

ANALIZA KLINICZNA



**TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A (DYSPORT®)
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
ZE SPASTYCZNOŚCIĄ KOŃCZYN O ETIOLOGII NIEUDAROWEJ**

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 8 listopada 2022 r.

W dniu 17 marca 2023 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem OT.423.1.3.2023.2.BLu, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP	11
1.1. Cel	11
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	11
2. PROBLEM ZDROWOTNY	13
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	14
3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	14
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	14
3.2.1. Kryteria włączenia	14
3.2.2. Kryteria wykluczenia	16
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
3.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	17
3.3.2. Selekcja badań klinicznych	17
3.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	17
3.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	18
3.5. Analiza statystyczna wyników.....	19
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ	20
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	22
5.1. Badania randomizowane	22
5.2. Badania nierandomizowane	25
5.3. Badania obserwacyjne	27
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	29
6.1. Badania randomizowane	29
6.1.1. Napięcie mięśniowe	29
6.1.2. Zakres ruchu	32
6.1.3. Ból.....	35
6.1.4. Funkcjonowanie ogólne pacjenta i jakość życia	37
6.1.5. Ogólna ocena skuteczności leczenia	40
6.1.6. Ponowne leczenie i terapie dodatkowe	42
6.1.7. Bezpieczeństwo	44
6.2. Badania nierandomizowane	47
6.3. Badania obserwacyjne	51
7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	55
7.1. Alerty bezpieczeństwa	55

7.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	56
8. OGRANICZENIA	58
9. WNIOSKI KOŃCOWE	60
10. Dyskusja	61
11. Bibliografia	64
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	66
12.1. Spis tabel.....	66
12.2. Spis rysunków	67
12.3. Spis wykresów.....	67
ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	68
ANEKS A. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	70
A.1. Charakterystyka badań randomizowanych.....	70
A.2. Charakterystyka badań nierandomizowanych	80
A.3. Charakterystyka badań obserwacyjnych	83
A.4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	90
A.5. Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych wg NICE.....	105
A.6. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE.....	105
ANEKS B. DODATKOWE DANE DO ANALIZY KLINICZNEJ	106
B.1. Dodatkowe dane do analizy skuteczności	106
B.2. Dodatkowe dane do analizy bezpieczeństwa	107
B.3. Wyniki meta-analiz	109
ANEKS C. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	112
ANEKS B. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ	118
ANEKS C. FORMULARZE WYKORZYSTANE W ANALIZIE.....	156
C.1. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane	156
C.2. Skala NICE.....	160
C.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	160

Indeks skrótów

AEs	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza terapia standardowa (<i>Best Supportive Care</i>)
BTX-A	Toksyna botulinowa typu A (<i>Botulinum toxin type A</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CP	Porażenie mózgowe (<i>Cerebral palsy</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HSP	Dziedziczna paraplegia spastyczna (<i>Hereditary spastic paraplegia</i>)
I²	Współczynnik heterogeniczności
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
K	Kobiety
MAS	Skala do oceny napięcia mięśniowego (<i>Modified Ashworth Scale</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat Analysis</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple sclerosis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny, lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (1/ARR) (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized clinical trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OB	Okres obserwacji
p	Poziom istotności statystycznej
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem badania (<i>Per protocol</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego <i>Risk of Bias</i>
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RWD	Badanie pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real-world data</i>)
SAEs	Ciężkie działania niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SCI	Urazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego (<i>Spinal cord injury</i>)
SD	Odchylenie standardowe
TAAC	Analiza zwrot/amplituda (<i>Turn/amplitude analysis count</i>)
TBI	Urazowe uszkodzenie mózgu (<i>Traumatic brain injury</i>)

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport® (BTX-A, toksyna botulinowa typu A), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: **G35**, porażenia mózgowego – ICD-10: **G80**, paraplegii spastycznej – ICD-10: **G82**, **G83** lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego – ICD-10: **T90**, **T91**), spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, względem najlepszej terapii standardowej (BSC, *Best Standard Care*).

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł zidentyfikowano łącznie 12 badań (12 publikacji), spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w tym:

- 5 podwójnie zaślepionych, badań randomizowanych (Gracies 2015, Gracies 2017, Hyman 2000, Gusev 2008, Jacobson 2021),
- 2 prospektywne, jednoramienne badania nierandomizowane (Finsterer 1997, De Niet 2015) oraz
- 5 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Hecht 2008, Pauri 2000, Sconfienza 2008, Servelhere 2018, Watanabe 1998).

Większość badań przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, a badania cechowały się ograniczoną wiarygodnością i niską liczebnością prób. Największa liczba badań została przeprowadzona wśród chorujących na stwardnienie rozsiane (Gusev 2008, Hyman 2000, Finsterer 1997, Pauri 2000, Sconfienza 2008, Watanabe 1998), natomiast najmniejsza u dorosłych z porażeniem mózgowym (Jacobson 2021). Wyniki dla pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu przedstawiono w trzech badaniach (Gracies 2015, Gracies 2017, Watanabe 1998), podobnie jak dla pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną (De Niet 2015, Hecht 2008, Servelhere 2018). Osoby po urazie rdzenia kręgowego były uczestnikami dwóch badań (Sconfienza 2008, Watanabe 1998).

■ Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badań randomizowanych

Wyniki badań randomizowanych wskazują na istotną statystycznie przewagę stosowania BTX-A nad PLC w terapii dodanej do BSC w zakresie:

- zmniejszenia spastyczności kończyny górnej w skali MAS po 4 tyg. w przypadku stosowania BTX 500 U (MD = -0,6 [-1,2; -0,05]) oraz dla meta-analizy dawek 500–100 U (MD = -0,70 [-1,20; -0,20]),

- zwiększania maksymalnej odległości między kolanami w przypadku stosowania BTX-A 1500 U (39,2 vs 32,1 cm, $p = 0,02$),
- zwiększania odsetka pacjentów ze zmniejszeniem bólu o ≥ 1 pkt w przypadku stosowania BTX-A 1000–1500 U:
 - nogi prawej po 8 tyg. (RR = 2,16 [1,16; 4,05], NNT8 tyg. = 3 [2; 9], $p = 0,008$),
 - nogi prawej po 12 tyg. (RR = 1,92 [1,07; 3,44], NNT12 tyg. = 4 [2; 14], $p = 0,013$),
 - nogi lewej po 4 tyg. (46% vs 29%, $p = 0,027$),
 - nogi lewej po 8 i 12 tyg. (RR = 1,85 [1,04; 3,29], NNT8 i 12 tyg. = 4 [2; 19], $p = 0,008$)
- wydłużenia czasu do kolejnego podania interwencji:
 - w przypadku BTX-A 500 U (99 vs 56 dni, $p = 0,042$),
 - w przypadku BTX-A 1000 U (111 dni vs 56 dni, $p = 0,017$),
 - w przypadku BTX-A 1500 U (119 dni vs 56 dni, $p = 0,015$).

Profil bezpieczeństwa BTX-A i PLC należy uznać za porównywalny.

Wyniki badań nierandomizowanych

W badaniach nierandomizowanych obserwowano znaczący odsetek pacjentów ze zmniejszeniem spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt (60%), zmniejszeniem skurczów mięśni (60%) oraz poprawą czynności mięśni w badaniu elektromiograficznym (100%) w wyniku terapii BTX-A. Stosunkowo wysoki był również odsetek pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie bólu (100%), poprawę codziennego funkcjonowania (80%), poprawę zakresu biernych ruchów (75%), kliniczne zwiększenie komfortowej szybkości chodu (67%). Wysoką satysfakcję z zastosowanego leczenia i chęć jej kontynuacji deklarowało 60% pacjentów.

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, u pacjentów otrzymujących BTX-A, dochodziło do istotnego statystycznie zmniejszenia nasilenia spastyczności w obrębie mięśni: brzuchatego łydki oraz płaszczkowatego po 4 ($p < 0,001$) i 18 tyg. ($p < 0,01$), co związane było również z przejściowym spadkiem siły mięśniowej po 4 tyg. ($p = 0,046$). Ponadto u pacjentów zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie komfortowej szybkości chodu po 4 ($p = 0,006$) i po 18 tyg. ($p = 0,002$) od podania BTX-A.

Wyniki badań obserwacyjnych

W badaniach obserwacyjnych u większości poddanych leczeniu BTX-A chorych odnotowano zmniejszenie spastyczności o ≥ 1 pkt w skali MAS, poprawę w skali VAS, dobrą odpowiedź na leczenie, a także poprawę biernego zakresu ruchu, postawy ciała, jakości snu i życia oraz zmniejszenia bólu.

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, w badaniach obserwacyjnych po zastosowaniu BTX-A odnotowywano zmniejszenie średniej spastyczności w skalach MAS (HSP: MD = -1,00 [-1,78; -0,22], MS: MD = -1,10 [1,77; -0,43]¹) i VAS (MD = -4,00 [-4,94; -3,06]) oraz zmęczenia fizycznego wg kwestionariusza MFIS (MD = 6,20 [-11,37; -1,03], $p = 0,011$).

■ Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonej poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie zidentyfikowano żadnych alertów związanych z bezpieczeństwem preparatu Dysport®.

¹ Wynik dla pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną (HSP, *herediatry spastic paraplegia*) i stwardnieniem rozsianym (MS, *multiple sclerosis*).

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na korzyści z zastosowania BTX-A u pacjentów ze spastycznością nieudarową, pomimo ograniczonych dowodów naukowych. W badaniach randomizowanych u pacjentów poddanych terapii BTX-A odnotowano zmniejszenie spastyczności, poprawę zakresu ruchu (zwiększenie odległości między kolanami) i zmniejszenie bólu. Obserwowane wyniki zmniejszenia nasilenia spastyczności u pacjentów nieudarowych były spójne z wynikami dla chorych po udarze. Na podstawie badań nierandomizowanych i obserwacyjnych stwierdzono, że u wysokiego odsetka pacjentów leczonych BTX-A dochodzi do zmniejszania spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt, poprawy codziennego funkcjonowania (w tym jakości snu i życia), zakresu biernego ruchu oraz postawy ciała, a także znaczącego klinicznego zwiększenia szybkości chodu. Satysfakcja z leczenia wśród pacjentów i chęć jej kontynuacji również są wysokie. Profil bezpieczeństwa BTX-A należy uznać za korzystny. Zdarzenia niepożądane występowały u indywidualnych pacjentów oraz miały one charakter łagodny i przemijający.

Refundacja BTX-A ma wysokie kliniczne uzasadnienie w populacji pacjentów nieudarowych. Jest to jedyna opcja terapeutyczna preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów ze spastycznością ogniskową, której działanie polega na zmniejszeniu napięcia mięśniowego i zapobieganiu pogłębianiu się niepełnosprawności. Terapia ta umożliwi pacjentom wdrożenie lub prawidłowe wykonywanie odpowiedniej rehabilitacji, która poprawiając sprawność chorych, przyczyni się do poprawy jakości ich życia oraz wykonywania codziennych czynności.

1. Wstęp

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dysport® (BTX-A, toksyna botulinowa typu A), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego – ICD-10: G35, porażenia mózgowego – ICD-10: G80, paraplegii spastycznej – ICD-10: G82, G83 lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego – ICD-10: T90, T91), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego, względem najlepszej terapii standardowej (BSC, *Best Standard Care*).

Dla uproszczenia zapisu definicji populacji docelowej w ramach analiz HTA populacja ta będzie opisywana jako **dorośli pacjenci ze spastycznością kończyn o etiologii nieudarowej**.

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

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośli pacjenci ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego, porażenia mózgowego, paraplegii spastycznej lub urazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	Dysport® (BTX-A, toksyna botulinowa typu A) w dawce zgodnej z ChPL.
Komparatory	Najlepsza terapia standardowa (BSC, <i>Best Standard Care</i>) definiowana jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych.

Obszar	Kryteria włączenia
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym, • Punkty końcowe związane z siłą mięśniową, • Punkty końcowe związane ze sprawnością motoryczną i równowagą, • Punkty końcowe związane z zakresem ruchu, • Punkty końcowe związane z bólem, • Punkty końcowe związane z ogólnym funkcjonowaniem pacjenta, • Punkty końcowe związane z jakością życia, • Punkty końcowe związane z ogólną oceną skuteczności leczenia, • Punkty końcowe związane z ponownym leczeniem i terapiami dodatkowymi
<p>Bezpieczeństwo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, SAE ogółem, szczególne AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Dysport® [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

3.2.1. Kryteria włączenia

POPULACJA

- Dorośli pacjenci ze spastycznością ogniskową kończyn o etiologii innej niż udar (tj. wskutek stwardnienia rozsianego, porażenia mózgowego, paraplegii spastycznej lub urazu ośrodkowego układu nerwowego), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W pierwszej kolejności poszukiwano dowodów naukowych w populacji docelowej, przy czym dopuszczano włączanie badań w populacji zbliżonej do wnioskowanej, np. pod względem nasilenia spastyczności w skali MAS czy udokumentowania potwierdzenia rozpoznania choroby wyjściowej.

INTERWENCJA

- Dysport® (BTX-A, toksyna botulinowa typu A) w dawce zgodnej z ChPL.

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

KOMPARATOR

- Najlepsza terapia standardowa (BSC, *Best Standard Care*) definiowana jako rehabilitacja z/bez doustnych leków przeciwspastycznych.

W pierwszej kolejności do analizy włączano badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorem, natomiast dopuszczano również możliwość włączenia badania bez grupy kontrolnej dla ocenianej interwencji, w tym eksperymentalne badania nierandomizowane oraz badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, real-world data).

PUNKTY KOŃCOWE

- Punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym,
- Punkty końcowe związane z siłą mięśniową,
- Punkty końcowe związane ze sprawnością motoryczną i równowagą,
- Punkty końcowe związane z zakresem ruchu,
- Punkty końcowe związane z bólem,
- Punkty końcowe związane z ogólnym funkcjonowaniem pacjenta,
- Punkty końcowe związane z jakością życia,
- Punkty końcowe związane z ogólną oceną skuteczności leczenia,
- Punkty końcowe związane z ponownym leczeniem i terapiami dodatkowymi,
- Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii (AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa).

METODYKA

- Badania randomizowane
- Badanie nierandomizowane,
- Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej,
- Przeglądy systematyczne.

POZOSTAŁE KRYTERIA

- Badania przeprowadzone u ludzi,
- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej.
- Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

3.2.2. Kryteria wykluczenia

- Badania, w których nie podano szczegółowych informacji nt. rodzaju preparatu i/lub jego dawkowania,
- Badania, w których stosowano różne rodzaje BTX-A i w których nie przedstawiono w wynikach w warstwach dla ocenianej interwencji,
- Badania, do których włączano pacjentów z różną etiologią spastyczności i nie przedstawiono wyników w warstwach dla pacjentów ze spastycznością nieudarową,
- Badania, w których uczestniczyło <5 pacjentów ze spastycznością nieudarową, stosujących wnioskowaną interwencję,
- Przeglądy systematyczne, w których pytanie kliniczne było niezgodne z PICO dla niniejszej analizy klinicznej, w tym badania w mieszanej populacji pod względem schorzeń, etiologii spastyczności i/lub prezentujące wyniki dla wszystkich preparatów BTX-A łącznie,
- Badania opublikowane w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery),
- Badania opublikowane w językach innych niż polski i angielski,
- Publikacje dodatkowe do włączonych badań, w których nie zaprezentowano nowych wyników.

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (■■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rodz. 6).

3.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL), w tym:

CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),

CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),

DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.,

- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, WHO).

Przeszukanie pierwotne źródeł informacji medycznej miało miejsce 18 sierpnia 2022 r., a ostatniego przeszukania aktualizacyjnego dokonano w dniu 4 listopada 2022 r. (Rozdz. Aneks A).

3.3.2. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch z czterech analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wyniósł 100%.

3.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [4]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od ocen uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych i obserwacyjnych przeprowadzono w oparciu o skalę NICE [5]. Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wielośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków (██████████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, etiologia i lokalizacja spastyczności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, miejsca iniekcji, okres leczenia i obserwacji, kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania wg AOTMiT).

Formularze dla oceny wiarygodności zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. C.3).

3.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (██████████), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. C.3). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka (██████████). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez

poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■).

3.5. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ryzyka względnego (RR, *relative risk*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano jedynie w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka, *risk difference*). W przypadku zmiennych ciągłych wyniki porównania bezpośredniego przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD, *mean difference*), o ile jej obliczenie było możliwe. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. W miarę dostępności danych, przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych. Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej. W przypadku dostępności punktów końcowych o zbliżonych definicjach oraz z podobnego okresu obserwacji z różnych badań, wyniki kumulowano w meta-analizach.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0)
- Curve Snap v. 1.1 (program do odczytywania danych z wykresów).

4. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano łącznie 7 056 pozycji, z czego po usunięciu duplikatów pozostało 4 779 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 467 pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie 12 badań (12 publikacji), w tym:

- **5 badań randomizowanych (RCT)** dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC: Gracies 2015, Gracies 2017, Gusev 2008, Hyman 2000, Jacobson 2021,
- **2 badania nierandomizowane (nRCT)** dla BTX-A: De Niet 2015, Finsterer 1997,
- **5 badań obserwacyjnych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)** dla BTX-A: Hecht 2008, Pauri 2000, Sconfienza 2008, Servelhere 2018, Watanabe 1998.

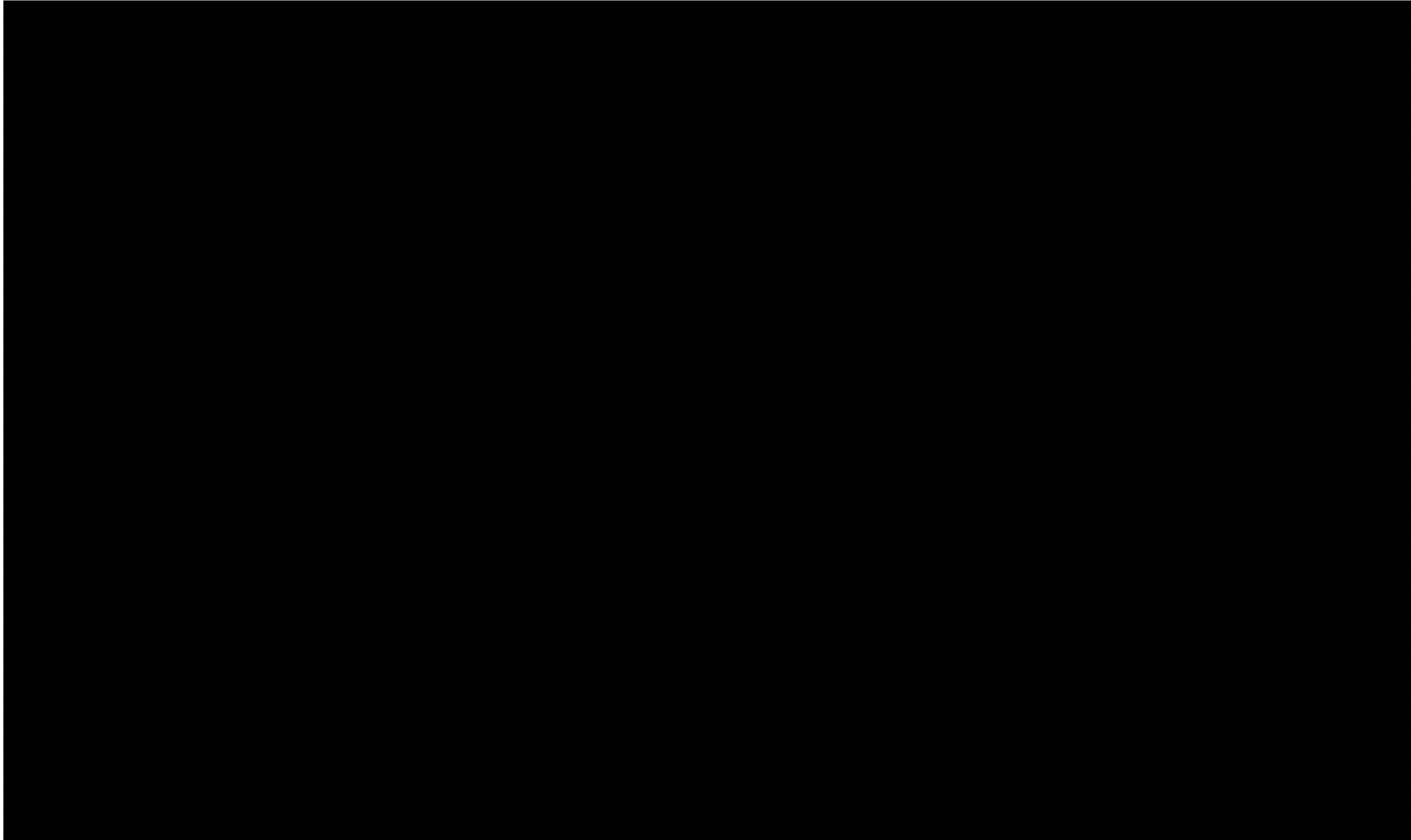
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznych nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego zgodnego z zakresem (PICO) niniejszej analizy klinicznej, a tym samym spełniającym kryteria włączenia do niniejszego analizy klinicznej.

Poniżej zamieszczono zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej (Tabela 2) wraz z opisem procesu selekcji na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Badania wykluczone wraz z ich przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks B).

Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych do analizy

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
RCT			
Gracies 2015	Gracies 2015	Publikacja główna do badania Gracies 2015	[6]
Gracies 2017	Gracies 2015	Publikacja główna do badania Gracies 2015	[7]
Gusev 2008	Gusev 2008	Publikacja główna do badania Gusev 2008	[8]
Hyman 2000	Hyman 2000	Publikacja główna do badania Hyman 2000	[9]
Jacobson 2021	Jacobson 2021	Publikacja główna do badania Jacobson 2021	[10]
nRCT			
De Niet 2015	De Niet 2015	Publikacja główna do badania de Niet 2015	[11]
Finsterer 1997	Finsterer 1997	Publikacja główna do badania Finsterer 1997	[12]
RWD			
Hecht 2008	Hecht 2008	Publikacja główna do badania Hecht 2008	[13]
Pauri 2000	Pauri 2000	Publikacja główna do badania Pauri 2000	[14]
Sconfienza 2008	Sconfienza 2008	Publikacja główna do badania Sconfienza 2008	[15]
Servelhere 2018	Servelhere 2018	Publikacja główna do badania Servelhere 2008	[16]
Watanabe 1997	Watanabe 1997	Publ kacja główna do badania Watanabe 1997	[17]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5. Charakterystyka badań włączonych do analizy

5.1. Badania randomizowane

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań (podtyp IIA wg AOTMIT), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo BTX-A (Dysport®) względem PLC w terapii dodanej do najlepszej terapii standardowej (BSC, *best standard care*). Spośród odnalezionych badań, dwa (Gracies 2015, Gracies 2017) przeprowadzono w populacji uwzględniającej również pacjentów po udarze mózgu, przy czym dla wybranych punktów końcowych dostępne były wyniki w podgrupie pacjentów po urazowym uszkodzeniu mózgu. Pozostałe badania dotyczyły pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (Hyman 2000, Gusev 2008) oraz dorosłych z mózgowym porażeniem dziecięcym (Jacobson 2021). Wszystkie badania przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, a najważniejsze rozbieżności polegały na włączaniu do badań pacjentów o różnym nasileniu stopnia spastyczności wg zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS, *modified Ashworth scale*), a także braku konieczności posiadania udokumentowanego rozpoznania pierwotnej przyczyny spastyczności (kryteria włączenia do badań Hyman 2000 i Gusev 2008 obejmowały również pacjentów z podejrzanym stwardnieniem rozsianym). Większość badań została przeprowadzona wieloośrodkowo, a ich sponsorem była firma Ipsen. Wyjątek pod tym względem stanowiło badanie Jacobson 2021, które miało charakter niezależnego badania akademickiego, realizowanego w jednym, szwedzkim ośrodku.

W czterech z pięciu odnalezionych badań, randomizacja pacjentów została przeprowadzona w sposób prawidłowy, a kod alokacji utajniony dzięki użyciu systemu interaktywnej odpowiedzi (Gracies 2015, Gracies 2017), zapieczętowanych kopert (Gusev 2008) lub dostępowi do listy randomizacji jedynie niezależnej pielęgniarki, przygotowującej terapię do podania (Jacobson 2021). Jedynie w badaniu Hyman 2000 nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji i utajnienia alokacji. We wszystkich badaniach zastosowano prawidłowe, podwójne zaślepienie – fiołki zawierające PLC miały identyczny wygląd jak fiołki zawierające BTX-A, a sposób przygotowania preparatu do wstrzyknięcia również był taki sam (Tabela 3).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: w badaniu Hyman 2000 – kąt biernego odwodzenia biodra oraz maksymalna odległość między kolanami w trakcie biernego odwodzenia w 4. tyg., w badaniach Gracies 2015 i Gracies 2017 – zmiana napięcia mięśniowego w skali MAS w 4. tyg., natomiast w badaniu Jacobson 2021 – odpowiedź na leczenie, definiowana jako odsetek pacjentów ze zmniejszeniem bólu o ≥ 2 punkty na skali numerycznej po 6 tyg. W badaniu Gusev 2008 jako I-rzędowy punkt końcowy zdefiniowano poprawę wykonywania kluczowej dla pacjenta czynności o ≥ 1 punkt

w 4 tyg., w opracowanej na potrzeby badania, 9-punktowej skali. W zależności od indywidualnej decyzji podejmowanej przez każdego pacjenta, kluczową czynnością mogły być zakładanie dolnej części garderoby, komfort/stabilność w pozycji siedzącej, przemieszczanie się z łóżka na krzesło, mobilność na wózku inwalidzkim, cewnikowanie przez opiekuna, transport do toalety lub utrzymywanie higieny intymnej. Drugorzędowo w badaniach oceniano różne aspekty związane z napięciem mięśniowym, siłą mięśniową, zakresem wykonywanego ruchu, ogólną oceną skuteczności leczenia i ogólnym funkcjonowaniem pacjenta oraz jakością życia. W niektórych badaniach dostępne były również dane dla bezpieczeństwa, przy czym w żadnej z prac nie podano informacji nt. klasyfikacji zdarzeń niepożądanych jakiej użyto do opisu profilu bezpieczeństwa terapii.

Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu Hyman 2000, analizę wyników skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intention-to-treat*), przy czym wyniki dla wybranych punktów końcowych wskazują raczej na zastosowanie zmodyfikowanej analizy ITT (mITT, *modified ITT*). Z kolei w badaniu Gusev 2008 wyniki analizowano zarówno w populacji ITT, jak i w populacji zgodnej z protokołem badania (PP, *per protocol*), jednak w pracy opisano wyłącznie wyniki analizy ITT. W badaniach Gracies 2015 i Gracies 2017 analizie statystycznej uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 iniekcję oraz posiadali wynik wyjściowy MAS i po 4 tyg. (mITT), natomiast w badaniu Jacobson 2021 przeprowadzono analizę ITT. We wszystkich badaniach weryfikowano hipotezę *superiority*, przy czym moc statystyczna badań Hyman 2000 oraz Jacobson 2021 była znacząco obniżona, ze względu na mniejszą liczebność zrekrutowanej próby niż założona. Z kolei w badaniach Gracies 2015 i Gracies 2017, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie wyniki w podgrupie pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu, którzy stanowili mniej niż 15% całkowitej liczebności prób, stąd ich moc również mogła być niewystarczająca do wykazania różnic pomiędzy grupami.

Do badania Hyman 2000 zakwalifikowano 74 pacjentów, a do badania Gusev 2008 – 106 chorych. W badaniach Gracies 2015 i 2017 uczestniczyło odpowiednio 23 i 50 pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu, natomiast do badania Jacobson 2021 włączono zaledwie 16 chorych z porażeniem mózgowym. We wszystkich badaniach dane dotyczące charakterystyk wyjściowych analizowanych pacjentów były istotnie ograniczone, włącznie z ich brakiem w przypadku badań Gracies 2015 i Gracies 2017. W badaniu Gracies 2015 uczestniczyli pacjenci ze spastycznością kończyny górnej, natomiast w pozostałych – ze spastycznością kończyny dolnej. Średni wiek pacjentów, w zależności od przyczyny spastyczności różnił się pomiędzy badaniami. W żadnym nie podano informacji nt. czasu utrzymywania się objawów spastyczności, natomiast informacja o odsetku pacjentów ze spastycznością w skali MAS ≥ 2 była dostępna tylko w badaniu Gusev 2008 (Tabela 4).

