. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 12. tygodniu - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.	27
	29
	29
Rys. 16. Zdarzenia niepożądane ogółem - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.	29
Rys. 17. Zdarzenia niepożądane ogółem - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.	29
Rys. 18. Poważne zdarzenia niepożądane - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.	30
Rys. 19. Poważne zdarzenia niepożądane - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka.	30
	32
	32

Rys. 22. Upadek - Botox vs placebo - metaanaliza - iloraz szans.....	33
Rys. 23. Upadek - Botox vs placebo - metaanaliza - różnica ryzyka. ....	33
Rys. 24. Selekcja prac włączonych do opracowania - diagram QUORUM [Moher 1999].....	47

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOOS.....	8
Tab. 2. Ocena ogólnej odpowiedzi przez lekarza.....	22
Tab. 3. Średnia zmiana MAS - zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 4. tygodniem po iniekcji.....	22
Tab. 4. Średnia zmiana MAS - zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 12. tygodniem po iniekcji.....	23
Tab. 5. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 4. tygodniu.....	24
Tab. 6. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 8. tygodniu.....	25
Tab. 7. Odsetek pacjentów ze zmianą MAS o co najmniej 1 punkt w 12. tygodniu.....	26
Tab. 8. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	28
Tab. 9. Poważne zdarzenia niepożądane.....	30
Tab. 10. Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	31
.....	35
.....	36
.....	37
.....	37
.....	38
.....	39
Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 13.04.2017.....	42
Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań w bazie EMBASE, 13.04.2017.....	43
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 13.04.2017.....	44
Tab. 20. Kryteria włączenia i wykluczenia - analiza efektywności praktycznej.....	45
Tab. 21. Prace wykluczone z przeglądu.....	48
Tab. 22. Wyniki z zakresu skuteczności leczenia - zmienne ciągłe.....	51
Tab. 23. Wyniki z zakresu skuteczności leczenia - zmienne binarne.....	52
Tab. 24. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa leczenia.....	53
.....	58
.....	59
.....	59
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 28.03.2017.....	65
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 28.03.2017.....	66
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 28.03.2017.....	66

Tab. 31. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library, 28.03.2017. ....	67
Tab. 32. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE, 28.03.2017. ....	68
Tab. 33. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Medline (PubMed), 28.03.2017.....	68
Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania pierwotne. ....	72
Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	74
Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	77
Tab. 37. Wyjściowe dane demograficzne. ....	80
Tab. 38. Przyczyny nieukończenia badania. ....	81
Tab. 39. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	82
Tab. 40. Metodyka badań. ....	84
Tab. 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	86
Tab. 42. Zakres dawek podawanych do poszczególnych mięśni. ....	88
Tab. 43. Udział pacjentów, którym podawano toksynę botulinową do poszczególnych mięśni. ....	91
Tab. 44. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu. ....	92
Tab. 45. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu. ....	93

## Bibliografia

- AOTM 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016, dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/hta/wytyczne-hta/>, dostęp: 2017.03.30.
- APD Dysport** [redacted]. Dysport® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu podarowej spastyczności kończyny dolnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2017.
- Cochrane Handbook** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011, dostęp online: <http://handbook.cochrane.org/>, dostęp: 2017.04.03.
- [redacted]
- [redacted]
- Dunne 2012** Dunne JW, Gracies JM, Hayes M, Zeman B, Singer BJ; Multicentre Study Group. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxin A to treat plantar flexor/invertor overactivity after stroke. *Clin Rehabil.* 2012 Sep;26(9):787-97.
- FDA Safety** Dysport (abobotulinumtoxin A). Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), dostęp online: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm307392.htm>, dostęp: 2017.04.13.
- Kaji 2010** Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum Toxin type A in post-stroke Lower Limb Spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol.* 2010 Aug;257(8):1330-7.
- MHRA 2007** Botulinum toxin products: rare but serious risks. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Drug Safety Update* October 2007; Vol 1, Issue 3: 10, dostęp online: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/botulinum-toxin-products-rare-but-serious-risks>, dostęp: 2017.04.13.
- Pittock 2003** Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovský P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):289-300.
- REFLEX** Esquenazi A, Wein T et al. Onabotulinumtoxin A Treatment in Adult Patients with Post-Stroke Lower Limb Spasticity: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *PM&R, Volume 7, Issue 9, 598-599.*
- Wein T, Esquenazi A et al. Onabotulinumtoxin A Treatment in Adult Patients with Post-Stroke Lower Limb Spasticity: Results from a Double-Blind,

	Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. Presented at the American Academy of Neurology (AAN 2015), April 18-25, 2015, Washington, DC.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 poz. 388).
<b>TGA 2009</b>	Therapeutic Goods Administration. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Volume 28, Number 1, February 2009, dostęp online: <a href="https://www.tga.gov.au/sites/default/files/aaadr-0902.pdf">https://www.tga.gov.au/sites/default/files/aaadr-0902.pdf</a> , dostęp: 2017.04.13.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).