Dawkowanie BTX-A (lub PLC) było zróżnicowane pomiędzy badaniami. W przypadku leczenia spastyczności kończyny górnej, w badaniu Gracies 2015 stosowano BTX-A w dawce 500 U lub 1000 U. Z kolei w pozostałych badaniach nad kończyną dolną, indywidualne dawki BTX-A wynosiły od 660 U do maksymalnie 1500 U, w zależności od zdefiniowanych protokołów dawkowania (Tabela 3), których szczegóły przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1). W ramach najlepszej terapii standardowej (BSC)

w badaniach możliwe było stosowanie fizjoterapii (Gracies 2015, Gracies 2017, Hyman 2000, Gusev 2008) i innych form rehabilitacji, jak terapia zajęciowa czy głosowa (Gusev 2008), doustnych leków przeciwpastycznych (Gusev 2008, Hyman 2000) i diazepam (Hyman 2000) oraz leków przeciwbólowych. Okres leczenia w obydwu badaniach obejmował 1 podanie BTX-A lub PLC, przy czym w niektórych badaniach dopuszczano możliwość kolejnego podania na prośbę pacjenta (Hyman 2000, Gusev 2008) lub w przypadku zwiększenia napięcia mięśniowego po pierwszej iniekcji (Gracies 2015). Ponadto w badaniach Gracies 2015 i Gracies 2017 udostępniono chorym możliwość kontynuacji leczenia BTX-A w ramach fazy *open-label*, jednak w dotychczas opublikowano wyniki jedynie w populacji mieszanej, obejmującej chorych ze spastycznością poudarową. Okres obserwacji w zależności od pracy i punktu końcowego wynosił od 1–24 tyg. Szczegółowe charakterystyki badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.1)

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 w badaniach Gracies 2015 i Gracies 2017 oceniano jako niskie, natomiast w badaniu Hyman 2000 – jako wysokie, z względu na potencjalne ryzyko błędu w procesie randomizacji oraz selekcji raportowanego wyniku. W przypadku badań Jacobson 2021 i Gusev 2008 zidentyfikowano pewne zastrzeżenia co do sposobu raportowania wyników (Tabela 5). Szczegółową ocenę RoB2 zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.4).

Tabela 3.
Podsumowanie metodyki badań randomizowanych

Badanie	Randomizacja i alokacja (zaślepienie)	Faza	Ośrodki (sponsor)	Interwencja (dawka)	Komparator	Kointerwencje
Gracies 2015	Komputerowa, IVRS (podwójne)	III	Wieloośrodkowe (Ipsen)	1-2 podania BTX-A (500 U lub 1000 U)	PLC	Fizjoterapia
Gracies 2017	Komputerowa, IVRS (podwójne)	III	Wieloośrodkowe (Ipsen)	1 podanie BTX-A (1000 U lub 1500 U)	PLC	Fizjoterapia
Gusev 2008	Komputerowa, zapieczętowane koperty (podwójne)	-	Wieloośrodkowe (Ipsen)	1 podanie BTX-A (1000 U lub 1500 U)	PLC	Fizjoterapia, DLP, terapia zajęciowa i głosowa
Hyman 2000	Brak opisu (podwójne)	-	Wieloośrodkowe (Ipsen)	1 podanie BTX-A (500 U, 1000 U lub 1500 U)	PLC	Fizjoterapia, LPB, DLP, diazepam
Jacobson 2021	Komputerowa, lista z ograniczonym dostępem (podwójne)	-	Jednoośrodkowe (badanie akademickie)	1 podanie BTX-A (do 1500 U)	PLC	Brak danych

DLP – doustne leki przeciwpastyczne; LPB – leki przeciwbólowe

Tabela 4.
Podsumowanie wyjściowych charakterystyk pacjentów w badaniach randomizowanych

Badanie	Terapia <i>add-on</i> do BSC	N	Wiek	K [%]	Etiologia	Kończyna	Czas od zdarzenia / diagnozy [lata]	MAS ≥ 2 [%]
Gracies 2015	BTX-A500-1000 U	14	-	-	TBI	Górna	11,5	-
	PLC	9	-	-	TBI	Górna	8,4	-
Gracies 2017	BTX-A 1000-1500 U	28	38,4*	-	TBI	Dolna	7,6	-
	PLC	22	37,4*	-	TBI	Dolna	10,6	-
Hyman 2000	BTX-A 500-1500 U	58	49,3*	59	MS	Dolna	-	^a
	PLC	16	50,7*	75	MS	Dolna	-	^a
Gusev	BTX-A 1000-1500 U	55	46,6*	64	MS	Dolna	-	95

Badanie	Terapia add-on do BSC	N	Wiek	K [%]	Etiologia	Kończyna	Czas od zdarzenia / diagnozy [lata]	MAS ≥ 2 [%]
2008	PLC	51	45,4*	67	MS	Dolna	-	88
Jacobson 2021	BTX-A 660-1500 U	8	24**	63	CP	Dolna	-	-
	PLC	8	33**	63	CP	Dolna	-	-

*Średnia w latach. **Mediana w latach.

CP – porażenie mózgowe (*cerebral palsy*) K – kobiety; MAS – zmodyfikowana skala Ashwortha (*modified Ashworth scale*); MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*); TBI – urazowe uszkodzenie mózgu (*traumatic brain injury*)

a) W badaniu nie określono odsetka pacjentów z MAS ≥ 2 , przy czym podano mediany wyniku dla spastyczności, który uzyskiwano jako sumę wyniku dla napięcia mięśniowego (0–4) i częstości skurczów (0–4) dla obydwu kończyn. W zależności od grupy mediana ta wynosiła od 8,5 pkt do 16,0 punktów.

Tabela 5. Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólne ryzyko błędu
	Proces randomizacji	Odstępstwa od interwencji	Brakujące dane	Pomiar punktu końcowego	Selekcja wyniku	
Gracies 2015	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Gracies 2017	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Gusev 2008	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia
Hyman 2000	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Wysokie
Jacobson 2021	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia

5.2. Badania nierandomizowane

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono również 2 jednośrodkowe, jednoramienne badania eksperymentalne (podtyp IID wg AOTMiT), w ramach których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo BTX-A (Dysport®) u pacjentów ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego (Finsterer 1997) oraz u pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną (De Niet 2015) (Tabela 6). Wprawdzie do badania Finsterer 1997 włączano pacjentów niezależnie od etiologii spastyczności, raportowano również wyniki dla podgrupy pacjentów ze spastycznością spowodowaną stwardnieniem rozsianym.

Do badania Finsterer 1997 zakwalifikowano 5 pacjentów ze spastycznością spowodowaną stwardnieniem rozsianym, u wszystkich spastyczność obserwowano w kończynach dolnych, a dodatkowo u 1 pacjenta również w kończynach górnych. Nasilenie spastyczności oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha, przy czym w badaniu zastosowano odwrotną punktację niż stosuje się powszechnie (w badaniu Finsterer 1997 wartość 1 oznaczała sztywność mięśni bez możliwości biernego ruchu, a 5 – normalne napięcie mięśniowe, podczas gdy standardowo ww. stanom przypisuje się odpowiednio wartości 4 i 0). Zgodnie z zastosowaną skalą, u wszystkich pacjentów stwierdzono znaczące napięcie mięśniowe z trudnościami w biernym ruchu lub sztywność bez możliwości biernego ruchu (odpowiada to MAS ≥ 3 u wszystkich pacjentów). Z kolei do badania De Niet 2015 włączono 15 pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej o napięciu mięśniowym w skali MAS 1 lub 2, w przebiegu dziedzicznej paraplegii spastycznej. Pozostałe dane dotyczące wyjściowych

charakterystyk populacji w obydwu badaniach były istotnie ograniczone. W badaniu Finsterer 1997 kobiety stanowiły 80% uczestników badania, natomiast w badaniu De Niet 2015 – 20%. Średni wiek uczestników wyniósł odpowiednio 57 lat w badaniu Finsterer 1997 oraz 48 lat – w badaniu De Niet 2015 (Tabela 7).

W badaniu Finsterer 2015, u każdego pacjenta dawka oraz miejsca iniekcji BTX-A były dobierane indywidualnie, w oparciu o wyniki badania elektromiograficznego (toksynę podawano wyłącznie w mięśnie, dla których średnia dla parametrów takich jak zwrot/sekundę i amplituda/zwrot wynosiły >150). Łączna dawka BTX-A u każdego pacjenta wynosiła 320–400 U (indywidualne dawkowanie przedstawiono w Aneksie, Rozdz. A.2). Z kolei w badaniu De Niet 2015, u pacjentów ze spastycznością w skali MAS = 1 stosowano łącznie 1000 U BTX-A, natomiast u pacjentów z MAS = 2 – podawano 1500 U. W badaniu Finsterer 1997 nie dopuszczano stosowania w ramach BSC innych interwencji niż fizjoterapia, przy czym nie opisano szczegółowo zakresu ćwiczeń oraz odsetka pacjentów stosujących ww. leczenie wspomagające. W badaniu De Niet 2015 protokół fizjoterapii dla wszystkich chorych obejmował ćwiczenia rozciągające łydkę, wykonywane dwa razy dziennie po 10 minut. Okres leczenia w obydwu badaniach obejmował 1 podanie BTX-A, natomiast okres obserwacji wyniósł średnio 30 dni w badaniu Finsterer 1997 oraz do 18 tyg. w badaniu De Niet 2015. U trzech pacjentów z badania Finsterer 1997 po 70–110 dniach podano drugą dawkę BTX-A, natomiast u jednego po 116 dniach również trzecią dawkę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu De Niet 2015 była komfortowa szybkość chodu, natomiast drugorzędowo oceniano m.in. napięcie i siłę mięśniową, sprawność ruchową i równowagę. W badaniu Finsterer 1997 ocenie podlegały codzienne funkcjonowanie pacjenta, ból, napięcie mięśniowe w skali MAS, zakres biernych ruchów, a także czynność mięśni w badaniu elektromiograficznym (analiza zwrot/amplituda – TAAC, *turn/amplitude analysis count*).

Badania Finsterer 1997 i De Niet 2015 cechowały się umiarkowaną wiarygodnością, uzyskały bowiem odpowiednio 5/8 punktów oraz 6/8 punktów w skali NICE. Powodem obniżenia oceny w obydwu badaniach były ich jednośrodkowy charakter oraz brak informacji o konsekwentnym doborze próby, a w przypadku badania Finsterer 1997 także brak przeprowadzonych analiz w warstwach.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.2, A.5).

Tabela 6.
Podsumowanie metodyki badań nierandomizowanych

Badanie	Kierunek badania (NICE pkt)	Faza	Ośrodki (sponsor)	Interwencja (dawka)	Komparator	Kointerwencje
Finsterer 1997	Prospektywny (5/8)	-	Jednośrodkowe (bd)	1 podanie BTX-A (320–400 U)	Brak	Fizjoterapia
De Niet 2015	Prospektywny (6/8)	-	Jednośrodkowe (Ipsen)	1 podanie BTX-A (1000 U lub 1500 U)	Brak	Fizjoterapia

Tabela 7.
Podsumowanie wyjściowych charakterystyk pacjentów w badaniach nierandomizowanych

Badanie	Terapia add-on do BSC	N	Wiek	K [%]	Etiologia	Kończyna	Czas od zdarzenia / diagnozy [lata]	MAS ≥ 2 [%]
Finsterer 1997	BTX-A 320-400 U	5	56,7	80	MS	Górna, dolna	-	100% ^a
De Niet 2015	BTX-A 1000-1500 U	15	47,7	20	HSP	Dolna	-	-

HSP – dziedziczna paraplegia spastyczna (*hereditary spastic paraplegia*); K – kobiety; MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

a) W badaniu stosowano inną punktację w ramach skali MAS niż standardowo: 1 – oznaczała sztywność mięśni bez możliwości biernego ruchu (40% chorych), a 2 – znaczące napięcie mięśniowe z trudnościami w biernym ruchu (60%). Odpowiada to standardowej punktacji MAS 3–4.

5.3. Badania obserwacyjne

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań obserwacyjnych, bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność BTX-A w leczeniu spastyczności w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (podtyp wg AOTMiT: IVA – Sconfienza 2008, Pauri 2000, Hecht 2008, Servelhere 2018; IV B – Watanabe 1998). Populacja czterech badań była zróżnicowana i obejmowała chorych z różnymi rodzajami spastyczności i/lub uwzględniała populację dziecięcą (Sconfienza 2008, Pauri 2000, Hecht 2008, Watanabe 1998), niemniej jednak prezentacja danych w tych badaniach umożliwia przedstawienie wybranych wyników dla dorosłych chorych ze spastycznością nieudarową, będącą przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy klinicznej. Jedynie badanie Servelhere 2018 dotyczyło homogennej populacji z dziedziczną paraplegią spastyczną.

Wszystkie odnalezione badania cechowały się małą liczebnością pacjentów ze spastycznością nieudarową, a w największym badaniu uczestniczyło 33 chorych (Servelhere 2018). W większości badań, leczenie spastyczności dotyczyło kończyny dolnej, jedynie w badaniu Watanabe 1998 nie było możliwości określenia lokalizacji spastyczności wśród analizowanych chorych. Ponadto w badaniach nie przedstawiano szczegółowo charakterystyk wyjściowych chorych, będących przedmiotem zainteresowania. Jedyne dostępne informacje dotyczyły głównie wieku oraz rozkładu płci wśród uczestników. Jedyne w dwóch badaniach możliwe było określenie odsetka chorych z napięciem mięśniowym w skali MAS ≥ 2 (Hecht 2008 i Pauri 2000) (Tabela 9).

We wszystkich badaniach, poza Sconfienza 2008, stosowano zindywidualizowane dawkowanie BTX-A, którego szczegółowy opis przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.3). W badaniu Sconfienza 2008 podawano natomiast u wszystkich chorych 150 U BTX-A w miesiąc biodrowo-łędźwiowy. Fizjoterapię lub rehabilitację jako element leczenia standardowego wykorzystywano w 3 badaniach (Hecht 2008, Pauri 2000, Sconfienza 2008), a doustne leki przeciwspastyczne w jednym (Pauri 2008). W badaniach Watanabe 1998 oraz Servelhere 2018 nie podano informacji nt. stosowanego BSC. Okres leczenia u większości chorych ograniczony był do 1 podania BTX-A, chociaż w indywidualnych przypadkach w niektórych badaniach dopuszczano podanie 2–3 dawek (Pauri 2000), a nawet >5 dawek BTX-A (Hecht 2008). Okres obserwacji w zakwalifikowanych badaniach wynosił od 1 dnia do 33 miesięcy.

Przedmiotem badań były różne aspekty związane z nasileniem spastyczności, siłą mięśniową, sprawnością ruchową i ogólnym funkcjonowaniem chorych, ich jakością życia i zadowoleniem

z leczenia. W trzech badaniach przedstawiono także ogólne informacje nt. bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Wiarygodność zakwalifikowanych badań obserwacyjnych w skali NICE była niska (Hecht 2008, Sconfienza 2008, Watanabe 1998) do umiarkowanej (Pauri 2008, Servelhere 2018). W żadnym z badań nie podano informacji nt. kryteriów kwalifikacji do badania. Innymi częstymi powodami obniżenia oceny były: jednoośrodkowy charakter, brak definicji punktów końcowych oraz brak analiz w warstwach.

Tabela 8.
Podsumowanie metodyki badań obserwacyjnych

Badanie	Kierunek obserwacji (NICE pkt)	Ośrodki (sponsor)	Interwencja (dawka)	Komparator	Kointerwencje
Hecht 2008	Retrospektywne (2/8)	Wieloośrodkowe (bd)	1 - >5 podań BTX-A (1000–1500 U)	Brak	Fizjoterapia
Pauri 2000	Prospektywne (5/8)	Jednoośrodkowe (Fondazione Baroni)	1–3 podania BTX-A (180–440 U)	Brak	DLP, rehabilitacja
Sconfienza 2008	Prospektywne (2/8)	Jednoośrodkowe (bd)	1 podanie BTX-A (150 U)	Brak	Rehabilitacja
Servelhere 2018	Prospektywne (5/8)	Wieloośrodkowe (FAPE, CAPES) ^a	1 podanie BTX-A (różne dawki)	Brak	Brak danych
Watanabe 1998	Retrospektywne (4/8)	Jednoośrodkowe (Speywood, KAOC ^b)	BTX-A (50–700 U)	Brak	Brak danych

DLP – doustne leki przeciwspastyczne

a) Fundação de Amparo à Pesquisa de Estado de São Paulo, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES.

b) Kawamura Orthopaedic Appliance Company

Tabela 9.
Podsumowanie wyjściowych charakterystyk pacjentów w badaniach obserwacyjnych

Badanie	Terapia add-on do BSC	N	Wiek	K [%]	Etiologia	Kończyna	Czas od zdarzenia / diagnozy [lata]	MAS ≥2 [%]
Hecht 2008	BTX-A 1000-1500 U	5	53,8	40	HSP	Dolna	-	100%
Pauri 2000	BTX-A 180–440 U	6	42,5	33	MS	Dolna	-	100%
Sconfienza 2008	BTX-A 150 U	6	40,7	-	SCI, MS	Dolna	-	-
Servelhere 2018	BTX-A (różne dawki)	33	41,7	55	HSP	Dolna	-	-
Watanabe 1998	BTX-A (50–700 U)	5	-	-	MS, SCI, TBI	-	-	-

HSP – dziedziczna paraplegia spastyczna (*hereditary spastic paraplegia*); K – kobiety; MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*); SCI – urazowe uszkodzenie rdzenia (*spinal cord injury*); TBI – urazowe uszkodzenie mózgu (*traumatic brain injury*)

6. Wyniki analizy klinicznej

6.1. Badania randomizowane

6.1.1. Napięcie mięśniowe

W badaniu Gracies 2015 odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia spastyczności w skali MAS w podgrupie pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu dla porównania BTX-A (dawki: 500 U i 500–100U) i PLC (wynik meta-analizy: -0,70 [-1,20; -0,20]) (Tabela 11). W całej populacji badania, uwzględniającej również pacjentów udarowych, nie stwierdzono interakcji w zależności od przyczyny spastyczności, a różnica w odsetku pacjentów uzyskujących poprawę napięcia mięśniowego w wyniku leczenia BTX-A i PLC była istotna statystycznie dla wszystkich okresów obserwacji między 1. a 16. tyg. (Rozdz. B.1)

W badaniu Hyman 2000 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BTX-A+BSC a PLC+BSC w odniesieniu do odsetka pacjentów z maksymalnym napięciem mięśniowym oraz maksymalną częstością skurczów (Tabela 10), jak również w odniesieniu do nasilenia spastyczności w skali MAS i ogólnej oceny klinicznej (Tabela 11), niezależnie od dawki BTX-A. W badaniu Gusev 2008 częstość uzyskiwania przez pacjentów zmniejszenia spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 10, Wykres 1). W badaniu Jacobson 2021 różnica pomiędzy grupami w odsetku mięśni ze zmniejszeniem nasilenia spastyczności również nie była istotna statystycznie (Tabela 10), przy czym badanie miało niewystarczającą moc statystyczną.

Wykres 1.

Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC w badaniu Gusev 2008

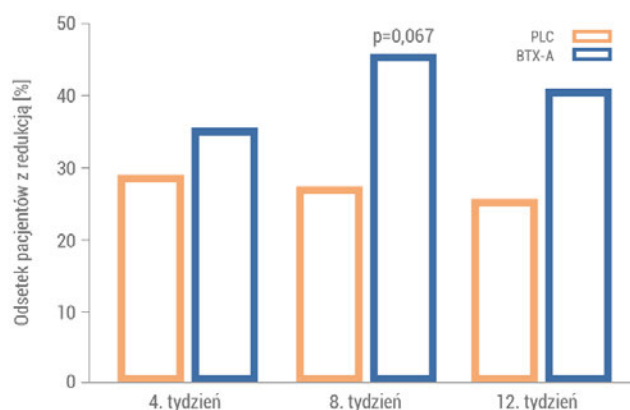


Tabela 10.
Dychotomiczne punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Maksymalne napięcie mięśniowe	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	13/19 (68)	13/15 (87)	0,79 [0,55; 1,14]	-0,18 [-0,45; 0,09]	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	13/17 (76)	13/15 (87)	0,88 [0,63; 1,23]	-0,10 [-0,37; 0,16]	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	10/17 (59)	13/15 (87)	0,68 [0,44; 1,06]	-0,28 [-0,57; 0,01]	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	36/53 (68)	13/15 (87)	0,78 [0,60; 1,03]	-0,19 [-0,40; 0,03]	bd
Maksymalna częstość skurczów	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	3/19 (16)	3/15 (20)	0,79 [0,19; 3,37]	-0,04 [-0,30; 0,22]	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	7/17 (41)	3/15 (20)	2,06 [0,64; 6,57]	0,21 [-0,10; 0,52]	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	4/17 (24)	3/15 (20)	1,18 [0,31; 4,43]	0,04 [-0,25; 0,32]	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	50-1500	4	14/53 (26)	3/15 (20)	1,32 [0,44; 4,00]	0,06 [-0,17; 0,30]	bd
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt ^b	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	19/55 (35)	15/51 (29)	1,17 [0,67; 2,06]	0,05 [-0,13; 0,23]	NS
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	8	25/55 (45)	14/51 (27)	1,66 [0,97; 2,82]	NNT = 6 [3; 3783]	0,067
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	22/55 (40)	13/51 (25)	1,57 [0,89; 2,77]	0,15 [-0,03; 0,32]	bd
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt ^c	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	bd (80)	bd (50)	bd	bd	NS
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 2 punkt ^c	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	bd (60)	bd (30)	bd	bd	NS

CP – porażenie mózgowe (*cerebral palsy*); MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości odczytane z wykresu za pomocą programu CurveSnap ver. 1.1.

c) Odsetki dotyczą poprawy w obrębie grup mięśniowych, a nie pacjentów.

Tabela 11.
Ciągłe punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a
						N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]	
Spastyczność w skali MAS ^b [pkt]	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	4,0 (bd)	16	8,0 (bd)	nd	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	20	12,0 (bd)	16	8,0 (bd)	nd	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	17	8,0 (bd)	16	8,0 (bd)	nd	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	58	bd (bd)	16	8,0 (bd)	nd	bd
Zmiana spastyczności w skali MAS [pkt]	Gracies 2015	TBI	Górna	500	4	8	bd	9	bd	-0,6 [-1,2; -0,05] ^{d*}	bd
	Gracies 2015	TBI	Górna	1000	4	6	bd	9	bd	-1,0 [-2,0; -0,00] ^{a*}	bd
	Gracies 2017	TBI	Dolna	1000	4	16	-0,8 (bd)**	22	-0,6 (bd)**	-0,2 [bd]	bd
	Gracies 2017	TBI	Dolna	1500	4	12	-0,7 (bd)**	22	-0,6 (bd)**	-0,1 [bd]	bd
	Gracies 2015	TBI	Górna	500-1000	4	14	bd	9	bd	-0,70 [-1,20; -0,20] ^{e*}	bd
	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	bd	-2,0 (-2-0) ^f	bd	-0,5 (-3-0) ^f	nd	0,078
Ogólna ocena kliniczna [pkt]	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	2,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	20	2,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	17	2,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	58	bd (bd)	16	2,0 (bd)	nd	bd

CP – porażenie mózgowe (*cerebral palsy*); MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*); TBI – urazowe uszkodzenie mózgu (*traumatic brain injury*)

*Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, *least square mean*), **średnia.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W badaniu Hyman 2000 spastyczność w zmodyfikowanej skali Ashwortha obliczano jako sumę wyniku dla napięcia mięśniowego (0–4) i częstości skurczów (0–4) dla obydwu kończyn

c) Ogólna ocena kliniczna była oceniana przez badacza w 4-stopniowej skali (brak spastyczności, łagodna spastyczność, umiarkowana spastyczność, ciężka spastyczność).

d) Wartości odczytane z wykresu.

e) Wynik meta-analizy dla dawek 500 U i 1000 U. I2 = 0%, p = 0,50.

f) Wartości dotyczą grup mięśniowych, nie pacjentów.

6.1.2. Zakres ruchu

W badaniu Hyman 2000 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy BTX-A+BSC a PLC+BSC w odniesienia do odsetka pacjentów z możliwością aktywnego odwodzenia biodra oraz jego poprawą, niezależnie od stosowanej dawki BTX-A (Tabela 12). Autorzy badania odnotowali natomiast istotne statystycznie zwiększenie maksymalnej odległości pomiędzy kolanami u pacjentów stosujących BTX-A w dawce 1500 U w porównaniu z placebo ($p = 0,02$). W przypadku pozostałych dawek BTX-A nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego (Tabela 13, Wykres 2). Istotnych statystycznie różnic pomiędzy BTX-A+BSC (niezależnie od dawki) i PLC+BSC nie zaobserwowano również w odsetku pacjentów z poprawą w zakresie kąta biernego odwodzenia biodra oraz zakresu ruchu (Tabela 12, Tabela 13).

Wykres 2.
Maksymalna odległość między kolanami podczas odwodzenia biernego i aktywnego w badaniu Gusev 2008 dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC

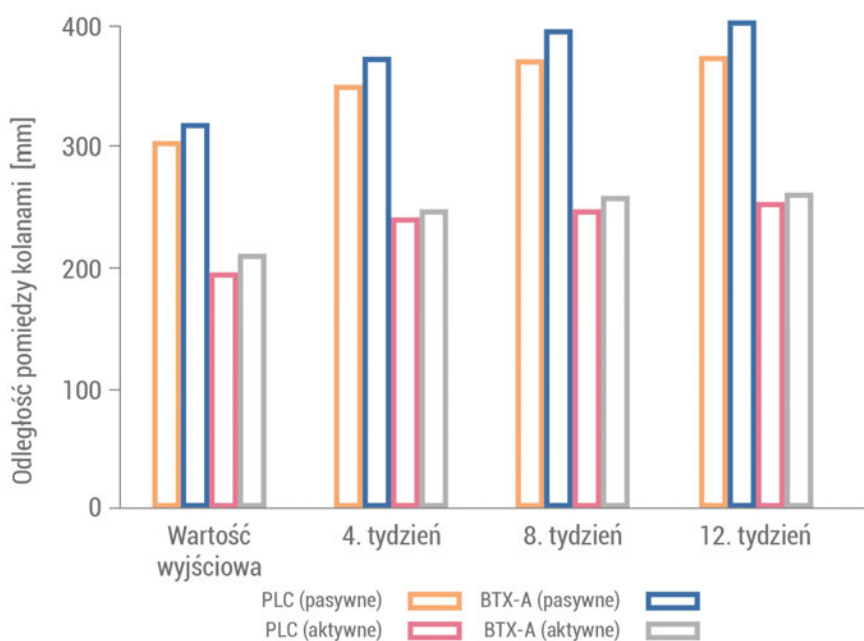


Tabela 12.
Dychotomiczne punkty końcowe związane z zakresem ruchu dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]			
Możliwość ruchu	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	5/19 (26)	4/15 (27)	0,99 [0,32; 3,05]	-0,004 [-0,30; 0,30]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	5/16 (31)	4/15 (27)	1,17 [0,39; 3,56]	0,05 [-0,27; 0,36]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	7/17 (41)	4/15 (27)	1,54 [0,56; 4,25]	0,15 [-0,18; 0,47]	NS		
Aktywne odwodzenie biodra	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	17/52 (33)	4/15 (27)	1,23 [0,49; 3,09]	0,06 [-0,20; 0,32]	bd		
	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	1/19 (5)	2/15 (13)	0,39 [0,04; 3,95]	-0,08 [-0,28; 0,12]	NS		
Poprawa względem baseline	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	1/17 (6)	2/15 (13)	0,44 [0,04; 4,39]	-0,07 [-0,28; 0,13]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	2/17 (12)	2/15 (13)	0,88 [0,14; 5,52]	-0,02 [-0,25; 0,21]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	4/53 (8)	2/15 (13)	0,57 [0,11; 2,80]	-0,06 [-0,24; 0,13]	bd		
Poprawa zakresu ruchu o $\geq 10^{\text{b}}$	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	bd (42)	bd (38)	bd	bd	0,788		

CP – porażenie mózgowie (*cerebral palsy*); MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości dotyczą poprawy zakresu ruchu związanego z poszczególnymi ostrykniętymi mięśniami, nie pacjentów.

Tabela 13.
Ciągłe punkty końcowe związane z zakresem ruchu dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
wartość końcowa	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	36,7 (12,8)	16	32,1 (12,3)	4,60 [-3,54; 12,74]	NS	
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	20	31,9 (9,2)	16	32,1 (12,3)	-0,20 [-7,45; 7,05]	NS	
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	17	39,2 (10,4)	16	32,1 (12,3)	7,10 [-0,70; 14,90]	0,02	
Maksymalna odległość między kolanami w cm zmiana*	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	58	35,8 (11,2)	16	32,1 (12,3)	3,70 [-2,98; 10,38]	bd	
	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	6,9 (12,5)	16	3,9 (12,6)	3,00 [-5,17; 11,17]	bd	
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	20	7,0 (10,6)	16	3,9 (12,6)	3,10 [-4,63; 10,83]	bd	
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	17	10,7 (10,4)	16	3,9 (12,6)	6,80 [-1,11; 14,71]	bd	
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	58	8,1 (11,3)	16	3,9 (12,6)	4,20 [-2,62; 11,02]	bd	
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	55	37,5 (bd)	51	35,5 (bd)	2,0 [bd]	NS	

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC MD [95% CI]	p ^a	
						N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
ruch bierny ^b	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	8	55	40,0 (bd)	51	37,5 (bd)	2,5 [bd]	NS	
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	55	40,0 (bd)	51	37,5 (bd)	2,5 [bd]	NS	
ruch aktywny ^b	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	55	25,0 (bd)	51	24,0 (bd)	1,0 [bd]	NS	
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	8	55	26,0 (bd)	51	25,0 (bd)	1,0 [bd]	NS	
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	55	26,0 (bd)	51	25,0 (bd)	1,0 [bd]	NS	
Bierne odwodzenie biodra w stopniach	wartość końcowa	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	56,5 (24,8)	16	53,9 (19,7)	2,60 [-11,74; 16,94]	NS
		Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	20	63,4 (24,3)	16	53,9 (19,7)	9,50 [-4,87; 23,87]	NS
		Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	17	61,3 (25,4)	16	53,9 (19,7)	7,40 [-8,06; 22,86]	NS
	zmiana*	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	58	60,3 (24,6)	16	53,9 (19,7)	6,40 [-5,14; 17,94]	bd
		Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	17,1 (22,8)	16	11,3 (23,9)	5,80 [-9,44; 21,04]	bd
		Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	20	24,0 (22,9)	16	11,3 (23,9)	12,70 [-2;72; 28,12]	bd
		Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	17	13,1 (24,2)	16	11,3 (23,9)	1,80 [-14,62; 18,22]	bd
		Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	58	18,3 (23,1)	16	11,3 (23,9)	7,00 [-6,13; 20,13]	bd

MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

*Zmiana względem wartości wyjściowej (*baseline*) – obliczenia własne.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości końcowe odczytane z wykresu za pomocą programu Curve Snap ver. 1.1. Odczytane wartości zaokrąglano do 0,5.

6.1.3. Ból

W badaniu Hyman 2000 odsetek pacjentów raportujących brak bólu w górnej części kończyny dolnej nie różnił się istotnie statystycznie w grupach BTX-A+BSC oraz PLC+BSC, niezależnie od stosowanej dawki BTX-A (Tabela 14). Z kolei w badaniu Gusev 2008, w grupie otrzymującej BTX-A w dawce 1000–1500 U istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej dochodziło do zmniejszenia bólu w obydwu kończynach dolnych o ≥ 1 punkt w 4-stopniowej skali po 8 i 12 tyg. od iniekcji, przy czym pierwsze różnice (w lewej nodze) uwidoczniły się już po 4 tyg. terapii (Tabela 14, Wykres 3). W badaniu Jacobson 2021 nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie zmniejszenia bólu, jego wpływu na życie codzienne oraz zmniejszenia zużycia leków przeciwbólowych (Tabela 14, Tabela 15).

Wykres 3.
Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem bólu o ≥ 1 punkt w badaniu Gusev 2008 dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

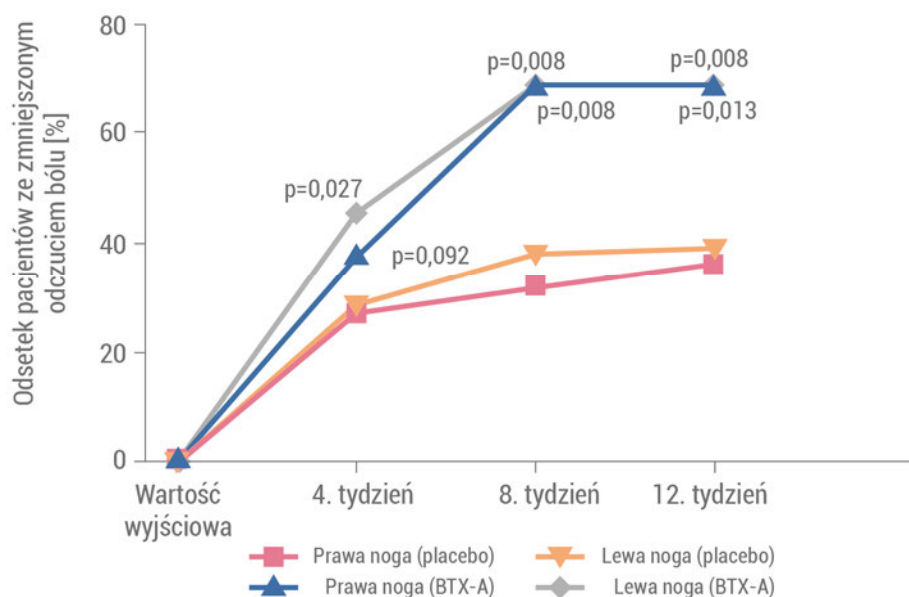


Tabela 14.
Dychotomiczne punkty końcowe związane z bólem dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
Brak bólu w górnej części nogi	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	11/18 (61)	10/15 (67)	0,92 [0,55; 1,53]	-0,06 [-0,38; 0,27]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	7/17 (41)	10/15 (67)	0,62 [0,32; 1,21]	-0,25 [-0,59; 0,08]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	11/17 (65)	10/15 (67)	0,97 [0,59; 1,60]	-0,02 [-0,35; 0,31]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	29/52 (56)	10/15 (67)	0,84 [0,54; 1,29]	-0,11 [-0,38; 0,17]	bd		
Zmniejszenie bólu o ≥1 punkt ^b	Noga prawa	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	10/26 (38)	7/25 (28)	1,37 [0,62; 3,04]	0,10 [-0,15; 0,36]	0,092	
		Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	8	18/26 (69)	8/25 (32)	2,16 [1,16; 4,05]	NNT = 3 [2; 9]	0,008	
		Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	18/26 (69)	9/25 (36)	1,92 [1,07; 3,44]	NNT = 4 [2; 14]	0,013	
	Noga lewa	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	12/26 (46)	7/24 (29)	1,58 [0,75; 3,35]	0,17 [-0,09; 0,43]	0,027	
		Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	8	18/26 (69)	9/24 (38)	1,85 [1,04; 3,29]	NNT = 4 [2; 19]	0,008	
		Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	18/26 (69)	9/24 (38)	1,85 [1,04; 3,29]	NNT = 4 [2; 19]	0,008	
Zmniejszenie bólu o ≥2 punkty w skali NRS	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	4/8 (50)	5/8 (63)	0,80 [0,33; 1,92]	-0,13 [-0,61; 0,36]	1,00		
Zmniejszenie wpływu bólu o ≥1 punkt w skali BPI	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	4/8 (50)	4/8 (50)	1,00 [0,38; 2,66]	0,00 [-0,49; 0,49]	1,00		
Zmiana zużycia leków przeciwbólowych	Spadek	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	5/8 (63)	2/8 (25)	2,50 [0,67; 9,31]	0,38 [-0,08; 0,83]	0,429	
	Brak zmian	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	2/8 (25)	4/8 (50)	0,50 [0,13; 2,00]	-0,25 [-0,71; 0,21]		
	Wzrost	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	1/8 (13)	2/8 (25)	0,50 [0,06; 4,47]	-0,13 [-0,50; 0,25]		

BPI – Brief Pain Inventory; CP – porażenie mózgowe (cerebral palsy); MS – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis); NRS – Numerical Rating Scale

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości odczytane z wykresu za pomocą programu CurveSnap ver. 1.1. W liczebności grup nie uwzględniano pacjentów, którzy wyjściowo nie raportowali dolegliwości bólowych.

Tabela 15.
Ciągłe punkty końcowe związane z bólem dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a
						N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	Różnica [95% CI]	
Zmniejszenie bólu na skali numerycznej	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	10	8	2,00 (bd)	8	0,00 (bd)	-2,00 [-0,60; 4,60] ^a	0,121
Zmniejszenie wpływu bólu	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	10	8	bd	8	bd	bd	NS

CP – porażenie mózgowe (cerebral palsy). a) Wartości raportowane przez autorów badania.

6.1.4. Funkcjonowanie ogólne pacjenta i jakość życia

W badaniu Gusev 2008 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poprawę o ≥ 1 punkt w wykonywaniu kluczowej dla nich czynności oraz odsetka pacjentów uzyskujących poprawę o ≥ 1 punkt w utrzymywaniu higieny intymnej (Tabela 16). Z kolei w badaniu Hyman 2000 nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla mediany oceny higieny, niezależnie od dawki BTX-A (Tabela 17). Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FSS i jakości życia w badaniu Jacobson 2021 również była porównywalna pomiędzy grupami (Tabela 17, Tabela 18).

Tabela 16.
Dychotomiczne punkty końcowe związane z funkcjonowaniem pacjenta dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]	
Poprawa wykonywania kluczowej dla pacjenta czynności o ≥ 1 punkt ^b	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	4	16/55 (29)	15/51 (29)	0,99 [0,55; 1,79] OR = 1,15 [0,49; 2,74] ^a	-0,003 [-0,18; 0,17]	0,745
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	8	16/55 (29)	14/51 (27)	1,06 [0,58; 1,95] OR = 1,40 [0,56; 3,52] ^a	0,02 [-0,16; 0,19]	0,469
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	14/55 (25)	12/51 (24)	1,08 [0,55; 2,11] OR = 1,40 [0,53; 3,74] ^a	0,02 [-0,14; 0,18]	0,497
Poprawa utrzymywania higieny intymnej o ≥ 1 punkt	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	20/50 (40)	11/46 (24)	1,67 [0,90; 3,10]	0,16 [-0,02; 0,34]	0,096

MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W zależności od indywidualnej decyzji pacjenta kluczową czynnością były: zakładanie dolnej części garderoby, komfort/stabilność w pozycji siedzącej, przemieszczanie się z łóżka na krzesło, mobilność na wózku inwalidzkim, cewnikowanie przez opiekuna, transport do toalety, utrzymywanie higieny intymnej.

Tabela 17.
Ciągłe punkty końcowe związane z funkcjonowaniem pacjenta dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a
						N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]	
Ocena higieny [pkt]	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	21	2,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	20	1,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	17	1,0 (bd)	16	2,0 (bd)	nd	NS
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	58	bd (bd)	16	2,0 (bd)	nd	bd
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FSS [pkt]	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	8	0,2 (0,4)*	8	-0,2 (0,2)*	0,40 [-0,48; 1,28]	0,401

CP – porażenie mózgowie (*cerebral palsy*); FSS – *Fatigue Severity Score*; MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

*Średnia (SE).

a) Wartości raportowane przez autorów.

Tabela 18.
 Ciągłe punkty końcowe związane z jakością życia dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a	
						N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]		
Zmiana jakości życia (SF-36v2)	PCS	Jacobson 2021	6	CP	Dolna	Do 1500	8	4,1 (2,5)	8	2,4 (2,0)	1,70 [-4,57; 7,97]	0,602
	MCS	Jacobson 2021	6	CP	Dolna	Do 1500	8	3,4 (4,6)	8	4,6 (2,8)	-1,20 [-11,75; 9,35]	0,832
	Ból	Jacobson 2021	6	CP	Dolna	Do 1500	8	8,2 (3,6)	8	3,2 (3,5)	5,00 [-4,84; 14,84]	0,329

CP – porażenie mózgowie (*cerebral palsy*); SF-36 – *Short Form-36*
 a) Wartości raportowane przez autorów badania.

6.1.5. Ogólna ocena skuteczności leczenia

W badaniu Hyman 2000 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie wg badacza i pacjenta pomiędzy analizowanymi interwencjami, niezależnie od dawki BTX-A (Tabela 19). W badaniu Jacobson 2021 wyniki dla oceny skuteczności leczenia wg kwestionariusza PGIC były porównywalne pomiędzy grupami (Tabela 19). W badaniu Gracies 2017 obserwowano natomiast numeryczną przewagę BTX-A nad PLC w odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie w skali PGA (Tabela 20).

Tabela 19.
Dychotomiczne punkty końcowe związane z ogólną oceną skuteczności dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]			
Pozytywna ocena odpowiedzi na leczenie wg	Badacza	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	14/21 (67)	7/16 (44)	1,52 [0,81; 2,87]	0,23 [-0,09; 0,54]	NS	
		Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	9/19 (48)	7/16 (44)	1,08 [0,52; 2,25]	0,04 [-0,29; 0,37]	NS	
		Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	6/17 (36)	7/16 (44)	0,81 [0,34; 1,89]	-0,08 [-0,42; 0,25]	NS	
		Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	29/57 (51)	7/16 (44)	1,16 [0,63; 2,14]	0,07 [-0,20; 0,35]	bd	
	Pacjenta	Hyman 2000	MS	Dolna	500	4	13/21 (62)	7/16 (44)	1,41 [0,74; 2,71]	0,18 [-0,14; 0,50]	NS	
		Hyman 2000	MS	Dolna	1000	4	10/19 (53)	7/16 (44)	1,20 [0,60; 2,42]	0,09 [-0,24; 0,42]	NS	
		Hyman 2000	MS	Dolna	1500	4	8/17 (47)	7/16 (44)	1,08 [0,51; 2,28]	0,03 [-0,31; 0,37]	NS	
		Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	4	31/57 (54)	7/16 (44)	1,24 [0,68; 2,27]	0,11 [-0,17; 0,38]	bd	
Skala ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta (PGIC)	B. duża poprawa	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	0/8 (0)	0/8 (0)	nd	nd		
	Duża poprawa	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	2/8 (25)	1/8 (13)	2,00 [0,22; 17,89]	0,13 [-0,25; 0,50]		
	Min. poprawa	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	4/8 (50)	4/8 (50)	1,00 [0,38; 2,66]	0,00 [-0,49; 0,49]		
	Brak zmiany	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	1/8 (13)	1/8 (13)	1,00 [0,07; 13,37]	0,00 [-0,32; 0,32]	0,499	
	Min. pogorszenie	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	0/8 (0)	1/8 (13)	0,33 [0,02; 7,14]	-0,13 [-0,41; 0,16]		
	Duże pogorszenie	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	1/8 (13)	1/8 (13)	1,00 [0,07; 13,37]	0,00 [-0,32; 0,32]		
	B. duże pogorszenie	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	6	0/8 (0)	0/8 (0)	nd	nd		

CP – porażenie mózgowe (*cerebral palsy*); MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*); PGIC – *Patient Global Impression of Change*

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 20.
Ciągłe punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB. [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p
						N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Odpowiedź na leczenie w skali PGA [pkt]	Gracies 2017	TBI	Dolna	1000	4	16	1,2 (bd)	22	0,6 (bd)	0,6 [bd]	bd	
	Gracies 2017	TBI	Dolna	1500	4	11	0,7 (bd)	22	0,6 (bd)	0,1 [bd]	bd	

PGA – *Physician Global Assessment*; TBI – urazowe uszkodzenie mózgu (*traumatic brain injury*)

6.1.6. Ponowne leczenie i terapie dodatkowe

Autorzy badania Hyman 2000 odnotowali numerycznie niższy odsetek pacjentów, którzy zwrócili się do badaczy z prośbą o podanie kolejnej dawki terapii lub otrzymali kolejną dawkę przed 12 tyg. w grupach BTX-A+BSC w porównaniu z PLC+BSC, niezależnie od dawki BTX-A. U pacjentów leczonych BTX-A 500–1500 U w porównaniu z komparatorem zaobserwowano istotnie zmniejszenie częstości ponownego leczenia. Takiej zależności nie zaobserwowano w przypadku meta-analizy dla dawek BTX-A 1000–1500 U na podstawie badań Hyman 2000 oraz Gusev 2008 (Tabela 21). W badaniu Gusev 2008 nie stwierdzono również różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do wdrażania i zaprzestawiania terapii dodatkowych, stosowanych w ramach BSC (doustne leczenie przeciwspastyczne, fizjoterapia) (Tabela 21). W badaniu Hyman 2000, czas do ponownego leczenia był natomiast istotnie statystycznie dłuższy w grupach stosujących BTX-A (500 U, 1000 U oraz 1500 U) niż w ramieniu placebo (Tabela 22).

Tabela 21.
Dychotomiczne punkty końcowe dotyczące ponownego leczenia i terapii dodatkowych dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
Ponowne leczenie^b	Hyman 2000	MS	Dolna	500	12	13/21 (62)	14/16 (88)	0,71 [0,48; 1,04]	-0,26 [-0,52; 0,01]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	12	11/20 (55)	14/16 (88)	0,63 [0,41; 0,97]	NNT = 4 [2; 19]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	12	10/17 (59)	14/16 (88)	0,67 [0,43; 1,04]	NNT = 4 [2; 461]	NS		
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	34/58 (59)	14/16 (88)	0,67 [0,50; 0,89]	NNT = 4 [3; 13]	bd		
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	29/55 (53)	25/51 (49)	1,08 [0,74; 1,57]	0,04 [-0,15; 0,23]	bd		
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000-1500	12	21/37 (57)	28/32 (88)	0,65 [0,48; 0,88]	NNT = 4 [2; 10]	bd		
	Meta-analiza ^c	MS	Dolna	1000-1500	12	50/92 (54)	53/83 (64)	0,83 [0,50; 1,38]	-0,13 [-0,48; 0,21]	bd		
Wdrożenie doustnego leczenia przeciwspastycznego	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	15/55 (27)	11/51 (22)	1,26 [0,64; 2,49]	0,06 [-0,11; 0,22]	bd		
Zaprzestanie doustnego leczenia przeciwspastycznego	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	6/55 (11)	4/51 (8)	1,39 [0,42; 4,65]	0,03 [-0,08; 0,14]	bd		
Zaprzestanie fizjoterapii	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	4/55 (7)	2/51 (4)	1,85 [0,35; 9,70]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd		

MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Prośba o ponowne leczenie lub otrzymanie ponownego leczenia przed 12 tyg.

c) Model losowy (DerSimonian & Lard), wyniki testu dla heterogeniczności: $p = 0,0361$; $I^2 = 77,24\%$.

Tabela 22.
Ciągłe punkty końcowe dotyczące ponownego leczenia i terapii dodatkowych dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
						N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]		
Czas do następnego podania [dni]	Hyman 2000	MS	Dolna	500	12	8	99 (bd)	7	56 (bd)	nd	0,042	
	Hyman 2000	MS	Dolna	1000	12	10	111 (bd)	7	56 (bd)	nd	0,017	
	Hyman 2000	MS	Dolna	1500	12	9	119 (bd)	7	56 (bd)	bd	0,015	
	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	27	bd (bd)	7	56 (bd)	bd	bd	

MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

6.1.7. Bezpieczeństwo

Przeprowadzona meta-analiza na podstawie badań Hyman 2000, Gusev 2008 i Jacobson 2021 dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC wykazała brak istotnych różnic w odniesieniu do ryzyka występowania AE ogółem i SAE ogółem (Tabela 23). Łącznie w grupie otrzymującej BTX-A odnotowano zaledwie 3 ciężkie zdarzenia niepożądane, z czego 2 nie były związane z leczeniem (hospitalizacja z powodu zakażenia układu moczowego i biegunki oraz hospitalizacja z powodu zakażenia układu moczowego, klatki piersiowej i hipotermii), natomiast SAE u 1 pacjenta potencjalnie mogło być związane z leczeniem w opinii badacza (łagodna astenia z umiarkowaną dysfagią i dyzartrią).

W badaniach Hyman 2000 i Jacobson 2021 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakiegokolwiek szczegółowego AE dla porównania BTX-A 500-1500 U względem PLC. Z kolei w badaniu Gusev 2008 terapia BTX-A w porównaniu z PLC istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia astenii. W tym badaniu, u pacjentów stosujących BTX-A, częściej niż w grupie PLC odnotowywano również ból, hipertonię oraz suchość w ustach, przy czym w publikacji nie podano wyników liczbowych. Podkreślono natomiast, że większość odnotowywanych w badaniu AE miała charakter łagodny i umiarkowany i ulegały one poprawie w ciągu kilku dni.

Szczegółowe dane dla porównania poszczególnych dawek BTX-A z badania Hyman 2000 zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. C.1).

Tabela 23.
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	Populacja Kończyna	Dawka BTX-A	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		P ^a
					n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]			
AE ogółem^b											
AE ogółem	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	32/58 (55)	10/16 (63)	0,88 [0,57; 1,38]	-0,07 [-0,34; 0,20]	bd	
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	29/55 (53)	14/51 (27)	1,92 [1,15; 3,20]	NNH = 3 [2;13]	bd	
	Meta-analiza ^c	MS	Dolna	500-1500	12	61/113 (54)	24/67 (36)	1,29 [0,58; 2,85]	0,11 [-0,21; 0,42]	bd	
SAE ogółem	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	2/58 (3) ^e	4/16 (25)	0,14 [0,03; 0,69]	-0,22 [-0,43; 0,002]	bd	
	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	1/55 (2) ^d	0/51 (0)	2,79 [0,12; 66,87]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	
	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	10	0/8 (0)	1/8 (13)	0,33 [0,02; 7,14]	-0,13 [-0,41; 0,16]	bd	
	Meta-analiza ^e	MS, CP	Dolna	Do 1500	10–12	3/121 (2)	5/75 (7)	0,34 [0,11; 1,03]	-0,06 [-0,14; 0,01]	bd	
Szczegółowe AE^b											
Astenia	Gusev 2008	MS	Dolna	1000-1500	12	12/55 (22)	3/51 (6)	3,71 [1,11; 12,39]	NNH = 6 [3; 30]	bd	
Biegunka	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	3/58 (5)	0/16 (0)	2,02 [0,11; 37,16]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd	
Ból brzucha	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	1/58 (2)	1/16 (6)	0,28 [0,02; 4,17]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd	
Ból głowy	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	3/58 (5)	2/16 (13)	0,41 [0,08; 2,27]	-0,07 [-0,25; 0,10]	bd	
Ból pleców	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	3/58 (5)	0/16 (0)	2,02 [0,11; 37,16]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd	
Bóle stawów	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	2/58 (3)	1/16 (6)	0,55 [0,05; 5,70]	-0,03 [-0,16; 0,10]	bd	
Choroby skóry	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd	
Częste oddawanie moczu	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	3/58 (5)	2/16 (13)	0,41 [0,08; 2,27]	-0,07 [-0,25; 0,10]	bd	
Gorączka	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	1/58 (2)	1/16 (6)	0,28 [0,02; 4,17]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd	
Hipertonia	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	13/58 (22)	4/16 (25)	0,90 [0,34; 2,38]	-0,03 [-0,26; 0,21]	bd	
Infekcja	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd	
Infekcja g. dróg oddechowych	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	1/58 (2)	1/16 (6)	0,28 [0,02; 4,17]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd	
Infekcje układu moczowego	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	3/58 (5)	3/16 (19)	0,28 [0,06; 1,24]	-0,14 [-0,34; 0,06]	bd	
Łagodny ból mięśni i dyskomfort w trakcie i po iniekcji	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	10	5/8 (63)	7/8 (88)	0,71 [0,39; 1,30]	-0,25 [-0,66; 0,16]	bd	
Nieprawidłowy chód	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	2/58 (3)	1/16 (6)	0,55 [0,05; 5,70]	-0,03 [-0,16; 0,10]	bd	

Punkt końcowy	Badanie	Populacja Kończyna	Dawka BTX-A	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a	
					n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
Nudności	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Objawy grypopodobne	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Obrzęk	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Osłabienie mięśni	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	8/58 (14)	1/16 (6)	2,21 [0,30; 16,37]	0,08 [-0,07; 0,22]	bd
	Jacobson 2021	CP	Dolna	Do 1500	10	2/8 (25)	0/8 (0)	5,00 [0,28; 90,18]	0,25 [-0,08; 0,58]	bd
	Meta-analiza ^f	MS, CP	Dolna	Do 1500	10-12	10/66 (15)	1/24 (4)	2,88 [0,57; 14,53]	0,12 [-0,03; 0,26]	bd
Zaparcie	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	2/58 (3)	0/16 (0)	1,44 [0,07; 28,59]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Zmęczenie	Hyman 2000	MS	Dolna	500-1500	12	4/58 (7)	2/16 (13)	0,55 [0,11; 2,75]	-0,06 [-0,23; 0,12]	bd

CP – porażenie mózgowe (*cerebral palsy*); MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W głównej części analizy przedstawiono dane z badania Hyman 2000 dla wszystkich 3 dawek BTX-A (BTX-A 500-1500 U). Dane dla porównania z placebo dla poszczególnych dawek zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.1).

c) Model losowy dla RR (DerSimonian & Lard), wyniki testu dla heterogeniczności: $p = 0,0191$; $I^2 = 81,79\%$.

c) SAE nie były związane z leczeniem w opinii badacza. U jednego pacjenta nastąpiła hospitalizacja z powodu biegunki i zakażenia dróg moczowych, a u drugiego zakażenia układu moczowego, zakażenia w obrębie klatki piersiowej oraz hipotermii.

d) SAE możliwie związane z leczeniem. U pacjenta raportowano łagodną astenię, umiarkowaną dysfagię i umiarkowaną dyzartrię.

e) Model stały dla RR (Mantel-Haenszel), wyniki testu dla heterogeniczności: $p = 0,24$; $I^2 = 31\%$.

f) Model stały dla RR (Mantel-Haenszel), wyniki testu dla heterogeniczności: $p = 0,99$; $I^2 = 0\%$.

6.2. Badania nierandomizowane

W badaniach nierandomizowanych u znaczącego odsetka pacjentów po zastosowaniu BTX-A obserwowano zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt (60%), zmniejszenie skurczów mięśni (60%) oraz poprawę czynności mięśni w badaniu elektromiograficznym (100%). Korzyści u wysokiego odsetka pacjentów odnotowano również w zakresie zmniejszenia bólu (100%), poprawy codziennego funkcjonowania (80%), poprawy zakresu biernych ruchów (75%), klinicznego zwiększenia komfortowej szybkości chodu (67%). Wysoką satysfakcję z zastosowanego leczenia i chęć jej kontynuacji deklarowało 60% pacjentów (Tabela 24).

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, u pacjentów otrzymujących BTX-A dochodziło do istotnego statystycznie zmniejszenia nasilenia spastyczności w obrębie mięśni: brzuchatego łydki oraz płaszczkowatego po 4 i 18 tyg., co związane było również z przejściowym spadkiem siły mięśniowej po 4 tyg. Ponadto u pacjentów zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie komfortowej szybkości chodu po 4 i 18 tyg. od podania BTX-A. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z wartościami wyjściowymi (Tabela 25).

Tabela 24.
Wyniki skuteczności w badaniach nierandomizowanych – punkty dychotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A n/N (%)
Napięcie mięśniowe						
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt	Finsterer 1997	MS	Górną, dolną	320-400	2,4–8,1	3/5 (60)
Poprawa czynności mięśni w badaniu elektromiograficznym (TAAC) o ≥ 1 pkt	Finsterer 1997	MS	Górną, dolną	320-400	2,4–8,1	5/5 (100)
Zmniejszenie skurczów mięśni	De Niet 2015	HSP	Dolną	1000-1500	18	9/15 (60)
Zmniejszenie sztywności mięśni	De Niet 2015	HSP	Dolną	1000-1500	18	4/15 (27)
Siła mięśniowa						
Zmniejszenie siły mięśni	De Niet 2015	HSP	Dolną	1000-1500	18	2/15 (13)
Funkcjonowanie ogólne i jakość życia						
Poprawa wyniku codziennego funkcjonowania o ≥ 1 punkt	Finsterer 1997	MS	Górną, dolną	320-400	2,4–8,1	4/5 (80)
Lepszy odpoczynek w nocy	De Niet 2015	HSP	Dolną	1000-1500	18	2/15 (13)
Zaprzestanie progresji niepełnosprawności	De Niet 2015	HSP	Dolną	1000-1500	18	1/15 (7)
Ból						
Zmniejszenie bólu o ≥ 1 punkt	Finsterer 1997	MS	Górną, dolną	320-400	2,4–8,1	4/4 ^a (100)
Zakres ruchu						
Poprawa zakresu biernych ruchów o ≥ 1 pkt	Finsterer 1997	MS	Górną, dolną	320-400	2,4–8,1	3/4 ^a (75)
Sprawność motoryczna i równowaga						
Istotne kliniczne zwiększenie ($\geq 0,07$ m/s) komfortowej szybkości chodu	De Niet 2015	HSP	Dolną	1000-1500	18	10/15 (67)
Poprawa efektywności chodu	De Niet 2015	HSP	Dolną	1000-1500	18	5/15 (33)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A n/N (%)
Rzadsze potykanie się	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	2/15 (13)
Poprawa równowagi	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	2/15 (13)
Poprawa sprawności fizycznej	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	3/15 (20)
Zmniejszona pewność równowagi	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	2/15 (13)
Częstsze potknięcia	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	2/15 (13)
Ogólna ocena skuteczności leczenia						
Wysoka satysfakcja z leczenia i chęć jej kontynuacji	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	9/15 (60)
Brak dostrzeganych efektów	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	3/15 (20)

HSP – dziedziczna paraplegia spastyczna (*hereditary spastic paraplegia*); MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*); TAAC – analiza zwrot/amplituda (*turn/amplitude analysis count*)

a) Jednego pacjenta wykluczono z analizy, ponieważ miał on maksymalny wynik dla danego punktu końcowego już przed podaniem BTX-A.

Tabela 25.
Wyniki skuteczności w badaniach nierandomizowanych – punkty ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	Po BTX-A		Przed BTX-A		Porównanie	p	
						N	Mediana [IQR]	N	Mediana [IQR]	MD [95 CI]		
Napięcie mięśniowe												
Spastyczność w skali MAS [pkt]	M. brzuchaty łydki	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	0 [0-0]	15	1 [1-2]	bd	<0,001
		De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	1 [1-1]	15	1 [1-2]	bd	0,004
	M. płaszczkowy	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	0 [0-1]	15	2 [1-2]	bd	<0,001
		De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	1 [1-1]	15	2 [1-2]	bd	0,002
	M. piszczelowy przedni	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	0 [0]	15	0 [0]	bd	nd
		De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	0 [0]	15	0 [0]	bd	nd
Siła mięśniowa												
Siła mięśniowa w skali MRC	M. brzuchaty łydki / płaszczkowy	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	4 [4-5]	15	5 [4-5]	bd	0,046
		De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	5 [4-5]	15	5 [4-5]	bd	0,317
	M. piszczelowy przedni	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	5 [5]	15	5 [5]	bd	bd
		De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	5 [5]	15	5 [5]	bd	bd
QMA w kg	M. brzuchaty łydki / płaszczkowy	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	50,5 (15,9)*	15	52,6 (18,1)*	-2,10 [-14,29; 10,09]	0,19
		De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	53,6 (15,8)*	15	52,6 (18,1)*	1,00 [-11,16; 13,16]	
Sprawność motoryczna i równowaga												
Równowaga w skali BBS w pkt	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	55 [37-56]	15	54 [36-56]	bd	0,295	
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	54 [39-56]	15	54 [36-56]	bd		
Selektywność ruchowa w skali FMA w %	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	81,3 (5,3)*	15	82,3 (6,7)*	-1,00 [-5,32; 3,32]	0,292	
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	81,5 (5,4)*	15	82,3 (6,7)*	-0,80 [-5,15; 3,55]		
Komfortowa szybkość chodu w m/s	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	0,98 (0,22)*	15	0,90 (0,18)*	0,08 [-0,06; 0,22]	0,006	
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	1,01 (0,19)*	15	0,90 (0,18)*	0,11 [-0,02; 0,24]	0,002	
Maksymalna szybkość chodu w m/s	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	1,33 (0,33)*	15	1,33 (0,34)*	0,00 [-0,24; 0,24]	0,990	
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	1,33 (0,37)*	15	1,33 (0,34)*	0,00 [-0,25; 0,25]		
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	10,5 (2,3)*	15	10,4 (2,8)*	0,10 [-1,73; 1,93]		0,118

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	Po BTX-A		Przed BTX-A		Porównanie	p
						N	Mediana [IQR]	N	Mediana [IQR]	MD [95 CI]	
Sprawność motoryczna wg narzędzia TUG w s	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	10,9 (2,5)*	15	10,4 (2,8)*	0,50 [-1,40; 2,40]	
Równowaga i mobilność wg kwestionariusza ABC w %	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	29,8 (11,2)*	15	30,1 (10,7)*	-0,30 [-8,14; 7,54]	0,482
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	28,8 (12,1)*	15	30,1 (10,7)*	-1,30 [-9,47; 6,87]	
TUP	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	49,6 [36,9–62,2]	15	46,0 [33,7–58,3]	bd	0,208
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	50,0 [38,2–61,8]	15	46,0 [33,7–58,3]	bd	
TDP	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	87,5 [77,0–98,0]	15	87,5 [78,7–96,3]	bd	0,939
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	86,2 [74,6–97,7]	15	87,5 [78,7–96,3]	bd	
Ocena równowagi w %	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	36,6 [27,1–46,1]	15	39,3 [29,2–49,4]	bd	0,198
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	41,1 [29,2–53,0]	15	39,3 [29,2–49,4]	bd	
BP	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	4	15	42,0 [36,0–48,0]	15	39,7 [34,4–45,1]	bd	0,562
	De Niet 2015	HSP	Dolna	1000-1500	18	15	40,6 [35,0–46,3]	15	39,7 [34,4–45,1]	bd	

ABC – test do oceny mobilności i równowagi (*Activities-specific Balance Confidence Scale*); BBS – test do oceny równowagi (*Berg Balance Scale*); BP – *backward perturbation*; FMA – test do oceny selektywności motorycznej (*Fugl-Mayer Assessment*); FP – *forward perturbation*; HSP – *dziedziczna paraplegia spastyczna (hereditary spastic paraplegia)*; MRC – skala do oceny siły mięśniowej (*Medical Council Research scale*); QMA – test do oceny siły mięśniowej (*Quantitative Muscle Assessment*); TDP – *toes-down perturbation*; TUG – test „wstań i idź” (*Timed-Up and Go*); TUP – *toes-up perturbation*; *Średnia (SD).

6.3. Badania obserwacyjne

W badaniach obserwacyjnych z rzeczywistej praktyki klinicznej po podaniu BTX-A zmniejszenie spastyczności o ≥ 1 pkt w skali MAS uzyskiwano u 44–100% pacjentów, a poprawę w skali VAS u 100% chorych. Dobrą odpowiedź na leczenie i subiektywną poprawę raportowano u 60–100% chorych. U wszystkich pacjentów poddanych terapii BTX-A dochodziło również do poprawy biernego zakresu ruchu, postawy ciała, jakości snu i życia oraz zmniejszenia bólu (Tabela 26).

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, w badaniach obserwacyjnych po zastosowaniu BTX-A odnotowywano również zmniejszenie średniej spastyczności w skalach MAS i VAS oraz zmęczenia fizycznego wg kwestionariusza MFIS. Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowywano istotnych statystycznie zmian względem wartości wyjściowych (Tabela 28).

Częstość raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 27).

Tabela 26.
Wyniki skuteczności BTX-A w badaniach obserwacyjnych – punkty dychotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A n/N (%)
Napięcie mięśniowe						
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt	Hecht 2008	HSP	Dolna	1000-1500	bd	5/5 (100)
	Pauri 2000 ^a	MS	Dolna	180-440	2 / 4	6/6 (100)
	Pauri 2000 ^b	MS	Dolna	180-440	2 / 4	6/6 (100)
	Servelhere 2018 ^c	HSP	Dolna	Różne	5,7	12/27 (44)
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 2 punkty	Hecht 2008	HSP	Dolna	1000-1500	bd	0/5 (0)
	Pauri 2000 ^a	MS	Dolna	180-440	2 / 4	1/6 (17)
	Pauri 2000 ^b	MS	Dolna	180-440	2 / 4	2/6 (33)
	Servelhere 2018 ^c	HSP	Dolna	Różne	5,7	4/27 (15)
Zmniejszenie spastyczności w skali VAS	Sconfienza 2008	MS, SCI	Dolna	150	5,7	6/6 (100)
Ogólna ocena skuteczności						
Dobra odpowiedź na leczenie	Sconfienza 2008	MS SCI	Dolna	150	5,7	6/6 (100)
Znacząca subiektywna poprawa ^d	Hecht 2008	HSP	Dolna	1000-1500	bd	2/5 (40)
Subiektywna poprawa ^e	Hecht 2008	HSP	Dolna	1000-1500	bd	3/5 (60)
Zakres ruchu						
Poprawa biernego zakresu ruchu	Sconfienza 2008	MS SCI	Dolna	150	5,7	6/6 (100)
Sprawność motoryczna i równowaga						
Poprawa postawy ciała	Sconfienza 2008	MS	Dolna	150	5,7	4/4 (100)
Ból						
Zmniejszenie bólu	Sconfienza 2008	SCI	Dolna	150	5,7	2/2 (100)
Funkcjonowanie ogólne i jakość życia						
Poprawa jakości snu	Sconfienza 2008	SCI	Dolna	150	5,7	2/2 (100)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A n/N (%)
Poprawa jakości życia	Sconfienza 2008	SCI	Dolna	150	5,7	2/2 (100)

HSP – dziedziczna paraplegia spastyczna (*hereditary spastic paraplegia*); MS – stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*); SCI – urazowe uszkodzenie rdzenia (*spinal cord injury*)

a) Wyniki wyłącznie po 1. podaniu BTX-A.

b) Wyniki uwzględniające >1 podanie BTX-A (1 pacjent 3 podania, 2 pacjentów 2 podania). Do obliczeń wartość MAS 1+ traktowano jako 1,5.

c) Dla mięśni przywodzicieli.

d) Raportowane jako +++ lub ++.

e) Raportowane jako +++ lub ++ lub +.

Tabela 27.
Wyniki bezpieczeństwa BTX-A w badaniach obserwacyjnych

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	BTX-A n/N (%)
AE ogółem						
AE ogółem	Pauri 2000	MS	Dolna	180-440	2 / 4	0/6 (0)
	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	2/22 (9)
	Watanabe 1998	MS, SCI, TBI	Dolna, górna	50-700	bd	0/5 (0)
	Łącznie	Różne	Dolna, górna	Różne	Różne	2/33 (6)
Szczegółowe AE						
Brak możliwości stania i chodzenia	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	1/22 (5)
Niewyraźna mowa	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	1/22 (5)
Spowolnienie ruchowe	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	1/22 (5)
Brak koordynacji pisania	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	1/22 (5)
Nadmierna senność	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	1/22 (5)
Zawroty głowy	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	1/22 (5)
Opuchnięcie nóg	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	1/22 (5)
Zaburzenia widzenia	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	1/22 (5)

Tabela 28.
Wyniki skuteczności BTX-A w badaniach obserwacyjnych – punkty ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	Po BTX-A		Przed BTX-A		Porównanie MD [95 CI]	p	
						N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Napięcie mięśniowe												
Spastyczność w skali MAS [pkt]	Hecht 2008	HSP	Dolna	1000-1500	bd	5	2,0 (0,63)	5	3,0 (0,63)	-1,00 [-1,78; -0,22]	bd	
	Pauri 2000	MS	Dolna	180-440	2 / 4 ^a	6	2,2 (0,69)	6	3,3 (0,47)	-1,10 [-1,77; -0,43]	bd	
	Pauri 2000	MS	Dolna	180-440	2 / 4 ^b	6	1,75 (0,63)	6	3,3 (0,47)	-1,55 [-2,18; -0,92]	bd	
	Servelhere 2018 ^c	HSP	Dolna	Różne	5,7	33	1,4 (1,1)	33	1,8 (1,2)	-0,40 [-0,96; 0,16]	0,03	
	Servelhere 2018 ^d	HSP	Dolna	Różne	5,7	33	1,9 (1,1)	33	2,1 (1,0)	-0,20 [-0,71; 0,31]	0,243	
Spastyczność w skali VAS [pkt]	Sconfienza 2008	MS, SCI	Dolna	150	5,7	6	2,8 (0,67)	6	6,8 (0,97)	-4,00 [-4,94; -3,06]	bd	
Siła mięśniowa												
Siła mięśniowa w skali MRC [pkt]	Servelhere 2018 ^c	HSP	Dolna	Różne	5,7	33	3,9 (0,9)	33	3,9 (0,9)	nd	0,782	
	Servelhere 2018 ^e	HSP	Dolna	Różne	5,7	33	4,1 (0,9)	33	4,1 (0,9)	nd	0,739	
Sprawność motoryczna i równowaga												
Wynik 10MWT [s]	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	33	24,3 (18,5)	33	25,6 (18,1)	-1,30 [-10,13; 7,53]	0,328	
Funkcjonowanie ogólne i jakość życia												
Ciężkość choroby wg kwestionariusza SPRS [pkt]	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	21,4 (9,1)	22	21,6 (9,0)	-0,20 [-5,55; 5,15]	0,716	
Nasilenie senności w skali EPS [pkt]	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	4,3 (4,8)	22	3,6 (3,7)	0,70 [-1,83; 3,23]	0,835	
Zmęczenie wg kwestionariusza MFIS [pkt]	fizyczne	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	19,2 (9,6)	22	25,4 (7,8)	-6,20 [-11,37; -1,03]	0,011
	poznawcze	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	5,5 (7,2)	22	9,5 (7,9)	-4,00 [-8,47; 0,47]	0,085
	psychospołeczne	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	3,5 (2,5)	22	4,5 (2,9)	-1,00 [-2,60; 0,60]	0,311
	ogółem	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	28,3 (15,7)	22	39,5 (14,7)	-11,20 [-20,19; -2,21]	0,028
Nasilenie depresji wg kwestionariusza BDI [pkt]	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	10,2 (9,0)	22	10,5 (8,4)	-0,30 [-5,44; 4,84]	0,397	
Ból												
Ból wg kwestionariusza BPI [pkt]	Nasilenie	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	2,4 (2,5)	22	1,6 (2,1)	0,80 [-0,56; 2,16]	0,115
	Wpływ na życie codzienne	Servelhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	1,4 (1,7)	22	1,5 (2,1)	-0,10 [-1,23; 1,03]	0,724

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	Dawka BTX-A [U]	OB [tyg.]	Po BTX-A		Przed BTX-A		Porównanie	p
						N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95 CI]	
Ból wg kwestionariusza SPRS [pkt]	Servalhere 2018	HSP	Dolna	Różne	5,7	22	1,3 (1,4)	22	1,5 (1,5)	-0,20 [-1,06; 0,66]	0,476

a) Wyniki wyłącznie po 1. podaniu BTX-A.

b) Wyniki uwzględniające >1 podanie BTX-A (1 pacjent 3 podania, 2 pacjentów 2 podania). Do obliczeń wartość MAS 1+ traktowano jako 1,5.

c) Dane dla m. przywodzicieli.

d) Dane dla m. trójgłowego łydki.

e) Dane dla m. prostownika kostki.

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Ostatniego przeszukania alertów dokonano w dniu: 8 listopada 2022 r. W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środki ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

7.1. Alerty bezpieczeństwa

Na stronie agencji URPL, EMA oraz FDA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania toksyny botulinowej typu A (Dysport®).

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1991-2022 zgłoszono łącznie 64 510 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem neurotoksyny botulinowej typu A (ADR, *Adverse Drug Reactions*), bez względu na rodzaj produktów. Trzy najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały: zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia układu nerwowego (Tabela 29) [18].

Tabela 29.
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla opcji terapeutycznej na podstawie danych WHO (stan na dzień 08.11.2022)

Kategoria	Toksyna botulinowa typu A (1991–2022)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	217
Zaburzenia sercowe	709
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	51
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	718
Choroby endokrynologiczne	54
Choroby oczu	7 343
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 476
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	45 321

Kategoria	Toksyna botulinowa typu A (1991–2022)
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	70
Zaburzenia układu immunologicznego	1 033
Zakażenia i zarażenia	2 082
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	18 691
Badania laboratoryjne	1 181
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	437
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 794
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	205
Zaburzenia układu nerwowego	9 384
Ciąża, połóg i okołoporodowe	277
Problemy z produktem	993
Zaburzenia psychiczne	1 759
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	826
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	133
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 792
Choroby skóry i tkanki podskórnej	5 113
Uwarunkowania społeczne	416
Procedury chirurgiczne i medyczne	380
Choroby naczyniowe	775

7.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zawarto szczegółowe ostrzeżenia i środki ostrożności opisane w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego Dysport®, stosowanego w leczeniu spastyczności ogniskowej kończyny w przebiegu stwardnienia rozsianego (Tabela 30).

Tabela 30.
Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące toksyny botulinowej typu A zawarte w ChPL Dysport® [19]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<ul style="list-style-type: none"> Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych związanych z działaniem BTX-A w miejscu odległym od miejsca podania: przy podaniu dawek terapeutycznych może wystąpić nadmierne osłabienie mięśniowe; w przypadku wystąpienia ww. należy rozważyć zredukowanie dawki do najmniejszej skutecznej dawki oraz nie przekraczać maksymalnej zalecanej dawki. Ryzyko zgonu u pacjentów z zaburzeniami przełykania, zaburzeniami czynności płuc i/lub osłabieniem mięśniowym: w ww. grupach pacjentów leczenie BTX-A należy prowadzić wyłącznie, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Ryzyko zwiększonej wrażliwości na BTX-A u pacjentów z zaburzeniami transmisji nerwowo-mięśniowej (np. miastenią): u ww. pacjentów BTX-A należy stosować z zachowaniem ostrożności. Zalecane dawkowanie i częstość podawania nie mogą być przekroczone. Pacjentów i osoby sprawujące opiekę należy poinformować o konieczności szukania natychmiastowej pomocy medycznej w przypadku wystąpienia problemów z przełykaniem, mową lub zaburzeń oddychania. Ryzyko upadku u starszych pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej. Ryzyko suchości i zaburzeń rogówki: suchość rogówki oczu może prowadzić do zaburzeń rogówki. U pacjentów z wydłużonym czasem krwawienia, zakażeniem lub stanem zapalnym w miejscu podania, BTX-A należy stosować jedynie w przypadku ścisłej konieczności. Ryzyko przeniesienia infekcji wirusowych w związku z zawartością ludzkiej albuminy w składzie leku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Ryzyko wytworzenia się przeciwciał neutralizujących, których obecność wiąże się z osłabieniem odpowiedzi na leczenie oraz koniecznością stosowania zwiększonych dawek preparatu.
 - Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Dysport, gdy docelowy mięsień wykazuje atrofię.
-

8. Ograniczenia

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

1. Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana pod względem nasilenia spastyczności w skali MAS oraz konieczności potwierdzenia diagnozy schorzenia wywołującego spastyczność (np. stwardnienia rozsianego). Dodatkowo większość odnalezionych dowodów naukowych dotyczyła wyłącznie spastyczności ogniskowej kończyny dolnej.
2. Zakwalifikowane do analizy badania to w większości małe pod względem liczebności próby prace, co może wiązać się z błędami w estymacji obserwowanych wyników efektywności terapeutycznej. Niewystarczającą moc statystyczną stwierdzono w randomizowanych badaniach Hyman 2000 i Jacobson 2021 (z powodu zbyt niskiej rekrutacji) oraz Gracies 2015 i Gracies 2017 (wyniki dla podgrup pacjentów nieprzekraczających 15% liczebności całego badania). Odnalezione jednoramienne badania eksperymentalne również przeprowadzono na małolicznych próbach (5–33 chorych).
3. W badaniach randomizowanych tylko u części chorych stosowano BSC (fizjoterapia i/lub doustne leki przeciwspastyczne), a dane nt. interwencji wchodzących w skład BSC w badaniach jednoramiennych i obserwacyjnych były ograniczone. Ponadto w ramach przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano innych badań porównawczych niż randomizowane.
4. W zakwalifikowanych do analizy badaniach obserwowano efekty terapeutyczne tylko dla 1 podania BTX-A, tym samym brak jest długoterminowych danych nt. stosowania BTX-A we wnioskowanej populacji. Ponadto w odnalezionych badaniach stosowano różne protokoły dawkowania BTX-A oraz różne techniki iniekcji (z wykorzystaniem ultrasonografii, elektromiografii, elektrostymulacji lub bez), co może wpływać na skuteczność działania BTX-A. Ponadto z uwagi na zastosowane zaślepienie w badaniach randomizowanych nie było możliwości kontroli stężenia produktu leczniczego.
5. W niektórych badaniach randomizowanych stwierdzono podwyższone ryzyko błędu systematycznego w zakresie domeny selekcji raportowanych wyników, ze względu na brak przedstawienia w artykułach wyników dla niektórych punktów końcowych (Hyman 2000, Gusev 2008) oraz okresów obserwacji (Hyman 2000). Ponadto w publikacji Hyman 2000 nie podano szczegółowych informacji nt. testów statystycznych wykorzystanych w analizie wyników (brak informacji o testach post-hoc po ANOVA), a sam opis analizy statystycznej jest niekompletny. Nie wiadomo również jaki rodzaj analizy wyników został przeprowadzony – autorzy badania deklarowali wykonanie analizy zgodnej z intencją leczenia (ITT), natomiast liczebność grup wskazuje raczej na zmodyfikowaną ITT dla niektórych punktów końcowych.

6. W randomizowanym badaniu Hyman 2000 obserwowano wyjściowe różnice pomiędzy grupami w badaniu, w szczególności odnośnie do rodzaju stosowanych kointerwencji, nasilenia bólu i spastyczności.
7. W randomizowanym badaniu Gusev 2008 odnotowano wysoki odsetek pacjentów z naruszeniem protokołu w odniesieniu do przyjmowanej dawki BTX-A.
8. Randomizowane badanie Jacobson 2021 zostało przedwcześnie zakończone, ze względu na brak wykazania różnic w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, co najpewniej wynikało ze zbyt małej liczebności próby (zrekrutowano jedynie 38% zaplanowanych pacjentów).
9. Dla części punktów końcowych z niektórych badań (Gracies 2015, Gusev 2008) dane odczytywano z wykresów, co wiąże się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku.
10. W wyniku przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych w zakresie zgodnym z niniejszym PICO, co potwierdza ograniczoną dostępność dowodów naukowych dla BTX-A w spastyczności nieudarowej.
11. Dane dotyczące bezpieczeństwa w analizowanej populacji były istotnie ograniczone, niemniej można spodziewać się, iż wynikało to z poznanego do tej pory, korzystnego profilu bezpieczeństwa, potwierdzonego we wcześniejszych badaniach.

9. Wnioski końcowe

Pomimo ograniczeń związanych z dostępnością i wiarygodnością dowodów naukowych, przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na korzyści z zastosowania BTX-A u pacjentów ze spastycznością nieudarową. W wybranych badaniach randomizowanych odnotowywano zmniejszenie spastyczności u pacjentów poddanych terapii BTX-A, poprawę zakresu ruchu (zwiększenie odległości między kolanami) i zmniejszenie bólu. Z kolei dane pochodzące z badań nierandomizowanych i obserwacyjnych potwierdzają, że u wysokiego odsetka pacjentów leczonych BTX-A dochodzi do zmniejszania spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt, poprawy codziennego funkcjonowania (w tym jakości snu i życia), zakresu biernego ruchu oraz postawy ciała, a także znaczącego klinicznego zwiększenia szybkości chodu. Satysfakcja z leczenia wśród pacjentów i chęć jej kontynuacji również są wysokie. Profil bezpieczeństwa BTX-A należy uznać za korzystny. Zdarzenia niepożądane występowały u indywidualnych pacjentów oraz miały one charakter łagodny i przemijający.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że refundacja BTX-A ma wysokie kliniczne uzasadnienie w populacji pacjentów nieudarowych. Jest to jedyna opcja terapeutyczna preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów ze spastycznością ogniskową, której działanie polega na zmniejszeniu napięcia mięśniowego i zapobieganiu pogłębianiu się niepełnosprawności. Terapia ta umożliwi pacjentom wdrożenie lub prawidłowe wykonywanie odpowiedniej rehabilitacji, która poprawiając sprawność chorych, przyczyni się do poprawy jakości ich życia oraz wykonywania codziennych czynności.

10. Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa BTX-A (Dysport®) u pacjentów ze spastycznością nieudarową, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego, w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC). W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 12 badań, w tym 5 podwójnie zaślepionych, randomizowanych prób klinicznych dla porównania preparatu Dysport® względem PLC w terapii dodanej do BSC, 2 badania nierandomizowane oraz 5 badań obserwacyjnych, w ramach których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa BTX-A.

W wyniku przeprowadzonej analizy klinicznej wykazano, że BTX-A w porównaniu do PLC, w terapii dodanej do BSC, istotnie statystycznie zmniejsza nasilenie spastyczności u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu (wynik meta-analizy na podstawie Gracies 2015: MD = -0,70 [-1,20; 0,20]), poprawia zakres ruchu, wyrażony zwiększeniem maksymalnej odległości między kolanami (wartość p dla porównania BTX-A 1500 vs PLC: 0,02) oraz pozwala na zmniejszenie bólu (blisko 2-krotne zwiększenia prawdopodobieństwa na podstawie badania Gusev 2008) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, co najpewniej spowodowane było ograniczeniami metodologicznymi powyższych badań, związanymi z niedoszacowaniem efektu terapeutycznego BTX-A.

Większość odnalezionych dowodów naukowych cechowała się bowiem niską wiarygodnością, wynikającą w głównej mierze z ograniczonej liczby pacjentów ze spastycznością nieudarową włączonych do badań. Konsekwencją niskiej liczebności prób była słaba moc statystyczna badań, niewystarczająca dla wykazania różnic w obrębie większości analizowanych przez autorów badań punktów końcowych. Należy jednak zauważyć, iż niska rekrutacja pacjentów mogła być spowodowana działaniem obiektywnych czynników zewnętrznych i odzwierciedlać rzeczywistość, niewielką dostępność chorych ze spastycznością nieudarową w ośrodkach neurologicznych, zajmujących się leczeniem spastyczności. Jak wiadomo bowiem z danych literaturowych [20, 21], największy udział wśród leczonych BTX-A mają osoby po udarze, natomiast pacjenci ze spastycznością nieudarową obejmują znacznie mniejszą i heterogenną grupę chorych pod względem przyczyn spastyczności oraz jej lokalizacji i nasilenia. Stąd zebranie odpowiednio licznej, homogennej próby dla określonej etiologii spastyczności ogniskowej kończyn stanowi duże wyzwanie dla prowadzenia badań klinicznych. Powyższe stanowisko potwierdza fakt, iż w dwóch z trzech odnalezionych badań randomizowanych dla spastyczności wyłącznie nieudarowej nie uzyskano zakładanej liczebności grup z powodu trudności w rekrutacji (Hyman 2000, Jacobson 2021).

Mimo zidentyfikowanych powyżej ograniczeń, należy podkreślić, iż wykazane w ramach analizy klinicznej pojedyncze różnice na korzyść BTX-A w porównaniu do PLC można uznać za wiarygodne i niemające charakteru przypadkowego (związanego z błędem losowym). Po pierwsze, dodatkowe

analizy porównujące zmiany nasilenia spastyczności w skali MAS u pacjentów udarowych i nieudarowych na podstawie badań Gracies 2015 i Gracies 2017 wskazują na zbliżony efekt terapeutyczny, niezależnie od etiologii spastyczności (Rozdz. B.1). Po drugie, skuteczność BTX-A w leczeniu spastyczności została wielokrotnie i wyczerpująco udokumentowana na przykładzie pacjentów poudarowych, zarówno dla samego preparatu Dysport® [20, 21], jak i innych produktów leczniczych, zawierających neurotoksynę botulinową [22–26]. Dalsze prowadzenie badań klinicznych w tym temacie, np. w odniesieniu do specyficznych subpopulacji o różnej etiologii spastyczności, wydaje się być nieuzasadnione, zarówno ze względów praktycznych, takich jak koszty i organizacja prowadzenia takiego badania, jak również etycznych, związanych z wieloletnią dostępnością na rynku leku o już udowodnionej skuteczności. Warto w tym miejscu przypomnieć, iż wskazanie rejestracyjne preparatu Dysport® obejmuje wszystkich pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn i nie jest ono ograniczone do żadnej specyficznej etiologii [19]. Mając bowiem na uwadze patomechanizm powstawania spastyczności, jak również sam mechanizm działania BTX-A, rodzaj schorzenia wywołującego zwiększone napięcie mięśniowe ma żadnego znaczenia dla skuteczności BTX-A [27]. Wynika to z faktu, iż terapia BTX-A stanowi formę leczenia objawowego, działającego miejscowo w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego, a nie przyczynowego, którego celem byłaby eliminacja zniszczonych obszarów ośrodkowego układu nerwowego i dla którego rodzaj oraz lokalizacja uszkodzenia miałyby rzeczywiste znaczenie. Powyższe okoliczności znalazły odzwierciedlenie w wytycznych praktyki klinicznej dla leczenia spastyczności, w tym również polskich, które nie różnicują swoich zaleceń w zależności od etiologii spastyczności, a jedynie od jej nasilenia i lokalizacji. Tym samym wytyczne uznają, iż BTX-A jest skuteczną opcją terapeutyczną dla wszystkich pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyn [28–30].

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają szerokie wykorzystanie BTX-A, niezależnie od etiologii spastyczności. Opublikowane wyniki największych rejestrów (ULIS-III, SPACE) wskazują, że u 18–35% wszystkich pacjentów ze spastycznością, leczonych różnymi preparatami BTX-A, wzmożone napięcie mięśniowe ma przyczynę inną niż udar mózgu, w tym w tej grupie znajdują się pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, porażeniem mózgowym, urazem mózgu lub rdzenia kręgowego oraz zespołami genetycznymi, a zatem chorzy z populacji docelowej [31, 32]. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania nierandomizowane i obserwacyjne, pomimo swoich ograniczeń związanych z liczebnością, potwierdziły iż zastosowanie BTX-A w tej grupie chorych związane jest z korzyściami klinicznymi. W badaniach obserwowano bowiem wysoki odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt, poprawę codziennego funkcjonowania (w tym jakości snu i życia), zakresu biernego ruchu oraz postawy ciała, a także istotnego klinicznie zwiększenia szybkości chodu. Raportowana satysfakcja z leczenia wśród pacjentów i chęć jej kontynuacji również były wysokie. Profil toksyczności BTX-A został już dogłębnie poznany, a występujące działania niepożądane mają zwykle charakter łagodny i ustępują zazwyczaj w ciągu kilku dni.

W świetle konsekwencji klinicznych, jakie niesie za sobą brak odpowiedniego leczenia spastyczności, refundacja wnioskowanej interwencji dla wnioskowanej populacji docelowej, jest uzasadniona. Należy bowiem podkreślić, iż spastyczność jest istotnym czynnikiem negatywnie wpływającym na

samopoczucie i jakość życia chorego, co wynika przede wszystkim ze zmniejszenia sprawności fizycznej, w tym w zakresie codziennego funkcjonowania (np. higieny, jedzenia, ubierania, obcinania paznokci, itd.), ale również z zależności od opiekuna i stygmatyzacji społecznej (charakterystyczny wzorzec ułożenia kończyny) oraz ograniczenia kontaktów towarzyskich. Ponadto spastyczność w większości przypadków jest źródłem bólu, utrudniającego lub wręcz uniemożliwiającego proces rehabilitacji. Dotychczasowy brak refundacji BTX-A, tj. terapii dedykowanej pacjentom z nieudarową spastycznością ogniskową kończyn ma zatem niekorzystny wpływ na stan zdrowia polskich pacjentów, zmniejszając skuteczność prowadzonej rehabilitacji i utrwalając niepełnosprawność.

Podsumowując, refundacja BTX-A stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów ze spastycznością nieudarową, która przyczynia się do zmniejszenia objawów wzmożonego napięcia mięśni kończyn i zapobiega nasilaniu się spastyczności i pogłębianiu niepełnosprawności. Dodatkowo zastosowanie farmakoterapii z wykorzystaniem BTX-A, dzięki zmniejszeniu spastyczności, umożliwi pacjentom wdrożenie lub wykonywanie odpowiedniej rehabilitacji, poprawiając ich sprawność ruchową. W konsekwencji zwiększenie dostępności BTX-A przyczyni się do złagodzenia dolegliwości bólowych chorych i poprawy jakości ich życia, dzięki ułatwieniu wykonywania codziennych czynności oraz sprawowania opieki w przypadku niesamodzielnych chorych.

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (2.2.2021).
4. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial.* 2019.
5. NICE. Quality assessment for case series. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
6. Gracies J-M, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, Walker H, Marciniak C, Deltombe T, Skoromets A, Khatkova S, Edgley S, Gul F, Catus F, De Fer BB, i in. (2015) Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 14(10):992–1001.
7. Gracies J-M, Esquenazi A, Brashear A, Banach M, Kocer S, Jech R, Khatkova S, Benetin J, Vecchio M, McAllister P, Ilkowski J, Ochudlo S, Catus F, Grandoulier AS, Vilain C, i in. (2017) Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension. *Neurology* 89(22):2245–2253.
8. Gusev YI, Banach M, Simonow A, Skoromets A, Czlonkowska A, Shmidt T, Bojakowski J, Fryze W, Vollmer-Haase J, Haas J, Nowicki J, Hagenah J, Kölmel HW, Neumann C, Timirbaeva SL. (2008) Efficacy and safety of botulinum type A toxin in adductor spasticity due to multiple sclerosis. *Journal of Musculoskeletal Pain* 16(3):175–188.
9. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickman S, Sayer A, Richardson A, Dott C. (2000) Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 68(6):707–712.
10. Jacobson D, Löwing K, Kullander K, Rydh B-M, Tedroff K. (2021) A First Clinical Trial on Botulinum Toxin-A for Chronic Muscle-Related Pain in Cerebral Palsy. *Front. Neurol.* 12:696218.
11. Niet M, Bot S, Warrenburg B, Weerdesteyn V, Geurts A. (2015) Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: A study in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med* 47(2):147–153.
12. Finsterer J, Fuchs I, Mamoli B. (1997) Automatic EMG-guided botulinum toxin treatment of spasticity. *Clinical Neuropharmacology* 20(3):195–203.
13. Hecht MJ, Stolze H, Auf Dem Brinke M, Giess R, Treig T, Winterholler M, Wissel J, German Spasticity Education Group. (2008) Botulinum neurotoxin type A injections reduce spasticity in mild to moderate hereditary spastic paraplegia- Report of 19 cases: Botulinum toxin A in HSP. *Mov. Disord.* 23(2):228–233.
14. Pauri F, Boffa L, Cassetta E, Pasqualetti P, Rossini PM. (2000) Botulinum toxin type-A treatment in spastic paraparesis: a neurophysiological study. *Journal of the Neurological Sciences* 181(1–2):89–97.
15. Sconfienza LM, Perrone N, Lacelli F, Lentino C, Serafini G. (2008) Ultrasound-guided injection of botulinum toxin A in the treatment of iliopsoas spasticity. *Journal of Ultrasound* 11(3):113–117.
16. Servelhere KR, Faber I, Martinez A, Nickel R, Moro A, Germiniani FMB, Moscovich M, Blume TR, Munhoz RP, Teive HAG, França Jr MC. (2018) Botulinum toxin for hereditary spastic paraplegia: effects on motor and non-motor manifestations. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 76(3):183–188.
17. Watanabe Y, Bakheit AM, McLellan DL. (1998) A study of the effectiveness of botulinum toxin type A (Dysport) in the management of muscle spasticity. *Disabil Rehabil* 20(2):62–65.
18. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (22.12.2020).
19. ChPL Dysport (Toxinum botulinicum typ A). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20155>.
20. Dashtipour K, Chen JJ, Walker HW, Lee MY. (2015) Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for adult upper limb spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 94(3):229–238.

21. Dashtipour K, Chen JJ, Walker HW, Lee MY. (2016) Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for lower limb spasticity. *Medicine* 95(2):e2468.
22. Foley N, Pereira S, Salter K, Fernandez MM, Speechley M, Sequeira K, Miller T, Teasell R. (2013) Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 94(5):977–989.
23. Moeini-Naghani I, Hashemi-Zonouz T, Jabbari B. (2016) Botulinum toxin treatment of spasticity in adults and children. *Semin Neurol* 36(01):064–072.
24. Fu X, Wang Y, Wang C, Wu H, Li J, Li M, Ma Q, Yang W. (2018) A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rehabil* 32(6):713–721.
25. Varvarousis DN, Martzivanou C, Dimopoulos D, Dimakopoulos G, Vasileiadis GI, Ploumis A. (2021) The effectiveness of botulinum toxin on spasticity and gait of hemiplegic patients after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Toxicon* 203:74–84.
26. Doan T-N, Kuo M-Y, Chou L-W. (2021) Efficacy and Optimal Dose of Botulinum Toxin A in Post-Stroke Lower Extremity Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Toxins* 13(6):428.
27. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chahidi A, Chung TM, Ebke M, Jacinto LJ, Kaji R, Koçer S, Kanovsky P, Micheli F, Orlova O, Paus S, Pirtosek Z, Relja M, i in. (2017) Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. *J Neurol* 264(1):112–120.
28. Sławek J, Kozirowski D, Dec-Ćwiek M, Krawczyk M, Drużdż A. (2018) Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyczności toksyną botulinową typu A. *Polski Przegląd Neurologiczny* 14(2):47–59.
29. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Colosimo C, Fheodoroff K, Garcia-Ruiz PJ, Jeon B, Jin L, Kanovsky P, Milanov I, Micheli F, i in. (2021) Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm* 128(3):321–335.
30. Biering-Sørensen B, Stevenson V, Bensmail D, Grabljevec K, Moreno M, Pucks-Faes E, Wissel J, Zampolini M. (2022) European expert consensus on improving patient selection for the management of disabling spasticity with intrathecal baclofen and/or botulinum toxin type A. *J Rehabil Med* 54:jrm00241.
31. Harriss J, Roche N, Cantú-Brito C, Khatkova S, Säterö P, Heitmann S, Simon O, Kliebe-Frisch C, Comes G, Jost WH. (2021) Spasticity in practice (SPACE): an international non-interventional study of botulinum neurotoxin type A in treatment-naïve subjects with spasticity. *Neurol Neurochir Pol.* 55(2):165–173.
32. Turner-Stokes L, Jacinto J, Fheodoroff K, Brashear A, Maisonobe P, Lysandropoulos A, group S. (2021) Longitudinal goal attainment with integrated upper limb spasticity management including repeat injections of botulinum toxin A: Findings from the prospective, observational Upper Limb International Spasticity (ULIS-III) cohort study. *J Rehabil Med* 53(2):jrm00157.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

12.1. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	11
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy	20
Tabela 3.	Podsumowanie metodyki badań randomizowanych	24
Tabela 4.	Podsumowanie wyjściowych charakterystyk pacjentów w badaniach randomizowanych	24
Tabela 5.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	25
Tabela 6.	Podsumowanie metodyki badań nierandomizowanych	26
Tabela 7.	Podsumowanie wyjściowych charakterystyk pacjentów w badaniach nierandomizowanych	27
Tabela 8.	Podsumowanie metodyki badań obserwacyjnych	28
Tabela 9.	Podsumowanie wyjściowych charakterystyk pacjentów w badaniach obserwacyjnych	28
Tabela 10.	Dychotomiczne punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	30
Tabela 11.	Ciągłe punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	31
Tabela 12.	Dychotomiczne punkty końcowe związane z zakresem ruchu dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	33
Tabela 13.	Ciągłe punkty końcowe związane z zakresem ruchu dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	33
Tabela 14.	Dychotomiczne punkty końcowe związane z bólem dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	36
Tabela 15.	Ciągłe punkty końcowe związane z bólem dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	36
Tabela 16.	Dychotomiczne punkty końcowe związane z funkcjonowaniem pacjenta dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	38
Tabela 17.	Ciągłe punkty końcowe związane z funkcjonowaniem pacjenta dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	38
Tabela 18.	Ciągłe punkty końcowe związane z jakością życia dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	39
Tabela 19.	Dychotomiczne punkty końcowe związane z ogólną oceną skuteczności dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	41
Tabela 20.	Ciągłe punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	41
Tabela 21.	Dychotomiczne punkty końcowe dotyczące ponownego leczenia i terapii dodatkowych dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	43
Tabela 22.	Ciągłe punkty końcowe dotyczące ponownego leczenia i terapii dodatkowych dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	43
Tabela 23.	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC	45
Tabela 24.	Wyniki skuteczności w badaniach nierandomizowanych – punkty dychotomiczne	47
Tabela 25.	Wyniki skuteczności w badaniach nierandomizowanych – punkty ciągłe	49
Tabela 26.	Wyniki skuteczności BTX-A w badaniach obserwacyjnych – punkty dychotomiczne	51
Tabela 27.	Wyniki bezpieczeństwa BTX-A w badaniach obserwacyjnych	52
Tabela 28.	Wyniki skuteczności BTX-A w badaniach obserwacyjnych – punkty ciągłe	53
Tabela 29.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla opcji terapeutycznej na podstawie danych WHO (stan na dzień 08.11.2022)	55
Tabela 30.	Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące toksyny botulinowej typu A zawarte w ChPL Dysport® [19]	56
Tabela 31.	Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed)	68
Tabela 32.	Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library	68
Tabela 33.	Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Embase)	69

Tabela 34.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej naukowych	69
Tabela 35.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Gracies 2015	90
Tabela 36.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Gracies 2017	93
Tabela 37.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Hyman 2000	95
Tabela 38.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Gusev 2008	99
Tabela 39.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Jacobson 2021	102
Tabela 40.	Ocena wiarygodności badania nRCT wg NICE	105
Tabela 41.	Ocena wiarygodności badania RWD wg NICE	105
Tabela 42.	Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem spastyczności w skali MAS w populacji mieszanej pod względem etiologii spastyczności	106
Tabela 43.	Ciągłe punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	106
Tabela 44.	Dodatkowe dane do analizy bezpieczeństwa pochodzące z badania Hyman 2000	107
Tabela 45.	Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	112
Tabela 46.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	118
Tabela 47.	Publikacje niedostępne	155
Tabela 48.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	156
Tabela 49.	Formularz oceny wiarygodności badań nRCT wg NICE	160
Tabela 50.	Formularz do opisu charakterystyki badań	160
Tabela 51.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	161
Tabela 52.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	161

12.2. Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA	21
------------	---	----

12.3. Spis wykresów

Wykres 1.	Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC w badaniu Gusev 2008	29
Wykres 2.	Maksymalna odległość między kolanami podczas odwodzenia biernego i aktywnego w badaniu Gusev 2008 dla porównania BTX-A+BSC vs PLC+BSC	32
Wykres 3.	Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem bólu o ≥ 1 punkt w badaniu Gusev 2008 dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC	35

Aneks A. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

A.1. Charakterystyka badań randomizowanych

Gracis 2015					
Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III, mające na celu ocenę skuteczności BTX-A w leczeniu spastyczności kończyny górnej u pacjentów po udarze lub urazowym uszkodzeniu mózgu					
Kryteria włączenia					
1) wiek 18–80 lat; 2) pacjenci z niedowładem połowicznym trwającym ≥6 mies. na skutek przebytego udaru lub urazowego uszkodzenia mózgu; 3) napięcie mięśniowe w docelowej grupie mięśniowej (zginacze łokcia, nadgarstka lub palców) ≥2 w skali MAS dla pacjentów nieleczonych uprzednio toksyną botulinową typu A lub ≥3 dla uprzednio leczonych; 4) nasilenie niesprawności ≥2 w skali DAS w jednym z 4 obszarów (ubieranie się, higiena, pozycja kończyny, ból); 5) kąt spastyczności w docelowej grupie mięśniowej ≥10°; 6) średni wynik MFS (<i>Modified Frenchay Scale</i>) równy 1–8; 7) wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu					
Kryteria wykluczenia					
1) ograniczenia w biernym ruchu spastycznej kończyny; 2) fizjoterapia rozpoczęta później niż 4 tyg. przed oczekiwanym rozpoczęciem badania; 3) terapia toksyną botulinową dowolnego serotypu w ciągu ostatnich 4 mies.; 4) spodziewane leczenie toksyną botulinową typu A kończyny dolnej w trakcie trwania badania; 5) wcześniejsza operacja, terapia alkoholem lub fenolem kończyny objętej spastycznością; 6) obecność choroby zwiększającej ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem toksyny botulinowej; 7) inne niż niedowład połowiczny zaburzenia neurologiczne; 8) wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową (pierwotny lub wtórny); 9) choroba złącza nerwowo-mięśniowego (np. zespół miasteniczny Lamberta-Eatona lub miastenia); 10) brak możliwości zrozumienia procedur i wymagań protokołu, które w opinii badacza mogłyby negatywnie wpłynąć na stosowanie się pacjenta do protokołu; 11) znana nadwrażliwość na BTX-A lub jakiegokolwiek składnik preparatu Dysport®; 12) zakażenia w miejscu iniekcji; 13) brak chęci lub możliwości stosowania się do protokołu; 14) obecne lub planowane leczenie z wykorzystaniem leków wpływających na transmisję nerwowo-mięśniową (np. aminoglikozydy) w ciągu ostatnich 4 tyg.; 14) terapia z wykorzystaniem eksperymentalnych leków w ciągu ostatnich 4 tyg. lub ich planowane użycie; 15) brak antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym lub ciąży; 16) inna choroba niż udar lub uraz mózgu mogąca wpłynąć na funkcje kończyny górnej, napięcie mięśniowe i/lub spastyczność; 17) stan medyczny (lub wyniki badań laboratoryjnych), które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na zgodność z celem badania, procedurami lub wykluczyć podawanie toksyny botulinowej typu A; 18) leczenie baklofenem dokanałowo w trakcie trwania badania lub w ciągu 4 tyg. przed jego rozpoczęciem					
Populacja ^a	BTX-A 500 U	BTX-A 1000 U	BTX-A** 500-1000 U	PLC	
Liczebność	80	79	159	79	
Średni wiek w latach (SD)	52,8 (12,9)	52,8 (13,7)	52,8 (13,3)	52,7 (13,9)	
Kobiety [n (%)]	28 (35)	27 (34)	55 (35)	30 (38)	
Średnia waga w kg (SD)	82,4 (17,5)	82,0 (18,7)	82,2 (18,0)	78,5 (19,6)	
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	72 (90)	73 (92)	145 (91)	70 (89)
	Uraz	8 (10)	6 (8)	14 (9)	9 (11)
	Stwardnienie rozsiane	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Porażenie mózgowe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zespoły genetyczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna	80 (100)	79 (100)	159 (100)	79 (100)
	Dolna	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kończyna górna objęta spastycznością [n (%)]	Lewa	37 (46)	50 (63)	87 (55)	34 (43)
	Prawa	43 (54)	29 (37)	72 (45)	45 (57)

Gracis 2015					
Średni czas od zdarzenia w latach (SD)	Udar	5,4 (4,1)	5,0 (4,4)	5,2 (4,2)	4,9 (4,7)
	Uraz	12,1 (6,2)	10,8 (11,5)	11,5 (9,2)	8,4 (8,2)
Brak wcześniejszej terapii BTX-A [n (%)]		35 (44)	36 (46)	71 (45)	37 (47)
Grupa docelowa mięśni [n (%)]	Zginacze łokcia	23 (29)	25 (31)	48 (30)	23 (29)
	Zginacze nadgarstka	15 (19)	11 (14)	26 (16)	15 (19)
	Zginacze palców	41 (52)	44 (55)	85 (53)	41 (52)
Cel leczenia w skali DAS (<i>Disability Assessment Scale</i>) [n (%)]	Higiena	22 (28)	17 (22)	39 (25)	12 (15)
	Ubieranie się	21 (26)	21 (27)	42 (26)	21 (27)
	Pozycja kończyny	32 (40)	38 (48)	70 (44)	38 (48)
	Ból	5 (6)	2 (3)	7 (4)	8 (10)
Schemat badania					
Układ badania		Równoległy, układ 1:1:1			
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	BTX-A (Dysport®): 500 lub 1000 U; w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe; podanie z wykorzystaniem stymulacji elektrycznej			
	Miejsca iniekcji	długa głowa m. trójgłowego ramienia, m. piersiowy większy, m. podłopatkowy, m. najszerszy grzbietu, m. ramienny, m. ramiennie-promieniowy, m. dwugłowy ramienia, m. nawrotny obły, m. zginacz promieniowy nadgarstka, m. zginacz łokciowy nadgarstka, m. zginacz głęboki palców, m. zginacz powierzchniowy palców, m. zginacz długi kciuka, m. przywodziciel kciuka			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Dawkowanie	PLC imitujące ocenianą interwencję			
	Miejsca iniekcji	długa głowa m. trójgłowego ramienia, m. piersiowy większy, m. podłopatkowy, m. najszerszy grzbietu, m. ramienny, m. ramiennie-promieniowy, m. dwugłowy ramienia, m. nawrotny obły, m. zginacz promieniowy nadgarstka, m. zginacz łokciowy nadgarstka, m. zginacz głęboki palców, m. zginacz powierzchniowy palców, m. zginacz długi kciuka, m. przywodziciel kciuka			
Kointerwencje (% pacjentów)		• Fizjoterapia (44–48% pacjentów)			
Okres interwencji		1–2 podania BTX-A lub PLC ^b			
Okres obserwacji		24 tyg. + faza open label ^c			
Ocena wiarygodności					
Podtyp badania wg AOTMiT		IIA			
Testowana hipoteza		<i>Superiority</i>			
Randomizacja		TAK, metoda prawidłowa (randomizacja komputerowa)			
Ukrycie kodu alokacji		Tak, metoda prawidłowa, interaktywny system odpowiedzi głosowej – IVRS (<i>interactive voice response system</i>)			
Zaślepienie		Podwójne, metoda prawidłowa (identyczny wygląd i procedura rozpuszczania)			
Analiza wyników		mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 iniekcję i posiadali wynik wyjściowy MAS i po 4 tyg.)			
Utrata z badania [n/N (%)]		14/238 (6) – faza główna			
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane		Rozdz. A.4			
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (34 ośrodki w Europie i USA)			
Sponsor		Ipsen			
Oceniane punkty końcowe					
I-rzędowy punkt końcowy: zmiana napięcia mięśniowego docelowej grupy mięśniowej (MAS) w 4 tyg.					
Pozostałe punkty końcowe: napięcie mięśniowe prostown ków ramienia, zginaczy łokcia, nadgarstka i palców (MAS), ocena sprawności kończyny górnej (MFS); ogólna ocena stanu pacjenta przez lekarza (PGA, <i>Physician Global Assessment</i>), nasilenie niepełnosprawności (DAS), nasilenie spastyczności (skala Tardieu), zakres aktywnego ruchu kończyny (AROM), łatwość zakładania szyny (<i>ease of applying splint</i>), jakość życia (SF-36, EQ-5D), obecność przeciwciał neutralizujących toksynę botulinową, AEs ^d					
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd					

Gracjes 2015

Komentarz

-

a) Ze względu na brak przedstawionej charakterystyki wyjściowej pacjentów po udarze, w analizie zaprezentowano charakterystykę wyjściową dla całej populacji badania.

b) Drugą dawkę preparatu Dysport® podawano pacjentom w 12 tyg., jeżeli nastąpiło u nich zwiększenie napięcia mięśniowego (MAS) względem *baseline*.

c) Pacjenci, u których po 12 tyg. leczenia stwierdzono konieczność kolejnych podań BTX-A, mogli uczestniczyć w otwartej fazie badania, trwającej do 52-tyg. (do 5 podań preparatu Dysport®).

d) Dla pacjentów po urazie mózgu przedstawiono wyłącznie wyniki dla nasilenia spastyczności w skali MAS.

Gracjes 2017

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III, mające na celu ocenę skuteczności BTX-A w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u pacjentów po udarze lub urazowym uszkodzeniu mózgu

Kryteria włączenia

1) wiek 18–80 lat; 2) spastyczność połowicza powodująca zaburzenia chodu; 3) komfortowy chód boso o prędkości 0,1–0,8 m/s, mierzony testem 10MWT bez urządzeń wspomagających chodzenie; 4) klinicznie zdefiniowany epizod udaru lub uszkodzenia mózgu w ciągu ≥ 6 mies. przed rekrutacją do badania; 5) spastyczność w skali MAS ≥ 2 punkty w obrębie kompleksu mięśni brzuchatego łydki i płaszczkowatego u pacjentów uprzednio nieleczonych toksyną botulinową typu A oraz ≥ 3 punkty u pacjentów uprzednio leczonych (wymagany brak terapii BTX-A w ciągu ostatnich 4 mies.); 6) kąt spastyczności $\geq 5^\circ$ na skali Tardieu

Kryteria wykluczenia

1) znaczące ograniczenia biernego zakresu ruchu biodra, kolana lub kostki; 2) znana nadwrażliwość na BTX-A lub którykolwiek składnik pomocniczy produktu leczniczego Dysport®; 3) ciąża; 4) ciężkie zaburzenia poznawcze, mogące wpływać na zdolność do wyrażenia świadomej zgody; 5) fizjoterapia rozpoczęta przed badaniem musiała zostać niezmieniona do co najmniej 4 tyg. badania, a jeżeli to możliwe – do końca trwania badania; fizjoterapii nie można było rozpoczynać w okresie od 4 tyg. przed rozpoczęciem badania do 4 tyg. badania

Populacja ^a		BTX-A 1000 U	BTX-A 1500 U	BTX-A* 1000-1500 U	PLC
Liczebność		125	128	253	128
Średni wiek w latach (SD)	Populacja ogólna	53,2 (13,2)	53,3 (12,0)	53,3 (12,6)	51,4 (12,9)
	Uraz	38,5 (11,2)	38,3 (13,6)	38,4 (12,0)	37,4 (9,7)
Kobiety [n (%)]		38 (30)	49 (38)	87 (34)	38 (30)
Średnia waga w kg (SD)		79,6 (16,5)	80,1 (14,8)	79,9 (15,6)	79,7 (17,9)
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	109 (87)	116 (91)	225 (89)	106 (83)
	Uraz	16 (13)	12 (9)	28 (11)	22 (17)
	Stwardnienie rozsiane	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Porażenie mózgowe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zespoły genetyczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Dolna	125 (100)	128 (100)	253 (100)	128 (100)
Kończyna dolna objęta spastycznością [n (%)]	Lewa	64 (54)	68 (53)	132 (52)	74 (58)
	Prawa	58 (46)	60 (47)	118 (47)	54 (42)
7,4 Średni czas od zdarzenia w latach (SD)	Udar	5,0 (5,5)	4,7 (5,3)	4,9 (5,4)	4,2 (3,7)
	Uraz	6,7 (7,4)	8,5 (5,3)	7,6 (6,5)	10,6 (13,1)
Brak wcześniejszej terapii BTX-A [n (%)]		82 (66)	80 (63)	162 (64)	81 (63)

Schemat badania

Układ badania		Równoległy, układ 1:1:1
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	BTX-A (Dysport®): 1000 lub 1500 U; w dawce podzielonej na poszczególne partie mięśniowe; podanie z wykorzystaniem stymulacji elektrycznej

Gracies 2017	
Miejsca iniekcji	m. brzuchaty łydki (1,5 ml, ≥2 miejsca iniekcji), m. płaszczkowaty (2,5 ml, ≥3 miejsca iniekcji) i ≥1 inny mięsień kończyny dolnej – wybór badacza
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Dawkowanie PLC imitujące ocenianą interwencję
Miejsca iniekcji	m. brzuchaty łydki, m. płaszczkowaty i ≥1 inny mięsień kończyny dolnej – wybór badacza; podanie identyczne jak w przypadku interwencji
Kointerwencje (% pacjentów)	• Fizjoterapia (~60% pacjentów, w tym fazie open-label)
Okres interwencji	1 podanie BTX-A lub PLC (dodatkowo możliwe ≤4 podania w fazie open-label co ≥12 tyg. przez ≤ 18 mies.)
Okres obserwacji	12 tyg. + faza open label
Ocena wiarygodności	
Podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (randomizacja komputerowa)
Ukrycie kodu alokacji	Tak, metoda prawidłowa, interaktywny system odpowiedzi głosowej – IVRS (<i>interactive voice response system</i>)
Zaślepienie	Podwójne, metoda prawidłowa (identyczny wygląd i procedura rozpuszczania)
Analiza wyników	mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 iniekcję i posiadali wynik wyjściowy MAS i po 4 tyg.)
Utrata z badania [n/N (%)]	22/388 (6) – faza główna
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Rozdz. A.4
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (52 ośrodki w Europie, USA i Australii)
Sponsor	Ipsen
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy punkt końcowy: zmiana napięcia mięśniowego m. trójgłowego łydki (m. brzuchaty łydki i m. płaszczkowaty) (MAS) w 4 tyg.	
Pozostałe punkty końcowe: ogólna ocena stanu pacjenta przez lekarza (PGA), test 10MWT, zmiana napięcia mięśniowego m. płaszczkowatego, spastyczność (skala Tardieu), zakres czynnego zgięcia grzbietowego kostki, jakość życia (SF-36, EQ-5D), bezpieczeństwo ^b	
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd	
Komentarz	
-	
*Dane łączne dla obydwu ramion BTX-A.	
a) Ze względu na brak przedstawionej charakterystyki wyjściowej pacjentów po TBI, w analizie zaprezentowano charakterystykę wyjściową dla całej populacji badania.	
b) Dla pacjentów po urazie mózgu przedstawiono wyłącznie wyniki dla nasilenia spastyczności w skali MAS oraz PGA.	
Hyman 2000	
Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie randomizowane, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa trzech różnych dawek preparatu Dysport® (500 U, 1000 U i 1500 U) w leczeniu spastyczności kończyny dolnej (m. przywodzicieli uda) u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzanym stwardnieniem rozsianym.	
Kryteria włączenia	
1) wiek ≥18 lat; 2) podejrzanym lub stwierdzonym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego; 3) niesprawność spowodowana spastycznością mięśni przywodzicieli kończyn dolnych (Kurtzke EDS ≥7), stabilna od co najmniej 6 mies. oraz powodująca umiarkowany ból lub trudności w pielęgnacji (wynik higieny: ≥2)	
Kryteria wykluczenia	
1) ostre zaostrzenie stwardnienia rozsianego; 2) utrwalony przykurcz w obrębie biodra; 3) nadwrażliwość na BTX-A; 4) miastenia; lub inne choroby transmisji nerwowo-mięśniowej; 6) ciąża lub brak stosowania skutecznej antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym; 4) leczenie BTX-A w ciągu ostatnich 4 mies., fenolem w ciągu ostatnich 4 mies., baklofenem dooponowo w ciągu ostatnich 14 dni lub innym lekiem eksperymentalnym w ciągu ostatnich 3 mies.	

Hyman 2000						
Populacja*	BTX-A 500 U	BTX-A 1000 U	BTX-A 1500 U	BTX-A** 500-1500 U	PLC	
Liczebność	21	20	17	58	16	
Średni wiek w latach (SD)	47,0 (12,2)	54,0 (9,9)	46,8 (10,3)	49,3 (11,2)	50,7 (10,9)	
Kobiety [n (%)]	16 (76)	9 (45)	9 (53)	34 (59)	12 (75)	
Średni wzrost w cm (SD)	165 (10)	171 (9)	170 (9)	169 (10)	166 (13)	
Średnia waga w kg (SD)	60,5 (14,0)	68,2 (10,6)	67,9 (14,1)	65,3 (13,2)	60,3 (9,9)	
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Uraz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Stwardnienie rozsiane	21 (100)	20 (100)	17 (100)	58 (100)	16 (100)
	Porażenie mózgowe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Zespoły genetyczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Górna	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Dolna	21 (100)	20 (100)	17 (100)	58 (100)	16 (100)
Wynik niesprawności w skali Kurtzke EDS	Mediana (zakres)	8,00 (bd)	7,50 (bd)	7,50 (bd)	bd (bd)	7,75 (bd)
	≥7 pkt [n (%)]	21 (100)	20 (100)	17 (100)	58 (100)	16 (100)
Maksymalny wynik napięcia mięśniowego w kończynie dolnej [n (%)]		17 (81)	18 (90)	15 (88)	50 (86)	14 (88)
Maksymalny wynik częstości skurczów w kończynie dolnej [n (%)]		9 (43)	13 (65)	8 (47)	30 (52)	7 (44)
Brak bólu w górnej części kończyny dolnej [n (%)]		11 (52)	6 (30)	7 (41)	24 (41)	3 (19)
Maksymalna odległość pomiędzy kolanami w cm [średnia (SD)]		29,8 (12,1)	24,9 (11,9)	28,5 (10,3)	27,7 (11,5)	28,2 (12,8)
Bierne odwodzenie biodra w stopniach [średnia (SD)]		39,4 (20,6)	39,4 (21,3)	48,2 (23,0)	42,0 (21,6)	42,6 (27,5)
Aktywne odwodzenie biodra [n (%)]		bd (bd)	bd (bd)	bd (bd)	bd (bd)	bd (bd)
Spastyczność w skali MAS ^a [mediana (zakres)]		8,5 (bd)	16,0 (bd)	14,0 (bd)	bd (bd)	12,0 (bd)
Globalna ocena kliniczna [mediana (zakres)]		3,0 (bd)	3,0 (bd)	3,0 (bd)	bd (bd)	3,0 (bd)
Ocena higieny [mediana (zakres)]		2,0 (bd)	2,0 (bd)	2,0 (bd)	bd (bd)	2,0 (bd)
Schemat badania						
Układ badania	Równoległy, układ 1:1:1:1					
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	BTX-A (Dysport®) w dawce 500 U lub 1000 U lub 1500 U rozpuszczona w roztworze soli fizjologicznej (łącznie 4 ml roztworu) – 1 podanie				
	Miejsca iniekcji	m. przywodziciel wie ki (1 ml), m. przywodziciel długi (0,5 ml), m. przywodziciel krótki (0,5 ml) dla każdej z kończyn dolnych				
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Dawkowanie	PLC (125 µg ludzkiej a buminy i 2,5 mg laktozy) rozpuszczone w soli fizjologicznej (łącznie 4 ml roztworu) – 1 podanie				
	Miejsca iniekcji	m. przywodziciel wie ki (1 ml), m. przywodziciel długi (0,5 ml), m. przywodziciel krótki (0,5 ml) dla każdej z kończyn dolnych				
Kointerwencje (% pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> • Doustne leki przeciwpastyczne (BTX-A 500 U: 81%, BTX-A 1000 U: 65%, BTX-A 1500 U: 53%, BTX-A 500–1500 U: 67%, PLC: 38%) • Leki przeciwbólowe (BTX-A 500 U: 38%, BTX-A 1000 U: 35%, BTX-A 1500 U: 18%, BTX-A 500–1500 U: 29%, PLC: 13%) • Diazepam (BTX-A 500 U: 33%, BTX-A 1000 U: 25%, BTX-A 1500 U: 25%, BTX-A 500–1500 U: 31%, PLC: 35%) • Fizjoterapia (bd) • Inne leki, w zależności od decyzji lekarza (bd) 					
Okres interwencji	1 podanie BTX-A lub PLC ^b					
Okres obserwacji	12 tyg. ^c					

Hyman 2000		
Ocena wiarygodności		
Podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Randomizacja	TAK, brak szczegółowego opisu	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	TAK, podwójne zaślepienie, prawidłowe	
Analiza wyników	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT) / zmodyfikowana analiza ITT (mITT) ^d	
Utrata z badania [n/N (%)]	<ul style="list-style-type: none"> • Przed 4 tyg. 2/74 (3) – PLC: 1/16 (6), BTX-A 1000 U: 1/20 (5) • Przed 12 tyg. 14/74 (19) – PLC: 7/16 (44), BTX-A 500 U: 2/21 (10), BTX-A 1000 U: 3/20 (15), BTX-A 1500 U: 2/17 (10) 	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Rozdz. A.4	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Wielka Brytania, Niemcy, Austria)	
Sponsor	Ipsen Limited	
Oceniane punkty końcowe		
<p>I-rzędowy punkt końcowy: bierne odwodzenie biodra w stopniach, maksymalna odległość między kolanami w cm</p> <p>Pozostałe punkty końcowe: aktywne odwodzenie biodra, napięcie mięśniowe i częstość skurczów (w tym wynik dla spastyczności w skali MAS), ogólna ocena kliniczna, ból w górnej części kończyny dolnej, ocena higieny, subiektywna ocena skuteczności leczenia (wg badacza / pacjenta), ponowne leczenie, bezpieczeństwo</p>		
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd		
Komentarz		
-		
<p>*Interwencje stosowane w terapii dodanej do BSC. **Obliczenia własne.</p> <p>a) Wynik ogólny obliczono jako sumę wyniku dla napięcia mięśniowego (0–4) i częstości skurczów (0–4) dla obydwu kończyn.</p> <p>b) U niektórych pacjentów przed upływem 12 tyg. podano drugą dawkę terapii.</p> <p>c) Pierwotną analizę wyników skuteczności przeprowadzono po 4 tyg.</p> <p>d) W opisie metod statystycznych autorzy badania stwierdzili, że analizie poddano wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT), natomiast przedstawione wyniki wskazują, że dla niektórych punktów końcowych analizie poddano mniejsze liczebności pacjentów (prawdopodobnie wykluczono pacjentów, którzy otrzymali ponowne leczenie przed upływem 4 tyg. lub 12 tyg.).</p>		
Gusev 2008		
Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie randomizowane, mające na celu ocenę skuteczności preparatu Dysport® (1000–1500 U) w leczeniu spastyczności kończyny dolnej (m. przywodzicieli uda) u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzanym stwardnieniem rozsianym.		
Kryteria włączenia		
1) wiek ≥18 lat; 2) podejrzanym lub stwierdzonym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego; 3) niesprawność spowodowana spastycznością mięśni przywodzicieli kończyn dolnych, która w opinii badacza może ulec poprawie po zastosowaniu BTX-A (definiowane jako poprawa co najmniej jednego wyniku z ocenianych parametrów czynnościowych)		
Kryteria wykluczenia		
1) ciężkie, utrwalone przykurcze w obrębie biodra; 2) spastyczność wynikająca z innej etiologii niż stwardnienie rozsiane; 3) otrzymywanie innych terapii eksperymentalnych w trakcie trwania badania lub w okresie 30 dni poprzedzających jego rozpoczęcie; 4) ostre, niestabilne stwardnienie rozsiane; 5) przebyty zabieg chirurgiczny objętych spastycznością mięśni lub ich więzadeł; 6) leczenie spastyczności kończyn dolnych toksyną botulinową w okresie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania; 7) stwierdzona nadwrażliwość na toksynę botulinową; 8) uprzednie leczenie spastyczności fenolem, a alkoholem 8) stosowanie leków wpływających na transmisję nerwowo-mięśniową (np. aminoglikozydy); 9) ciąża, karmienie piersią lub brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym		
Populacja*	BTX-A 1000-1500 U	PLC
Liczebność	55	51
Średni wiek w latach (SD)	46,6 (bd)	45,4 (bd)
Kobiety [n (%)]	35 (64)	34 (67)
Rasa [n (%)]	Kaukaska	
	55 (100)	51 (100)
Brak MS w historii rodzinnej	50 (91)	45 (88)
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	
	0 (0)	0 (0)

Gusev 2008				
	Uraz	0 (0)	0 (0)	
	Stwardnienie rozsiane	55 (100)	51 (100)	
	Porażenie mózgowie	0 (0)	0 (0)	
	Zespoły genetyczne	0 (0)	0 (0)	
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna	0 (0)	0 (0)	
	Dolna	55 (100)	51 (100)	
Stopień trudności wykonywania kluczkowej dla pacjenta czynności [n (%)]	0	0 (0)	0 (0)	
	1	3 (5)	4 (8)	
	2	10 (18)	11 (22)	
	3	22 (40)	20 (39)	
	4	3 (5)	3 (6)	
	5	2 (4)	3 (6)	
	6	4 (7)	3 (6)	
	7	11 (20)	7 (14)	
	8	0 (0)	0 (0)	
Spastyczność w skali MAS [n (%)]	Noga prawa	1	1 (2)	1 (2)
		1+	2 (4)	5 (10)
		2	12 (22)	13 (25)
		3	23 (42)	19 (37)
	Noga lewa	4	17 (31)	13 (25)
		1	0 (0)	2 (4)
		1+	3 (5)	4 (8)
		2	11 (20)	12 (24)
		3	24 (44)	19 (37)
Ból w górnej części kończyny dolnej [n (%)]	Prawa noga	4	17 (31)	14 (27)
		Brak	29 (53)	26 (51)
		Lekki	11 (20)	12 (24)
	Lewa noga	Umiarkowany	8 (15)	8 (16)
		Ciężki	7 (13)	5 (10)
		Brak	29 (53)	27 (53)
		Lekki	9 (16)	11 (22)
		Umiarkowany	9 (16)	6 (12)
		Ciężki	8 (15)	7 (14)
Schemat badania				
Układ badania	Równoległy, 1:1			
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	BTX-A (Dysport®) w dawce 1000 U–1500 U rozpuszczone w roztworze soli fizjologicznej (łącznie 7,5 ml roztworu) – 1 podanie; u pacjentów z niską masą ciała i niewielkimi mięśniami z łagodną lub umiarkowaną spastycznością (n = 35 (64%)) stosowano niższe dawki (1000 U, 2,5 ml roztworu na nogę), natomiast u osób z dużymi mięśniami, ciężką spastycznością oraz uprzednio leczonych BTX-A stosowano wyższe dawki (1500 U, 3,75 ml roztworu na nogę)		
	Miejsca iniekcji	m. przywodziciel wie ki, m. przywodziciel długi, m. przywodziciel krótki – objętość wstrzyknięcia w stosunku 2:1:1 dla każdej z kończyn dolnych		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Dawkowanie	PLC (125 µg ludzkiej albuminy i 2,5 mg laktozy) rozpuszczone w soli fizjologicznej (łącznie 4 ml roztworu) – 1 podanie; u pacjentów z niską masą ciała i niewielkimi mięśniami z łagodną lub umiarkowaną spastycznością (n = 31 (61%)) stosowano niższe dawki (2,5 ml		

Gusev 2008	
roztworu na nogę), natomiast u osób z dużymi mięśniami, ciężką spastycznością oraz uprzednio leczonych BTX-A stosowano wyższe dawki (3,75 ml roztworu na nogę)	
Miejsca iniekcji	m. przywodziciel wie ki, m. przywodziciel długi, m. przywodziciel krótki – objętość wstrzyknięcia w stosunku 2:1:1 dla każdej z kończyn dolnych
Kointerwencje (% pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> • Doustne leki przeciwspastyczne (BTX-A: 64%, PLC: 75%), • Fizjoterapia (BTX-A: 40%, PLC: 33%), • Terapia głosowa (bd), • Terapia zajęciowa (bd)^a
Okres interwencji	1 podanie BTX-A lub PLC ^{bc}
Okres obserwacji	12 tygodni ^d
Ocena wiarygodności	
Podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa z wykorzystaniem oprogramowania Prism
Ukrycie kodu alokacji	TAK, prawidłowe (zapieczętowane koperty)
Zaślepienie	TAK, podwójne zaślepienie, prawidłowe
Analiza wyników	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT), analiza zgodna z protokołem (PP) ^e
Utrata z badania	1/106 (1)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Rozdz. A.4
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy, Polska, Rosja)
Sponsor	Ipsen Limited
Oceniane punkty końcowe	
<p>I-rzędowy punkt końcowy: poprawa wykonywania kluczowej dla pacjenta czynności o ≥ 1 punkt w 4. tyg.</p> <p>Pozostałe punkty końcowe: poprawa wykonywania kluczowej czynności o ≥ 1 punkt w 8. i 12. tyg., odległość między kolanami dla aktywnego i biernego ruchu, zmniejszenie napięcia mięśniowego w skali MAS o ≥ 1 punkt, ponowne leczenie i terapie dodatkowe, poprawa wykonywania danej czynności o ≥ 1 punkt, ból, bezpieczeństwo</p>	
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd	
Komentarz	
<p>W zależności od indywidualnej decyzji pacjenta kluczową czynnością były: zakładanie dolnej części garderoby (BTX-A: 31%, PLC: 28,5%), komfort/stabilność w pozycji siedzącej (BTX-A: 9%, PLC: 12%), przemieszczanie się z łóżka na krzesło (BTX-A: 16%, PLC: 18%), mobilność na wózku inwalidzkim (BTX-A: 2%, PLC: 2%), cewnikowanie przez opiekuna (BTX-A: 0%, PLC: 2%), transport do toalety (BTX-A: 22%, PLC: 18%), utrzymywanie higieny intymnej (BTX-A: 20%, PLC: 22%).</p>	
<p>*Interwencje stosowane w terapii dodanej do BSC.</p> <p>a) Stosowanie dooponowo baklofenu było niedopuszczalne.</p> <p>b) U niektórych pacjentów przed upływem 12 tyg. podano drugą dawkę terapii.</p> <p>c) U niektórych pacjentów doszło do naruszenia protokołu i otrzymali oni wyższą dawkę interwencji niż oczekiwana (BTX-A – 3 pacjentów, PLC – 3 pacjentów) lub niższą (BTX-A – 2 pacjentów, PLC – 3 pacjentów).</p> <p>d) Pierwotną analizę wyników skuteczności przeprowadzono po 4 tyg.</p> <p>e) W pracy nie przedstawiono wyników analizy PP.</p>	
Jacobson 2021	
Jednoośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne, mające na celu ocenę BTX-A w zmniejszeniu dolegliwości bólowych związanych ze spastycznością z powodu porażenia mózgowego u dorosłych w porównaniu z placebo	
Kryteria włączenia	
<p>1) wiek ≥ 18 lat; 2) spastyczność wynikająca z porażenia mózgowego zgodnie z europejskimi wytycznymi; 3) przewlekły ból mięśni związany z ich spastycznością; 4) czas trwania bólu ≥ 3 mies., intensywność bólu ≥ 3 na skali numerycznej; 5) wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu</p>	
Kryteria wykluczenia	
<p>1) nadwrażliwość na BTX-A; 2) ciąża lub karmienie piersią; 3) leczenie BTX-A w ciągu ostatnich 5 mies.; 4) zmiany w napięciu mięśniowym w ciągu ostatnich 2 tyg., wymagające zmiany leczenia; 5) ból o mechanizmie degeneracyjnym i/lub</p>	

Jacobson 2021			
niepełnosprawność intelektualna lub zaburzenia w komunikacji, uniemożliwiające udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu			
Populacja		BTX-A	PLC
Liczebność		8	8
Mediana wieku w latach (zakres)		24 (18–60)	33 (21–50)
Kobiety [n (%)]		5 (63)	5 (63)
Rodzaj spastyczności [n (%)]	Obustronna	4 (50)	7 (88)
	Jednostronna	4 (50)	1 (13)
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	0 (0)	0 (0)
	Uraz	0 (0)	0 (0)
	Stwardnienie rozsiane	0 (0)	0 (0)
	Porażenie mózgowe	8 (100)	8 (100)
	Zespoły genetyczne	0 (0)	0 (0)
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna	0 (0)	0 (0)
	Dolna	8 (100)	8 (100)
Poziom GMFCS [n (%)]	I-II	6 (75)	3 (38)
	III-IV	2 (25)	5 (63)
Czas trwania leczenia BTX ≤12 mies.		1 (13)	2 (25)
Mediana wyjściowego nasilenia bólu w skali numerycznej (zakres)		5 (4–7)	5 (4–9)
Średni wyjściowy wpływ bólu na życie codzienne (SD)		4,7 (1,6)	5,5 (2,6)
Leczenie opioidami [n (%)]		1 (13)	1 (13)
Schemat badania			
Układ badania	Równoległy; 1:1		
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	BTX-A (Dysport®) w maksymalnej dawce 1500 U – 1 podanie pod kontrolą elektromiograficzną; mediana (zakres) dawki: 920 (660–1500) U, mediana (zakres) objętości: 9,2 (6,6–15) ml	
	Miejsca iniekcji	Kończyna dolna (7/8 pacjentów, 88%), kończyna górna i dolna (1/8 pacjentów, 13%), mediana (zakres) ostrzykniętych mięśni: 2,5 (1–4), mediana (zakres) iniekcji: 13 (8–24); m. przywodziciel wie ki (1/8 pacjentów, 13%), m. przywodziciel krótki (1/8 pacjentów, 13%), m. przywodziciel długi (1/8 pacjentów, 13%), m. kulszowo-goleniowe (4/8 pacjentów, 50%), m. płaszczkowaty i brzuchaty łydki (5/8 pacjentów, 63%), m. brzuchaty łydki (1/8 pacjentów, 13%), m. prosty uda (1/8 pacjentów, 13%), m. dwugłowy ramienia (1/8 pacjentów, 13%)	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Dawkowanie	Placebo (sól fizjologiczna) – 1 podanie pod kontrolą elektromiograficzną; mediana (zakres) objętości: 10,2 (4,0–13,9)	
	Miejsca iniekcji	Kończyna dolna (8/8 pacjentów, 100%), kończyna górna (0/8 pacjentów, 0%), mediana (zakres) ostrzykniętych mięśni: 4 (1–4), mediana (zakres) iniekcji: 15 (8–24); m. przywodziciel krótki (3/8 pacjentów, 38%), m. kulszowo-goleniowe (6/8 pacjentów, 75%), m. płaszczkowaty i brzuchaty łydki (1/8 pacjentów, 13%), m. przywodziciel wie ki (2/8 pacjentów, 25%), m. przywodziciel długi (2/8 pacjentów, 25%), m. prosty uda (1/8 pacjentów, 13%), m. brzuchaty łydki (3/8 pacjentów, 38%)	
Kointerwencje (% pacjentów)		bd	
Okres interwencji		1 podanie BTX-A lub placebo	
Okres obserwacji		1 tydz., 6 tyg., 10 tyg.	
Ocena wiarygodności			
Podtyp badania wg AOTMiT		IIA	
Testowana hipoteza		<i>Superiority</i>	
Randomizacja		TAK, randomizacja komputerowa, metodą blokową o zmiennej wielkości bloku	

Jacobson 2021	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, lista randomizacji dostępna jedynie dla pielęgniarki przygotowującej roztwory do wstrzykiwań i nie biorącej udziału w opiece nad pacjentem i zbieraniem danych
Zaślepienie	TAK, podwójne zaślepienie (pacjenci i badacz), przygotowane roztwory przejrzyste i nieodróżnialne
Analiza wyników	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)
Utrata z badania [n/N (%)]	0/16 (0)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Rozdz. A.4
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Szwecja)
Sponsor	Badanie akademickie (niezależne)
Oceniane punkty końcowe	
<p>I-rzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie po 6 tyg. (odsetek pacjentów ze zmniejszeniem bólu o ≥ 2 punkty na skali numerycznej w porównaniu do wartości wyjściowych)</p> <p>II-rzędowe punkty końcowe: zmiana w zużyciu leków przeciwbólowych, odpowiedź na leczenie po 6 tyg. (odsetek pacjentów ze zmniejszeniem średniej wpływu bólu wg kwestionariusza BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>) o ≥ 1 pkt)</p> <p>Pozostałe punkty końcowe: jakość życia wg kwestionariusza SF-36 (<i>Short-Form 36</i>) ver. 2, ogólna satysfakcja pacjenta z leczenia przy wykorzystaniu kwestionariusza PGIC (<i>Patient Global Impression of Change</i>), nasilenie zmęczenia psychicznego z wykorzystaniem kwestionariusza FSS (<i>Fatigue Severity Scale</i>), nasilenie spastyczności wg kwestionariusza MAS (<i>Modified Ashword Scale</i>), biemy zakres ruchu stawów (ROM), bezpieczeństwo</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd</p>	
Komentarz	
-	

A.2. Charakterystyka badań nierandomizowanych

De Niet 2015		
Prospektywne, jednoośrodkowe, eksploracyjne badanie, mające na celu zbadanie wpływu BTX-A na poprawę czynności kończyny dolnej u pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną		
Kryteria włączenia		
1) autosomalna dominująca dziedziczna paraplegia spastyczna (potwierdzona genetycznie lub w oparciu o historię rodzinną); 2) objawy kliniczne związane ze spastycznością mięśni łydki (skurcze, sztywność, ból, klonus) utrzymujące się lub sporadyczne; 3) zachowana możliwość poruszania się, tj. FAC (<i>Functional Ambulation Categories</i>) 0–5; 4) obustronna przedwczesna aktywność mięśni łydki podczas fazy obciążania i/lub środkowej fazy chodu na podstawie elektromiografii powierzchniowej; 5) ograniczenia w aktywnościach związanych z równowagą i/lub chodem w życiu codziennym w oparciu o doświadczenia pacjenta; 6) wiek 18–75 lat		
Kryteria wykluczenia		
1) jednostronne lub dwustronne napięcie mięśniowe w skali MAS <1 lub >2 z kolaniem zgiętym lub wyprostowanym; 2) siła mięśni łydki lub mięśnia piszczelowego przedniego <4 w skali MRC (<i>Medical Research Council</i>); 3) bienny zakres ruchu kostki <10° zgięcia grzbietowego z wyprostowanym kolaniem		
Populacja ^a	BTX-A	
Liczebność	15	
Średni wiek w latach (zakres)	47,7 (20–66)	
Kobiety [n (%)]	3 (20)	
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	0 (0)
	Uraz	0 (0)
	Stwardnienie rozsiane	0 (0)
	Porażenie mózgowe	0 (0)
	Zespoły genetyczne	15 (100)
	Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna
Dolna		15 (100)
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w pkt [mediana (IQR)]-	M. brzuchaty łydki	1 (1; 2)
	M. płaszczkowaty	2 (1; 2)
	M. piszczelowy przedni	0 (0)
Ocena siły mięśniowej w skali MRC w pkt [mediana (IQR)]	M. brzuchaty łydki / m. płaszczkowaty	5 (4; 5)
	M. piszczelowy przedni	5 (5)
Średnia siła w pomiarze QMA w kg (SD)	M. brzuchaty łydki / m. płaszczkowaty	52,6 (18,1)
Równowaga w skali BBS [mediana (IQR)]		54 [36–56]
Średnia selektywność ruchowa w skali FMA (SD)		82,3 (6,7)
Średnia komfortowa szybkość chodu w m/s (SD)		0,90 (0,18)
Średnia maksymalna szybkość chodu w m/s (SD)		1,33 (0,34)
Średnia wyniku testu TUG w s (SD)		10,4 (2,8)
Średni wynik dla równowagi i mobilność wg kwestionariusza ABC (SD)		30,1 (10,7)
Zaburzenia postawy w % [mediana (IQR)]	TUP	46,0 [33,7–58,3]
	TDP	87,5 [78,7–96,3]
	FP	39,3 [29,2–49,4]
	BP	39,7 [34,4–45,1]
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	BTX-A (Dysport®) rozpuszczona w roztworze soli fizjologicznej; u pacjentów z MAS = 1 stosowano dawkę 500 U obustronnie (łącznie 1000 U), natomiast u pacjentów z MAS = 2 – 750 U obustronnie (łącznie 1500 U)

De Niet 2015	
Miejsca iniekcji	Podanie z wykorzystaniem stymulacji elektrycznej, dawkę BTX-A rozkładano równomiernie na 3 głowy m. trójgłowego łydki, tj. m. płaszczkowaty (5 miejsc), m. przyśrodkowy (2 miejsca) i m. boczny (2 miejsca) mięśnia brzuchatego łydki
Kointerwencje (% pacjentów)	• Fizjoterapia (ćwiczenia rozciągające łydkę), 10 minut 2x dziennie
Okres interwencji	1 podanie BTX-A
Okres obserwacji	4 tyg., 18 tyg.
Ocena wiarygodności	
Podtyp badania wg AOTMiT	IID
Testowana hipoteza	nd
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	1/16 (6)
Ocena wiarygodności wg NICE	6/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Holandia)
Sponsor	Ipsen Farmaceutica BV
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy punkt końcowy: komfortowa szybkość chodu	
II-rzędowe punkty końcowe: napięcie i siła mięśniowa, selektywność ruchowa nogi, maksymalna szybkość chodu, test „wstań i idź” (TUG), równowaga czynnościowa, dynamiczna posturografia i pewność równowagi	
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd	
Komentarz	
-	

Finsterer 1997		
Prospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne badanie eksperymentalne, mające na celu ocenę przydatności ilościowego pomiaru elektromiograficznego (TAAC, analiza zwrot/amplituda) w podawaniu, ocenie i monitorowaniu efektów leczenia z wykorzystaniem BTX-A		
Kryteria włączenia		
1) chorzy ze spastycznością o różnej etiologii; 2) niepowodzenie dotychczasowego leczenia; 3) brak leczenia w ciągu ostatnich 3 mies. (dopuszczalna wyłącznie fizjoterapia); 4) brak utrwalonych przykurczy; 5) brak nadmiernego zaniku mięśni; 6) brak uprzednich zabiegów chirurgicznych w obrębie objętych spastycznością mięśni; 7) brak wcześniejszego stosowania BTX-A		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Populacja ^a	BTX-A	
Liczebność	5	
Średni wiek w latach (zakres)	56,7 (33-75) ^p	
Kobiety [n (%)]	4 (80)	
Rodzaj spastyczności	Para-spastyczność	4 (80)
	Tetra-spastyczność	1 (20)
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna	1 (20)
	Dolna	5 (100)
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	0 (0)
	Uraz	0 (0)
	Stwardnienie rozsiane	5 (100%)
	Porażenie mózgowe	0 (0)
	Zespoły genetyczne	0 (0)

Finsterer 1997		
Średni czas trwania MS w latach (zakres)		bd
Średni czas trwania spastyczności w latach (zakres)		16 (10–20)
Wynik niesprawności w skali Kurtzke EDS	Mediana (zakres)	bd
	≥7 pkt [n (%)]	bd
Ocena codziennego funkcjonowania (skala ADL) w pkt [n (%)]	1	0 (0)
	2	5 (100)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
	5	0 (0)
Ocena nasilenia bólu w pkt [n (%)]	1	1 (20)
	2	3 (60)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
	5	1 (20)
Ocena napięcia mięśniowego w skali MAS w pkt [n (%)]	1	2 (40)
	2	3 (60)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
	5	0 (0)
Ocena zakres biernych ruchów (ROM) w pkt [n (%)]	1	0 (0)
	2	0 (0)
	3	3 (60)
	4	1 (20)
	5	1 (20)
Ocena czynność mięśni w badaniu elektromiograficznym (TAAC) w pkt [n (%)]	1	3 (60)
	2	0 (0)
	3	1 (20)
	4	1 (20)
	5	0 (0)
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	<p>BTX-A (Dysport®) rozpuszczona w roztworze soli fizjologicznej -dawkowanie i miejsca iniekcji dobierane indywidualnie w oparciu o wyniki badania EMG (BTX-A podawano w mięśnie dla których średnia zwrot/sekundę i amplituda/zwrot wynosiły >150):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent 1: grupa m. przywodzicieli kończyny dolnej prawej (80 U), lewej (80 U), m. prosty uda prawy (80 U), lewy (80 U) – łącznie 320 U; • Pacjent 2: grupa m. przywodzicieli kończyny dolnej lewej (80 U), m. brzuchaty łydki prawy (120 U), lewy (120 U) – łącznie 320 U; • Pacjent 3: grupa m. przywodzicieli kończyny dolnej prawej (60 U), lewej (120 U), m. prosty uda prawy (40 U), m. brzuchaty łydki prawy (60 U), lewy (120 U) – łącznie 400 U • Pacjent 4: grupa m. przywodzicieli kończyny dolnej prawej (160 U), lewej (160 U) – łącznie 360 U • Pacjent 5: m. mostkowo-obojczykowo-sutkowy prawy (40 U), m. płatowaty górny prawy (60 U), lewy (80 U), m. czworoboczny prawy (80 U), lewy (100 U) – łącznie 360 U^c
	Miejsca iniekcji	
Kointerwencje (% pacjentów)	• Fizjoterapia (bd)	
Okres interwencji	1 podanie BTX-A ^c	
Okres obserwacji	30 (17–57) dni ^c	

Finsterer 1997	
Ocena wiarygodności	
Podtyp badania wg AOTMIT	IID
Testowana hipoteza	nd
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	0/5 (0)
Ocena wiarygodności wg NICE	5/8
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Austria)
Sponsor	bd
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy punkt końcowy: bd	
Pozostałe punkty końcowe: codzienne funkcjonowanie (ADL), ból, napięcie mięśniowe w skali MAS, zakres biernych ruchów (ROM), czynność mięśni w badaniu elektromiograficznym (TAAC), bezpieczeństwo	
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd	
Komentarz	
-	

TAAC – analiza zwrot/amplituda (*turn/amplitude analysis count*)

a) W badaniu uczestniczyło łącznie 9 pacjentów o różnej etiologii spastyczności, przy czym z uwagi na zakres niniejszej analizy w opisie charakterystyki populacji, o ile nie zaznaczono inaczej, uwzględniono wyłącznie pacjentów ze spastycznością spowodowaną stwardnieniem rozsianym (n = 5).

b) Dane dla 9 pacjentów, niezależnie od rodzaju spastyczności.

c) Dane dla pierwszej dawki BTX-A. U trzech pacjentów (pacjent 2, 3 i 4) podano drugą dawkę BTX-A po 70–110 dniach, natomiast u jednego pacjenta (pacjent 2) po 116 dniach również trzecią dawkę BTX-A. Dawkowanie drugiej dawki wynosiło dla pacjenta 2 łącznie 360 U (grupa m. przywodzicieli kończyny dolnej prawej – 120 U, lewej – 120 U, m. prosty uda prawy – 40 U, m. brzuchaty łydki prawy – 40 U, lewy – 40 U), dla pacjenta 3 – 320 U (grupa m. przywodzicieli kończyny dolnej prawej – 80 U, lewej – 80 U, m. prosty uda prawy – 80 U, lewy – 80 U), a dla pacjenta 4 – 360 U (grupa m. przywodzicieli kończyny dolnej prawej – 80 U, lewej – 80 U, m. prosty uda lewy – 80 U, m. brzuchaty łydki prawy – 120 U). Dawkowanie w trzecim podaniu dla pacjenta 3 wynosiło łącznie 400 U (grupa m. przywodzicieli kończyny dolnej prawej – 80 U, lewej – 80 U, m. prosty uda prawy – 120 U, m. brzuchaty łydki prawy – 120 U).

A.3. Charakterystyka badań obserwacyjnych

Hecht 2008		
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę skuteczności BTX-A u pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną		
Kryteria włączenia		
1) pacjenci z dziedziczną paraplegią spastyczną leczeni przez członków <i>German Spasticity Education Group</i>		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Populacja ^a	BTX-A	
Liczebność	5	
Średni wiek w latach (zakres)	53,8 (16,5)	
Kobiety [n (%)]	2 (40)	
Średni wiek w momencie wystąpienia objawów (SD)	38,2 (21,0)	
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna	0 (0)
	Dolna	5 (100)
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	0 (0)
	Uraz	0 (0)
	Stwardnienie rozsiane	0 (0)
	Porażenie mózgowe	0 (0)
	Zespoły genetyczne	5 (100)

Hecht 2008	
Średni napięcie mięśniowe w skali MAS (SD)	3,0 (0,63)
MAS ≥ 2 [n (%)]	5 (100%)
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie
	Miejsca iniekcji
BTX-A (Dysport®) w dawce 1000-1500 U: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci 1, 3 i 4: m. przywodziciele kończyny dolnej: 350-500 U, m. brzuchaty łydki: 150-250 U, • Pacjent 2: m. przywodziciele kończyny dolnej: 150-350 U, m. brzuchaty łydki: 150-250 U, • Pacjent 5: m. przywodziciele kończyny dolnej: 320 U, m. piszczelowy tylny: 240 U 	
Kointerwencje (% pacjentów)	Fizjoterapia: 3/5 pacjentów (60%)
Okres interwencji	1 podanie: 3 pacjentów (60%), >5 powtórzeń podań BTX-A: 2 pacjentów (40%)
Okres obserwacji	bd
Ocena wiarygodności	
Podtyp badania wg AOTMiT	IVA
Testowana hipoteza	nd
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	nd
Ocena wiarygodności wg NICE	2/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy)
Sponsor	bd
Ocena wiarygodności	
I-rzędowy punkt końcowy: bd	
Pozostałe punkty końcowe: napięcie mięśniowe w skali MAS, subiektywny efekt terapii, inne charakterystyczne cechy	
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd	
Komentarz	
Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej, w opisie charakterystyki i wynikach uwzględniono wyłącznie dorosłych pacjentów leczonych preparatem Dysport®.	

Pauri 2000	
Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę działania BTX-A przy użyciu technik neurofizjologicznych u pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej	
Kryteria włączenia	
bd	
Kryteria wykluczenia	
bd	
Populacja^a	BTX-A
Liczebność	6
Średni wiek w latach (zakres)	42,5 (7,4)
Kobiety [n (%)]	2 (33)
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna
	Dolna
	0 (0)
	6 (100)
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar
	Uraz
	Stwardnienie rozsiane
	0 (0)
	0 (0)
	6 (100)

Pauri 2000	
	Porażenie mózgowe 0 (0)
	Zespoły genetyczne 0 (0)
	Średni napięcie mięśniowe w skali MAS (SD) 3,3 (0,47)
	MAS ≥2 [n (%)] 6 (100%)
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie BTX-A (Dysport®) w dawce 180-440 U: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent 1: m. brzuchaty łydki głowa boczna: 150 U, przyśrodkowa: 120 U, • Pacjent 2: m. brzuchaty łydki głowa boczna: 100 U, przyśrodkowa: 80 U, • Pacjent 3: m. brzuchaty łydki głowa boczna: 100–150 U, przyśrodkowa: 100–200 U, m. płaszczkowaty: 50–80 U, • Pacjent 4: m. : m. brzuchaty łydki głowa boczna: 100 U, przyśrodkowa: 150–170 U, m. płaszczkowaty: 80–170 U, • Pacjent 5: : m. brzuchaty łydki głowa boczna: 150 U, przyśrodkowa: 120–200 U, m. płaszczkowaty: 80 U, • Pacjent 6: : m. brzuchaty łydki głowa boczna: 80 U, przyśrodkowa: 150 U, m. płaszczkowaty: 70 U
	Miejsca iniekcji
Kointerwencje (% pacjentów)	Inne leki przeciwpastyczne przerwane przed badaniem, program rehabilitacji bez zmian.
Okres interwencji	1 podanie: 3 pacjentów (50%), 2 podania: 2 pacjentów (33%) 3 podania: 1 pacjent (17%)
Okres obserwacji	1 dzień, 2 tyg., 1 mies.
Ocena wiarygodności	
Podtyp badania wg AOTMiT	IVA
Testowana hipoteza	nd
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	nd
Ocena wiarygodności wg NICE	5/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Włochy)
Sponsor	Fondazione Baroni
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy punkt końcowy: bd	
Pozostałe punkty końcowe: napięcie mięśniowe w skali MAS, parametry neurofizjologiczne, bezpieczeństwo	
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd	
Komentarz	
Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej, w opisie charakterystyki i wynikach uwzględniono wyłącznie dorosłych z MS.	
Sconfienza 2008	
Jednośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę działania BTX-A podawanej pod kontrolą ultrasonograficzną u pacjentów ze spastycznością mięśnia biodrowo-łędźwiowego	
Kryteria włączenia	
bd	
Kryteria wykluczenia	
bd	
Populacja^a	BTX-A
Liczebność	6
Średni wiek w latach (zakres)	40,7 (8,6)

Sconfienza 2008		
Kobiety [n (%)]		bd
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna	0 (0)
	Dolna	6 (100)
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	0 (0)
	Uraz	2 (33)
	Stwardnienie rozsiane	4 (67)
	Porażenie mózgowe	0 (0)
	Zespoły genetyczne	0 (0)
Średni napięcie mięśniowe w skali VAS (SD)		6,8 (0,97)

Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	BTX-A (Dysport®) w dawce 150 U – 1 podanie pod kontrolą ultrasonograficzną w m. biodrowo-łędźwiowy
	Miejsca iniekcji	
Kointerwencje (% pacjentów)	4-tyg. rehabilitacja (100%)	
Okres interwencji	1 podanie BTX-A	
Okres obserwacji	40 dni (5,7 tyg.)	
Ocena wiarygodności		
Podtyp badania wg AOTMiT	IVA	
Testowana hipoteza	nd	
Analiza wyników	nd	
Utrata z badania	nd	
Ocena wiarygodności wg NICE	2/8	
Lokalizacja badania	bd (Włochy)	
Sponsor	bd	

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy punkt końcowy: bd

Pozostałe punkty końcowe: napięcie mięśniowe w skali VAS, zakres ruchu, skurcze, odpowiedź na leczenie, zmniejszenie bólu, poprawa jakości snu, poprawa jakości życia

Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd

Komentarz
Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej, w opisie charakterystyki i wynikach uwzględniono wyłącznie pacjentów z MS i po urazie rdzenia kręgowego.

Servelhere 2018

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę skuteczności BTX-A u pacjentów z dziedziczną paraplegią spastyczną

Kryteria włączenia

- 1) pacjenci z klinicznym i molekularnym rozpoznaniem dziedzicznej paraplegii spastycznej z dwóch ośrodków (Federal University of Paraná i University of Campinas)

Kryteria wykluczenia

- 1) obecność zaburzeń neurologicznych; 2) wiek <15 lat

Populacja	BTX-A
Liczebność	33
Średni wiek w latach (SD)	41,7 (13,6)

Servelhere 2018		
	Kobiety [n (%)]	18 (55)
	Średni wiek w momencie wystąpienia objawów (SD)	22,4 (15,8)
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna	0 (0)
	Dolna	33 (100)
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	0 (0)
	Uraz	0 (0)
	Stwardnienie rozsiane	0 (0)
	Porażenie mózgowe	0 (0)
	Zespoły genetyczne	33 (100)
Średni napięcie mięśniowe w skali MAS (SD)	M. przywodziciele	1,8 (1,2)
	M. trójgłowy łydki	2,1 (1,0)
Średnia siła mięśniowa w skali MRC (SD)	M. przywodziciele	3,9 (0,9)
	M. prostownik kostki	4,1 (0,9)
	Średni wynik 10MWT (SD) w s	25,6 (18,1)
	Średnia ciężkość choroby wg kwestionariusza SPRS (SD) w pkt	21,6 (9,0)
	Średnie nasilenie senności w skali EPS w pkt	3,6 (3,7)
Średnie zmęczenie wg kwestionariusza MFIS (SD) w pkt	Fizyczne	25,4 (7,8)
	Poznawcze	9,5 (7,9)
	Psychospołeczne	4,5 (2,9)
	Ogółem	39,5 (14,7)
Średni ból wg kwestionariusza BPI (SD) w pkt	Nasilenie	1,6 (2,1)
	Wpływ na życie codzienne	1,5 (2,1)
	Średnie nasilenie depresji wg kwestionariusza BDI (SD) w pkt	10,5 (8,4)
	Średni ból wg kwestionariusza SPRS (SD) w pkt	1,5 (1,5)
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	BTX-A (Dysport®), średnia dawka w ośrodku UNICAMP 1110,0 ± 435,1 U, z czego 19 pacjentów otrzymało iniekcję w m. brzuchaty łydki (341,0 ± 98,9 U) i m. przywodziciele (488,4 ± 165,7 U), u 11 pacjentów ostrzyknięto m. płaszczkowaty (145,4 ± 35,8 U), u 8 pacjentów ostrzyknięto m. kulszowogoleniowe (402,5 ± 146,7 U), u 6 pacjentów – m. piszczelowy tylni (130,0 ± 64,1), u 5 pacjentów m. czworogłowy uda (356,0 ± 126,8 U), u 3 pacjentów – prostownik długi palucha (106,6 ± 23,0), u 2 pacjentów – zginacz długi palca (130,0 ± 14,1) oraz krótki palców (120 ± 0); u 1 pacjenta iniekcje przeprowadzono w obrębie zginacza krótkiego palucha (80 U), m. czworoboczny łydźwiowy (200 U) i m. piszczelowy przedni (220 U); w ośrodku UFPR średnia dawka wynosiła 345,4 ± 131,2 U, z czego u 11 pacjentów ostrzyknięto m. brzuchaty łydki (200,0 ± 44,7 U), u 8 pacjentów – m. przywodziciele (181,2 ± 59,3 U), a u 1 pacjenta – m. płaszczkowaty (50 U) i m. piszczelowy przedni (100 U).
	Miejsca iniekcji	
	Kointerwencje (% pacjentów)	bd
	Okres interwencji	1 podanie BTX-A
	Okres obserwacji	39,7 (15,8) dni – 5,7 tyg.
Ocena wiarygodności		
	Podtyp badania wg AOTMIT	IVA
	Testowana hipoteza	nd
	Analiza wyników	nd
	Utrata z badania	nd
	Ocena wiarygodności wg NICE	5/8
	Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Brazylia)

Servelhere 2018		
Sponsor	Fundação de Amparo à Pesquisa de Estado de São Paulo, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy punkt końcowy: bd		
Pozostałe punkty końcowe: nasilenie spastyczności w skali MAS, siła mięśni w skali MRC, 10MWT, zmęczenie wg kwestionariusza MFIS (<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>), senność w ciągu dnia wg kwestionariusza EPS (<i>Epworth Sleepiness Scale</i>), depresja wg kwestionariusza BDI (<i>Beck Depression Inventory</i>) i ból wg kwestionariusza BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>), bezpieczeństwo		
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd		
Komentarz		
-		
Watanabe 1998		
Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę skuteczności BTX-A w leczeniu spastyczności		
Kryteria włączenia		
1) pacjenci leczeni w Southampton General Hospital pomiędzy II 1994 r. a I 1997 r.		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Populacja^a		
Liczebność	5	
Średni wiek w latach (zakres)	bd	
Kobiety [n (%)]	bd	
Kończyna objęta spastycznością [n (%)]	Górna	bd
	Dolna	bd
Etiologia spastyczności [n (%)]	Udar	0 (0)
	Uraz	2 (40)
	Stwardnienie rozsiane	3 (60)
	Porażenie mózgowe	0 (0)
	Zespoły genetyczne	0 (0)
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawkowanie	BTX-A (Dysport®) w soli fizjologicznej, dawka określana empirycznie na podstawie wielkości mięśni oraz nasilenia spastyczności; średnia dawka 230 (75–500) U dla kończyny górnej i 296 (50–700) U dla kończyny dolnej ^a
	Miejsca iniekcji	m. dwugłowy ramienia, m. zginacze nadgarstka (łokciowy i promieniowy), m. brzochaty łydki, m. przywodziciele kończyny dolnej
Kointerwencje (% pacjentów)	bd	
Okres interwencji	bd	
Okres obserwacji	9,2 (3–33) mies.	
Ocena wiarygodności		
Podtyp badania wg AOTMiT	IVB	
Testowana hipoteza	nd	
Analiza wyników	nd	
Utrata z badania	nd	
Ocena wiarygodności wg NICE	4/8	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (UK)	
Sponsor	Speywood Pharmaceuticals, Kawamura Orthopaedic Appliance Company	

Watanabe 1998

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy punkt końcowy: bd

Pozostałe punkty końcowe: bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd

Komentarz

Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej, w charakterystyce i wynikach uwzględniono wyłącznie dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (3 pacjentów), urazowym uszkodzeniem mózgu (1 pacjent) i rdzenia (1 pacjent).

a) Dotyczy wszystkich dorosłych pacjentów, w tym również nie włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

A.4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 35.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Gracies 2015

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Gracies 2015
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	BTX-A
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmniejszenie nasilenia spastyczności w skali MAS po 4 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	LSM [95% CI] BTX-A 500 U vs PLC: -0,6 [-1,2; -0,05]; LSM [95% CI] BTX-A 1000 U vs PLC: -1,0 [-2,0; -0,00]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja komputerowa	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IVRS)	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe zbalansowane pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (<i>double-dummy</i>)	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 iniekcję i posiadali wynik wyjściowy MAS i po 4 tyg.)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane dostępne dla wszystkich pacjentów	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Do oceny nasilenia spastyczności użyto standardowej skali MAS; w obydwu grupach pomiar odbywał się w ten sam sposób	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepią	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Analiza zgodna z założeniami opisanymi w rozdziale dotyczącym analizy statystycznej	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analiza zgodna z założeniami – skala MAS, po 4 tyg.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

a) Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji, pierwszorzędowa analiza statystyczna została przeprowadzona dla porównania BTX-A 1500 U vs PLC.

Tabela 36.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Gracies 2017

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	Referencja: <input style="width: 80%;" type="text" value="Gracies 2017"/>
Projekt badania	<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	Interwencja: <input style="width: 150px;" type="text" value="BTX-A"/> Komparator: <input style="width: 100px;" type="text" value="PLC"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input style="width: 80%;" type="text" value="Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmniejszenie nasilenia spastyczności w skali MAS po 4 tyg."/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input style="width: 80%;" type="text" value="Zmiana średniej względem wartości wyjściowej: PLC: -0,6; BTX-A 1000 U -0,8; BTX-A 1500 U: -0,7"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem metody blokowej (1:1:1)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IVRS)	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe zbalansowane pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (<i>double-dummy</i>)	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 iniekcję i posiadali wynik wyjściowy MAS i po 4 tyg.)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane dostępne dla wszystkich pacjentów	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Do oceny nasilenia spastyczności użyto standardowej skali MAS; w obydwu grupach pomiar odbywał się w ten sam sposób	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepiena.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Analiza zgodna z założeniami opisanymi w rozdziale dotyczącym analizy statystycznej	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analiza zgodna z założeniami – skala MAS po 4 tyg.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

a) Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji, pierwszorzędowa analiza statystyczna została przeprowadzona dla porównania BTX-A 1500 U vs PLC.

Tabela 37.

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Hyman 2000

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Hyman 2000
Projekt badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Biernie odwodzenie biodra w stopniach: MD = 7,40 [-8,06; 22,86], p = NS
 Maksymalna odległość między kolanami w cm: MD = 7,10 [-0,70; 14,90], p = 0,02

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Brak danych odnośnie rodzaju zastosowanej randomizacji i ukrycia kodu	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	alokacji.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy BTX-A a PLC, w szczególności w zakresie oceny bólu w górnej części kończyny dolnej oraz stosowania doustnych leków przeciwspastycznych i przeciwbólowych	PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano PLC identyczne z interwencją	<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza zgodna z intencją leczenia ITT / zmodyfikowana ITT (ITT)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania mniejsza niż 5%; przed 4 tygodniem badanie opuścił 1 pacjent z grupy PLC.	<u>I</u>
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		<u>N</u>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	W obydwu grupach biernie odwodzenie biodra oceniano za pomocą goniometru w pozycji leżącej. Maksymalną odległość między kolanami mierzono w trakcie biernego odwodzenia.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepią	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak dostępu do protokołu badania oraz szczegółów planowanej analizy statystycznej	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu pomiar odbywał się w 2., 4., 8. i 12. tyg. badania, podczas gdy opisano wyniki tylko dla 4. tyg.	PT
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Zgodnie z informacjami zawartymi w metodyce badania w 4 tyg. ocenie podlegała zmiana względem wartości wyjściowej, natomiast opisywano wartości końcowe w 4 tyg.	PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

a) Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji, pierwszorzędowa analiza statystyczna została przeprowadzona dla porównania BTX-A 1500 U (+BSC) vs PLC (+BSC).

Tabela 38.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Gusev 2008

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	Referencja: <input style="width: 80%;" type="text" value="Gusev 2008"/>
Projekt badania	<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	Interwencja: <input style="width: 150px;" type="text" value="BTX-A (+BSC)"/> Komparator: <input style="width: 100px;" type="text" value="PLC (+BSC)"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input style="width: 80%;" type="text" value="Pierwszorzędowy punkt końcowy: poprawa kluczowej dla pacjenta czynności o ≥1 punkt w 4. tyg."/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input style="width: 80%;" type="text" value="OR [95% C] = 1,15 [0,49; 2,74]"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja komputerowa z wykorzystaniem oprogramowania Prism	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja utajniona prawidłowo, kody alokacji w zabezpieczonych kopertach	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Odnotowano pewne numeryczne różnice w odniesieniu wyjściowego odsetka pacjentów stosujących doustne leczenie przeciwspastyczne przy czym najpewniej ma ona charakter losowy.	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Stosowano PLC identyczne z interwencją.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania mniejsza niż 5%; badanie opuścił 1 pacjent z grupy BTX-A. Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono w oparciu o przygotowaną skalę (0-8 pkt), która była identyczna dla wnioskowanej interwencji i komparatora.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepiena.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak dostępu do protokołu badania oraz szczegółów planowanej analizy statystycznej	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak możliwości innego przedstawienia wyników z uwagi na jego definicję i rodzaj (punkt dychotomiczny); w badaniu zaprezentowano wyniki we wszystkich analizowanych punktach czasowych (4, 8, 12 tydz.).	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 39.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu Jacobson 2021

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	Referencja <input style="width: 80%;" type="text" value="Jacobson 2021"/>
Projekt badania	<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	Interwencja <input style="width: 150px;" type="text" value="BTX-A"/> Komparator: <input style="width: 100px;" type="text" value="PLC"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 2 punkty wg kwestionariusza NRS po 6 tyg.)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	RR = 0,80 [0,33; 1,92]; RD = -0,13 [-0,61; 0,36]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja komputerowa, metoda blokowa o zmiennej wielkości bloku	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Lista randomizacji dostępna jedynie dla pielęgniarki przygotowującej roztwory do wstrzykiwań i nie biorącej udziału w opiece nad pacjentem i zbieraniem danych	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe zbalansowane pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, zastosowano PLC identyczne z interwencją	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza zgodna z intencją leczenia ITT / zmodyfikowana ITT (mITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Brak utraty z badania	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ból oceniany w oparciu o skalę numeryczną	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	W obydwu grupach zastosowano tę samą skalę	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Brak dostępu do protokołu badania oraz szczegółów planowanej analizy statystycznej	<u>BI</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Potencjalnie możliwe wykorzystanie różnych skal i analiz danych, przy czym brak jest wystarczających informacji czy do tego doszło	<u>BI</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>BI</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

A.5. Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych wg NICE

Tabela 40.
Ocena wiarygodności badania nRCT wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Finsterer 1997	De Niet 2015
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	0	0
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	1
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	1
SUMA		5/8	6/8

A.6. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych wg NICE

Tabela 41.
Ocena wiarygodności badania RWD wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Hecht 2008	Pauri 2000	Sconfienza 2008	Servelhere 2018	Watanabe 1998
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0	0	1	0
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0	1	1	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	0	0	0	0
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	1	0	0	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	0	1	1	1	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	1	0	0	1
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	0	1	0
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0	0	1	1
SUMA		2	5	2	5	4

Aneks B. Dodatkowe dane do analizy klinicznej

B.1. Dodatkowe dane do analizy skuteczności

Tabela 42.

Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem spastyczności w skali MAS w populacji mieszanej pod względem etiologii spastyczności

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Kończyna	OB [tyg.]	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
					n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]			
BTX-A 500 U											
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt ^b	Gracies 2015	Ogólna (udar, TBI)	Góna		1	42/80 (53)	12/79 (15)	3,46 [1,97; 6,06]	NNT = 3 [2; 5]	<0,0001	
					4	59/80 (74)	18/79 (23)	3,24 [2,11; 4,96]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001	
					12	34/80 (43)	11/79 (14)	3,05 [1,67; 5,59]	NNT = 4 [3; 7]	<0,00001	
					16	15/80 (19)	3/79 (4)	4,94 [1,49; 16,39]	NNT = 7 [5; 19]	bd	
					20	8/80 (10)	0/79 (0)	16,79 [0,99; 286,05]	NNT = 10 [6; 33]	bd	
BTX-A 1000 U											
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt ^c	Gracies 2015	Ogólna (udar, TBI)	Góna		1	53/79 (67)	12/79 (15)	4,42 [2,56; 7,61]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001	
					4	62/79 (79)	18/79 (23)	3,44 [2,26; 5,25]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001	
					12	38/79 (48)	11/79 (14)	3,45 [1,91; 6,26]	NNT = 3 [3; 5]	<0,0001	
					16	21/79 (27)	3/79 (4)	7,00 [2,18; 22,53]	NNT = 5 [3; 9]	bd	
					20	8/79 (10)	0/79 (0)	17,00 [0,998; 289,60]	NNT = 10 [6; 32]	bd	
BTX-A 500-1000 U											
Zmniejszenie spastyczności w skali MAS o ≥ 1 punkt ^c	Gracies 2015	Ogólna (udar, TBI)	Góna		1	95/159 (60)	12/79 (15)	3,93 [2,30; 6,73]	NNT = 3 [2; 3]	bd	
					4	121/159 (76)	18/79 (23)	3,34 [2,21; 5,06]	NNT = 2 [2; 3]	bd	
					12	72/159 (45)	11/79 (14)	3,25 [1,83; 5,78]	NNT = 4 [3; 5]	bd	
					16	36/159 (23)	3/79 (4)	5,96 [1,89; 18,76]	NNT = 6 [4; 10]	bd	
					20	16/159 (10)	0/79 (0)	16,50 [1,003; 271,52]	NNT = 10 [7; 20]	bd	

a)Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 43.

Ciągłe punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym i spastycznością dla porównania BTX-A+BSC względem PLC+BSC

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	Populacja	Kończy-na	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a	p ^c
					N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
BTX-A 500 U												
	Gracies 2015	4	TBI	Góna	8	bd	9	bd	-0,6 [-1,2; -0,05]^{ab}	bd	0,211	

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	Populacja	Kończy-na	BTX-A+BSC		PLC+BSC		BTX-A+BSC vs PLC+BSC	p ^a	p ^c
					N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Zmiana spastyczności w skali MAS [pkt]			Udar		72	bd	70	bd	-1,0 [-1,3; -0,7] ^a	bd	
			Ogólna (udar, TBI)		80	-1,2 (1,0)	79	-0,3 (0,6)	-0,9 [-1,2; -0,6] ^a	<0,0001	-
BTX-A 1000 U											
Zmiana spastyczności w skali MAS [pkt]	Gracis 2015	4	TBI	Górna	6	bd	9	bd	-1,0 [-2,0; 0,0] ^a	bd	0,851
			Udar		73	bd	70	bd	-1,1 [-1,4; -0,8] ^a	bd	
			Ogólna (udar, TBI)		79	-1,4 (1,1)	79	-0,3 (0,6)	-1,1 [-1,4; -0,8] ^a	<0,0001	
	Gracis 2017	4	TBI	Dolna	16	-0,8 (bd)	22	-0,6 (bd)	-0,2 [bd]	bd	-
			Udar		109	-0,5 (bd)	106	-0,5 (bd)	0 [bd]	bd	-
			Ogólna (udar, TBI)		125	-0,6 [-0,8; -0,5] [*]	128	-0,5 [-0,7; -0,4] [*]	-0,1 [-0,31; 0,11] ^a	0,2859	
Odpowiedź na leczenie w skali PGA [pkt]	Gracis 2017	4	TBI	Dolna	16	1,2 (bd)	22	0,6 (bd)	0,6 [bd]	bd	-
			Udar		108	0,9 (bd)	106	0,7 (bd)	0,2 [bd]	bd	-
			Ogólna (udar, TBI)		125	0,9 [0,7; 1,1]	128	0,7 [0,5; 0,9] [*]	0,2 [-0,08; 0,48]	0,0640	
BTX-A 1500 U											
Zmiana spastyczności w skali MAS [pkt]	Gracis 2017	4	TBI	Dolna	12	-0,7 (bd)	22	-0,6 (bd)	-0,1 [bd]	bd	-
			Udar		116	-0,7 (bd)	106	-0,5 (bd)	-0,2 [bd]	bd	-
			Ogólna (udar, TBI)		128	-0,8 [-0,9; -0,7] [*]	128	-0,5 [-0,7; -0,4] [*]	-0,3 [-0,48; -0,12]	0,0091	-
Odpowiedź na leczenie w skali PGA [pkt]	Gracis 2017	4	TBI	Dolna	11	0,7 (bd)	22	0,6 (bd)	0,1 [bd]	bd	-
			Udar		114	0,9 (bd)	106	0,7 (bd)	0,2 [bd]	bd	-
			Ogólna (udar, TBI)		128	0,9 [0,7; 1,1]	128	0,7 [0,5; 0,9] [*]	0,2 [-0,08; 0,48]	0,0665	

*Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, *least square mean*) [95% CI]

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Wartości odczytane z wykresu.

b) Wartości p dla testu interakcji.

c) Wyniki meta-analiz, I2 =0% dla wszystkich meta-analiz.

B.2. Dodatkowe dane do analizy bezpieczeństwa

Tabela 44.

Dodatkowe dane do analizy bezpieczeństwa pochodzące z badania Hyman 2000

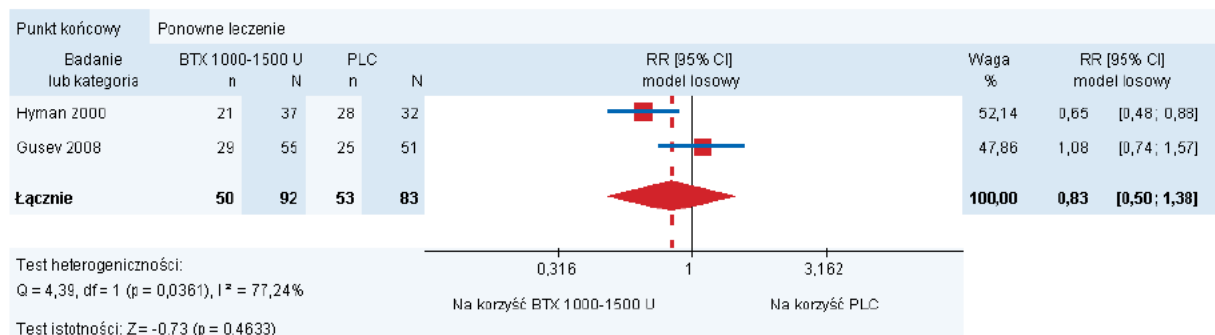
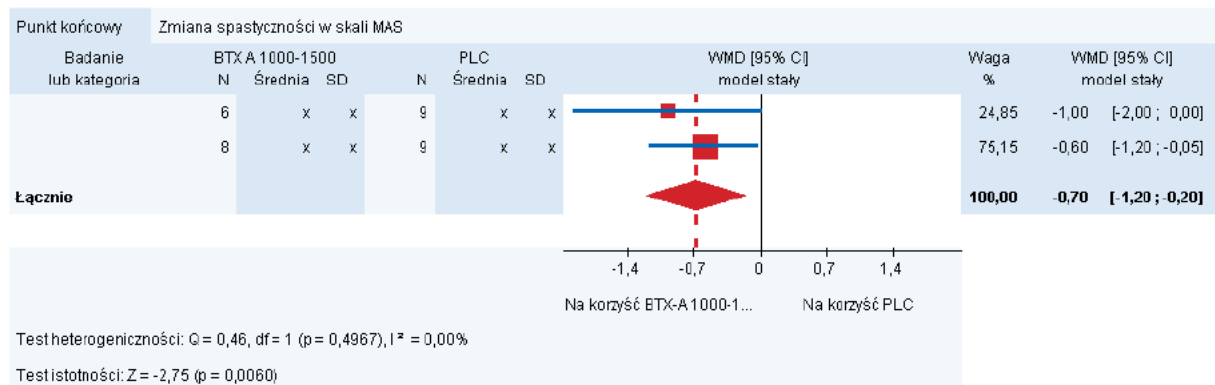
Punkt końcowy	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
BTX-A 500 U						
SAE (ogółem)	12	0/21 (0)	4/16 (25)	0,09 [0,005; 1,49]	NNT = 4 [3; 33]	bd
Hipertonia	12	3/21 (14)	4/16 (25)	0,57 [0,15; 2,20]	-0,11 [-0,37; 0,15]	bd
Oslabienie mięśni	12	2/21 (10)	1/16 (6)	1,52 [0,15; 15,36]	0,03 [-0,14; 0,21]	bd
Zmęczenie	12	0/21 (0)	2/16 (13)	0,15 [0,01; 3,01]	-0,13 [-0,30; 0,05]	bd
Infekcje układu moczowego	12	0/21 (0)	3/16 (19)	0,11 [0,01; 2,00]	-0,19 [-0,39; 0,01]	bd
Ból głowy	12	0/21 (0)	2/16 (13)	0,15 [0,01; 3,01]	-0,13 [-0,30; 0,05]	bd

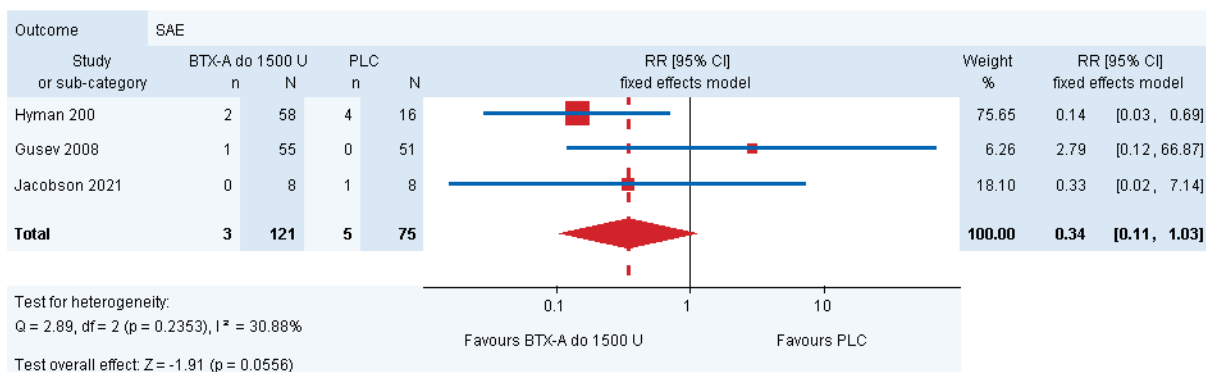
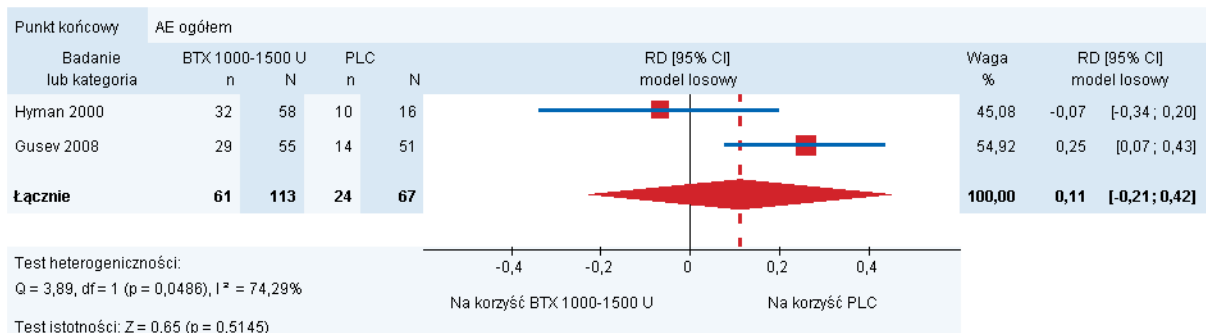
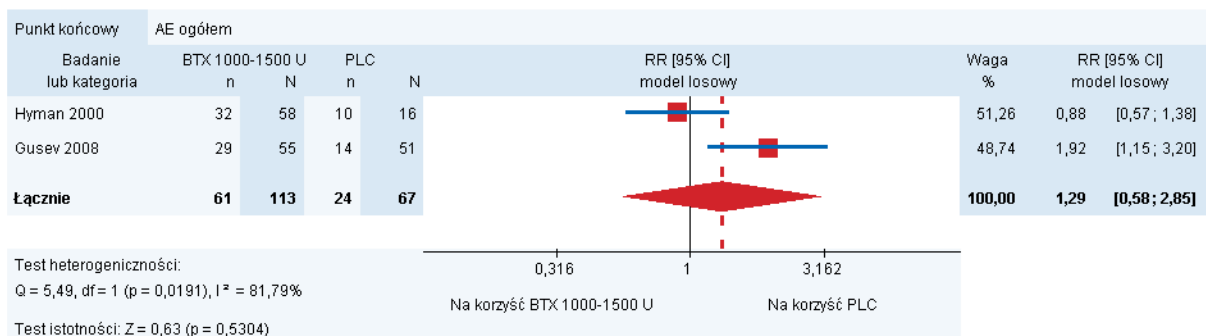
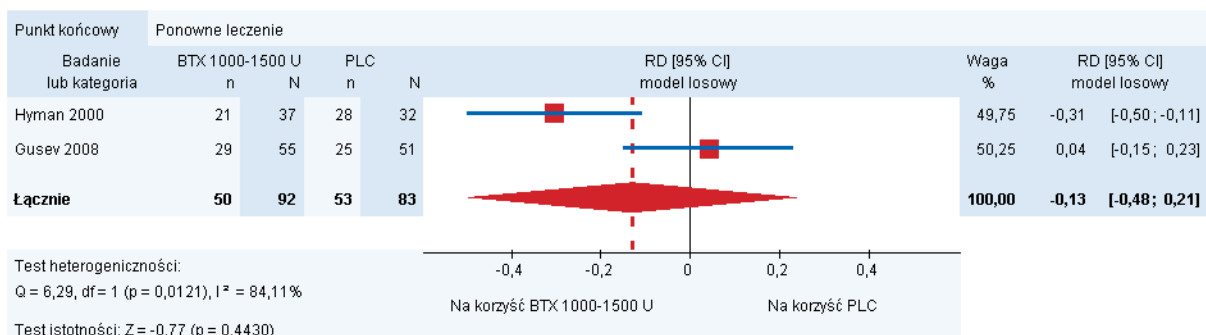
Punkt końcowy	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Częste oddawanie moczu	12	2/21 (10)	2/16 (13)	0,76 [0,12; 4,84]	-0,03 [-0,23; 0,18]	bd
Ból pleców	12	2/21 (10)	0/16 (0)	3,86 [0,20; 75,28]	0,10 [-0,06; 0,25]	bd
Biegunka	12	3/21 (14)	0/16 (0)	5,41 [0,30; 97,80]	0,14 [-0,03; 0,32]	bd
Bóle stawów	12	1/21 (5)	1/16 (6)	0,76 [0,05; 11,27]	-0,01 [-0,16; 0,13]	bd
Nieprawidłowy chód	12	0/21 (0)	1/16 (6)	0,26 [0,01; 5,94]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd
Obrzęk	12	0/21 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Zaparcie	12	0/21 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Infekcja	12	0/21 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Objawy grypopodobne	12	1/21 (5)	0/16 (0)	2,32 [0,10; 53,42]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd
Nudności	12	0/21 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Choroby skóry	12	1/21 (5)	0/16 (0)	2,32 [0,10; 53,42]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd
Ból brzucha	12	0/21 (0)	1/16 (6)	0,26 [0,01; 5,94]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd
Gorączka	12	0/21 (0)	1/16 (6)	0,26 [0,01; 5,94]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd
Infekcja g. dróg oddechowych	12	0/21 (0)	1/16 (6)	0,26 [0,01; 5,94]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd
BTX-A 1000 U						
SAE (ogółem)	12	1/20 (5)	4/16 (25)	0,20 [0,02; 1,62]	-0,20 [-0,43; 0,03]	bd
Hipertonía	12	4/20 (20)	4/16 (25)	0,80 [0,24; 2,71]	-0,05 [-0,33; 0,23]	bd
Oslabienie mięśni	12	0/20 (0)	1/16 (6)	0,27 [0,01; 6,21]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd
Zmęczenie	12	1/20 (5)	2/16 (13)	0,40 [0,04; 4,02]	-0,08 [-0,26; 0,11]	bd
Infekcje układu moczowego	12	0/20 (0)	3/16 (19)	0,12 [0,01; 2,09]	-0,19 [-0,39; 0,02]	bd
Ból głowy	12	1/20 (5)	2/16 (13)	0,40 [0,04; 4,02]	-0,08 [-0,26; 0,11]	bd
Częste oddawanie moczu	12	0/20 (0)	2/16 (13)	0,16 [0,01; 3,15]	-0,13 [-0,31; 0,06]	bd
Ból pleców	12	0/20 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Biegunka	12	0/20 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Bóle stawów	12	1/20 (5)	1/16 (6)	0,80 [0,05; 11,82]	-0,01 [-0,16; 0,14]	bd
Nieprawidłowy chód	12	1/20 (5)	1/16 (6)	0,80 [0,05; 11,82]	-0,01 [-0,16; 0,14]	bd
Obrzęk	12	1/20 (5)	0/16 (0)	2,43 [0,11; 55,89]	0,05 [-0,09; 0,19]	bd
Zaparcie	12	0/20(0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Infekcja	12	1/20 (5)	0/16 (0)	2,43 [0,11; 55,89]	0,05 [-0,09; 0,19]	bd
Objawy grypopodobne	12	0/20 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Nudności	12	0/20 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Choroby skóry	12	1/20 (5)	0/16 (0)	2,43 [0,11; 55,89]	0,05 [-0,09; 0,19]	bd
Ból brzucha	12	0/20 (0)	1/16 (6)	0,27 [0,01; 6,21]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd
Gorączka	12	0/20 (0)	1/16 (6)	0,27 [0,01; 6,21]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd
Infekcja g. dróg oddechowych	12	0/20 (0)	1/16 (6)	0,27 [0,01; 6,21]	-0,06 [-0,21; 0,09]	bd
BTX-A 1500 U						
SAE (ogółem)	12	1/17 (6)	4/16 (25)	0,24 [0,03; 1,89]	-0,19 [-0,43; 0,05]	bd
Hipertonía	12	6/17 (35)	4/16 (25)	1,41 [0,49; 4,10]	0,10 [-0,21; 0,41]	bd
Oslabienie mięśni	12	6/17 (35)	1/16 (6)	5,65 [0,76; 41,89]	NNH = 3 [1;29]	bd
Zmęczenie	12	3/17 (18)	2/16 (13)	1,41 [0,27; 7,38]	0,05 [-0,19; 0,29]	bd
Infekcje układu moczowego	12	3/17 (18)	3/16 (19)	0,94 [0,22; 4,00]	-0,01 [-0,27; 0,25]	bd
Ból głowy	12	2/17 (12)	2/16 (13)	0,94 [0,15; 5,91]	-0,01 [-0,23; 0,22]	bd
Częste oddawanie moczu	12	1/17 (6)	2/16 (13)	0,47 [0,05; 4,70]	-0,07 [-0,26; 0,13]	bd

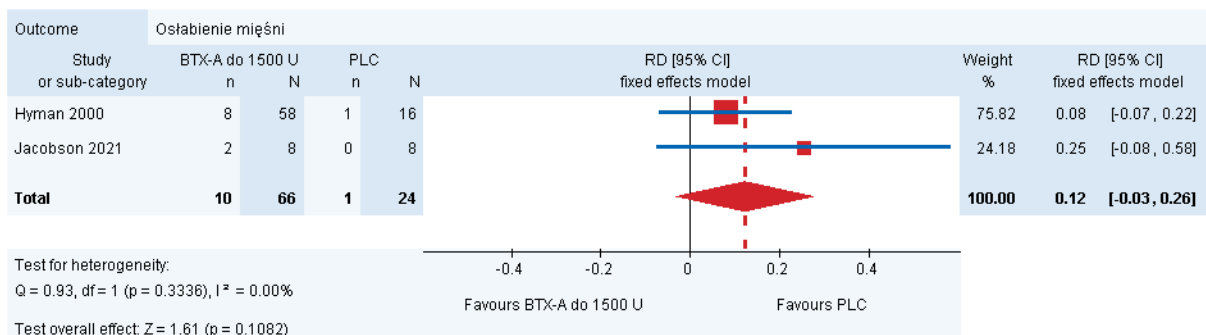
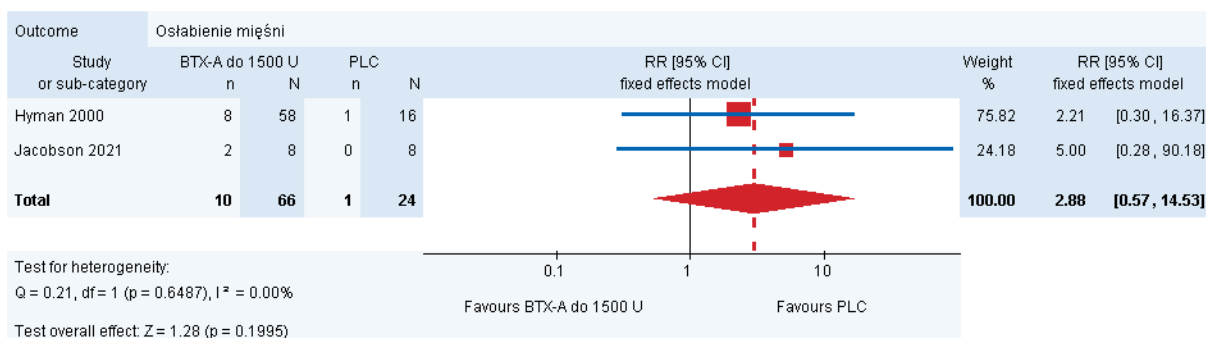
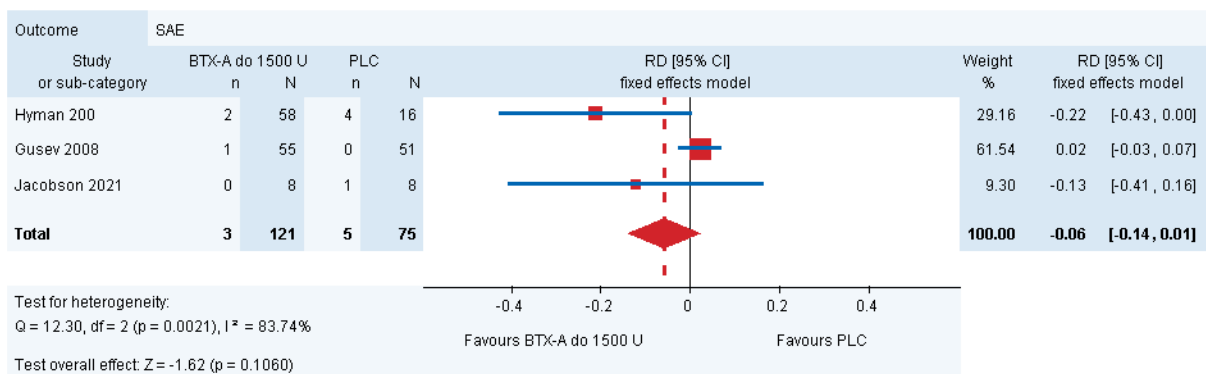
Punkt końcowy	OB [tyg.]	BTX-A+BSC	PLC+BSC	BTX-A+BSC vs PLC+BSC		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Ból pleców	12	1/17 (6)	0/16 (0)	2,83 [0,12; 64,89]	0,06 [-0,09; 0,21]	bd
Biegunka	12	0/17 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Bóle stawów	12	0/17 (0)	1/16 (6)	0,31 [0,01; 7,21]	-0,06 [-0,22; 0,09]	bd
Nieprawidłowy chód	12	1/17 (6)	1/16 (6)	0,94 [0,06; 13,82]	-0,004 [-0,17; 0,16]	bd
Obrzęk	12	1/17 (6)	0/16 (0)	2,83 [0,12; 64,89]	0,06 [-0,09; 0,21]	bd
Zaparcie	12	2/17 (12)	0/16 (0)	4,72 [0,24; 91,41]	0,12 [-0,06; 0,30]	bd
Infekcja	12	1/17 (6)	0/16 (0)	2,83 [0,12; 64,89]	0,06 [-0,09; 0,21]	bd
Objawy grypopodobne	12	1/17 (6)	0/16 (0)	2,83 [0,12; 64,89]	0,06 [-0,09; 0,21]	bd
Nudności	12	2/17 (12)	0/16 (0)	4,72 [0,24; 91,41]	0,12 [-0,06; 0,30]	bd
Choroby skóry	12	0/17 (0)	0/16 (0)	nd	nd	bd
Ból brzucha	12	1/17 (6)	1/16 (6)	0,94 [0,06; 13,82]	-0,004 [-0,17; 0,16]	bd
Gorączka	12	1/17 (6)	1/16 (6)	0,94 [0,06; 13,82]	-0,004 [-0,17; 0,16]	bd
Infekcja g. dróg oddechowych	12	1/17 (6)	1/16 (6)	0,94 [0,06; 13,82]	-0,004 [-0,17; 0,16]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

B.3. Wyniki meta-analiz







Aneks C. Definicje punktów końcowych

Tabela 45.
Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Punkty końcowe związane z napięciem mięśniowym		
Napięcie mięśniowe	Hyman 2000	Napięcie mięśniowe mierzone w trakcie biernego odwodzenia biodra i oceniane w pięciostopniowej skali, w której 0 – brak zwiększonego napięcia mięśniowego, 1 – zwiększone napięcie mięśniowe, łatwe odwodzenie biodra do 45° przez 1 osobę, 2 – odwodzenie biodra do 45° przez 1 osobę z niewielkim wysiłkiem, 3 – odwodzenie biodra do 45° przez 1 osobę z dużym wysiłkiem, natomiast 4 – brak możliwości odwodzenia biodra przez 1 osobę do 45°. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny – odsetek pacjentów z maksymalnym napięciem mięśniowym (4 pkt).
	Hyman 2000	Częstość skurczów oceniana w pięciostopniowej skali, w której 0 – oznacza brak skurczów, 1 – 1 lub mniej skurcz / dzień, 2 – 1–5 skurczów/dzień, 3 – 6–9 skurczów/dzień oraz 4 – ≥10 skurczów/dzień lub utrwalony przykurcz. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny – odsetek pacjentów z maksymalną częstością skurczów (4 pkt).
Napięcie mięśniowe w zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS)	Gracies 2015	Oceny napięcia mięśniowego dokonywano za pomocą sześciostopniowej, zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS). Dla względów praktycznych, wyniki MAS transformowano ze skali 0 do 4 na skalę 0 do 5 (1+ przekształcone na 2, 2 na 3, 3 na 4, a 4 na 5). W badaniach analizowano jako punkt ciągły.
	Gracies 2017	
	Hyman 2000	Oceniano jako sumę napięcia mięśniowego (0–4 punkty) i częstości skurczów (0–4 punkty) dla obydwu nóg (łączy wynik: 0–16 punktów). W badaniu analizowano jako punkt ciągły (mediana).
	Gusev 2008	Oceny napięcia mięśniowego dokonywano za pomocą sześciostopniowej, zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS), w której 0 – oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego, 1 – nieznacznie zwiększone napięcie mięśniowe, objawiające się złapaniem i uwolnieniem lub minimalnym oporem dla końcowego zakresu ruchu w trakcie odwodzenia kończyny dolnej, 1+ – nieznacznie zwiększone napięcie mięśniowe, objawiające się złapaniem i uwolnieniem i następującym minimalnym zwiększeniem oporu w drugiej połowie ruchu w stawie, 2 – znaczące zwiększenie napięcia mięśniowego przez większość zakresu ruchu przy zachowanej możliwości łatwego odwodzenia, 3 – zwiększone napięcie mięśniowe z trudnościami w biernym ruchu, 4 – kończyny objęte spastycznością sztywne w zgięciu i wyproście. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny – odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem spastyczności) o co najmniej 1 punkt.
	Finsterer 1997	Oceny napięcia mięśniowego dokonywano za pomocą pięciostopniowej, zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS), w której 1 – oznacza sztywność mięśni bez możliwości biernego ruchu, 2 – znaczące napięcie mięśniowe z trudnościami w biernym ruchu, 3 – zwiększone napięcie mięśniowe z możliwością biernego ruchu, 4 – nieznacznie zwiększone napięcie mięśniowe, 5 – normalne napięcie mięśniowe. W AK analizowano jako punkt dychotomiczny – jako odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem napięcia mięśniowego) o co najmniej 1 punkt.
	Jacobson 2021	Ocena MAS wg skali Bohannona i Smitha. W badaniu analizowano jako odsetek grup mięśniowych ze zmniejszeniem MAS o co najmniej 1 lub 2 punkty oraz jako medianę zmiany napięcia mięśniowego dla analizowanych grup mięśniowych.
De Niet 2015	Oceny napięcia mięśniowego dokonywano za pomocą sześciostopniowej, zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS), w której 0 – oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego; 1 – nieznaczny wzrost napięcia mięśniowego, objawiający się złapaniem i zwolnieniem lub minimalnym oporem na końcu zakresu ruchu, 2 – wzrost napięcia mięśniowego, objawiający się oporem przez <50% zakresu ruchu, 3 – wyraźny wzrost napięcia mięśniowego przez >50% zakresu ruchu, 4 – silny wzrost napięcia mięśniowego w całym zakresie ruchu (utrudniony ruch bierny), 5 – segment ciała sztywny w zgięciu lub wyprostowaniu (przykurcz). Napięcie mięśniowe łydki badano zarówno przy zgięciu kolana (m. płaszczkowaty) oraz wyprostowywaniu (m. brzuchaty łydki). W badaniu analizowano jako punkt ciągły (mediana).	
Hecht 2008	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt ciągły i dychotomiczny (odsetek pacjentów z poprawą).	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Pauri 2000	Napięcie mięśniowe oceniano na podstawie zmodyfikowanej skali Ashwortha, w gdzie 0 – oznacza brak zwiększonego napięcia mięśniowego, 1 – nieznacznie zwiększone napięcie, złapanie lub minimalny opór na końcu biernego zakresu ruchu, 1+ - nieznaczny wzrost napięcia, złapanie i opór podczas biernego ruchu, 2 – zwiększone napięcie mięśniowe z zachowaną możliwością ruchu, 3 – utrudniony ruch ze zwiększonym napięciem mięśniowym, 4 – sztywność kończyn. W badaniu analizowano jako punkt ciągły i dychotomiczny (odsetek pacjentów z poprawą).
	Servelhere 2018	Brak szczegółowych definicji. Ocena dotyczyła mięśni m. trójgłowego łydki i m. przywodzicieli kończyny dolnej. W obliczeniach wyn k 1+ traktowano jako 1,5. W badaniu analizowano jako punkt ciągły.
Napięcie mięśniowe w skali VAS	Sconfienza 2008	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt ciągły.
Czynność mięśni w badaniu EMG (TAAC)	Finsterner 1997	Oceny czynności mięśni dokonywano w badaniu elektromiograficznym na podstawie analizy skręt/amplituda (TAAC) za pomocą pięciostopniowej skali, w której 1 – TAAC >300, 2 – TAAC = 250-300, 3 – TAAC = 200–250, 4 – TAAC = 150–200; 5 – TAAC <150 (norma). W AK analizowano jako punkt dychotomiczny – jako odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem TAAC) o co najmniej 1 punkt.
Ogólna ocena kliniczna	Hyman 2000	Ogólna ocena kliniczna (<i>clinical global rating</i>) dokonywana była przez badacza, który oceniał objawy spastyczności w czterostopniowej skali (brak objawów, łagodne objawy, umiarkowane objawy, ciężkie objawy). W badaniu analizowano jako punkt ciągły (przy czym nie jest jasne jakie wartości numeryczne przypisano kolejnym stopniom).
Zmniejszenie skurczów/sztywności mięśni	De Niet 2015	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
Skurcze	Sconfienza 2008	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
Punkty końcowe związane z siłą mięśni		
Siła mięśni w skali MRC	De Niet 2015	Siłę mięśni łydki oceniano w sześciostopniowej skali MRC (<i>Medical Research Council scale</i>), w której 0 – oznacza brak ruchu, 1 – w mięśniu widoczny lub wyczuwalny jest tylko śladowy ruch lub obserwuje się drgania, 2 – mięsień może poruszać się tylko po usunięciu oporu grawitacji, 3 – siła mięśni jest taka, że staw może poruszać się wbrew grawitacji tylko przy całkowitym usunięciu oporu badającego, 4 – siła mięśni jest zmniejszona, ale ruch jest możliwy wbrew oporowi (np. możliwość stania na piętach podczas testu dla m. piszczelowego przedniego oraz stania na palcach dla m. łydki), 5 – mięsień kurczy się normalnie wbrew pełnemu oporowi; dla ocen 4 i 5 wsparcie równowagi było dozwolone. W badaniu oceniano jako punkt ciągły.
	Servelhere 2018	Siła mięśni oceniana w skali MRC (<i>Medical Research Council scale</i>) i dotyczyła ona mięśni przywodzicieli kończyny dolnej oraz zginaczy grzbietowych kostki. W badaniu analizowano jako punkt ciągły.
Siła mięśni QMA	De Niet 2015	Do oceny maksymalnej wolicjonalnej izometrycznej siły mięśni mierzono za pomocą systemu stałego pomiaru miometrycznego (Aeveril Medical LLC, Gainesville, GA, USA). Celem wykonania pomiaru, pacjenci zajmowali ustaloną pozycję leżącą na ławce z wyprostowanymi kolanami i stawami skokowymi w pozycji neutralnej. W tej pozycji pacjenci mieli jak najmocniej zgąć staw skokowy w stosunku do liny przymocowanej do przedstopia i połączonej z przetwornikiem siły. Test powtarzano trzykrotnie dla lewej i prawej kostki, zapewniając odpowiedni czas odpoczynku pomiędzy testami. Jako wyn k QMA uwzględniano największą siłę z 3 prób dla każdej strony ciała. W badaniu oceniano jako punkt ciągły.
Punkty końcowe związane ze sprawnością motoryczną i równowagą		
Równowaga w skali BBS	De Niet 2015	Równowagę czynnościową oceniano na podstawie skali BBG (<i>Berg Balance Scale</i>). Zakres uzyskanych wyników w tej skali wynosi 0–56. W badaniu oceniano jako punkt ciągły.
Selektywność ruchowa w skali FMA	De Niet 2015	Selektywność ruchowa każdej z kończyn dolnych oceniano na podstawie testu FMA (<i>Fugl Mayer Assessment</i>) i wyrażano jako odsetek maksymalnego wyniku, który można uzyskać (zakres: 0–34). W badaniu oceniano jako punkt ciągły.
Komfortowa szybkość chodu	De Niet 2015	Komfortową szybkość chodu oceniano boso na podstawie testu 10-metrowego marszu (10MWT, <i>10-m walking test</i>). W badaniu oceniano jako punkt ciągły. Za istotną klinicznie zmianę przyjmowano zwiększenie szybkości o $\geq 0,07$ m/s.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Maksymalna szybkość chodu	De Niet 2015	Maksymalną szybkość chodu oceniano boso na podstawie testu 10-metrowego marszu (10MWT, <i>10-m walking test</i>). W ramach testu pacjenci byli proszeni o jak najszybsze przejście wyznaczonego dystansu bez zwiększania ryzyka upadku. W badaniu oceniano jako punkt ciągły.
Sprawność motoryczna TUG	De Niet 2015	Test „wstań i idź” (TUG, <i>Timed-Up and Go</i>) przeprowadzano w butach, ale bez urządzeń wspomagających chód. W badaniu oceniano jako punkt ciągły.
Równowaga i mobilność ABC	De Niet 2015	Subiektywną równowagę i mobilność w ocenie pacjenta przeprowadzano na podstawie skróconego kwestionariusza ABC (<i>Activities-specific Balance Confidence Scale</i>). W badaniu oceniano jako punkt ciągły.
Ocena równowagi	De Niet 2015	Zaburzenia równowagi oceniano na podstawie dynamicznej posturografii, w ramach której analizowano zmiany postawy w odpowiedzi na zmianę położenia platformy. W celu wykonania pomiaru pacjenci stawali boso na ruchomej platformie o wymiarach 1,2 x 1,8 m (BAAT Medical Products BV, Hangelø, Holandia) z otwartymi oczami, wyprostowanymi kolanami i stopami na szerokość barków i byli oni przypięci sze kami bezpieczeństwa. Obroty platformy powodowały zgięcie grzbietowe (TUP – <i>toes-up perturbation</i>) lub zgięcie podeszwowe (TDP – <i>toes-down perturbation</i>) w stawach skokowych. Platforma obracała się z maksymalną prędkością kątową 51°/s od pozycji poziomej do pochyleń 3, 5, 7 lub 9°. Ponadto translacje platformy (przyspieszenia 0,25, 0,5, 0,75, 1 m/s ²) zastosowano w kierunku wstecznym (FP – <i>forward perturbation</i>) lub do przodu (BP – <i>backward perturbation</i>). Każdy rodzaj perturbacji powtarzano 4 razy na każdym poziomie intensywności, łącznie przeprowadzając 64 pomiary. Próbę klasyfikowano jako udaną, gdy uczestnik był w stanie wytrzymać perturbację bez robienia kroku, chwytania się wsparcia i zginania kolan. Brak wykonania próby o największej intensywności, ze względu na zmęczenie lub strach przed upadkiem klasyfikowano jako niepowodzenie. Ogólna ocena równowagi określała odsetek pomyślnie przeprowadzonych prób dla każdego typu perturbacji. W badaniu oceniano jako punkt ciągły.
Efektywność chodu	De Niet 2015	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
Potykanie się	De Niet 2015	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
Poprawa równowagi	De Niet 2015	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
Poprawa sprawności fizycznej	De Niet 2015	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
Poprawa postawy ciała	Sconfienza 2008	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
10MWT	Servelhere 2018	Test polegający na pomiarze szybkości chodu dla znormalizowanej odległości 10 m. Wynik wyrażony jest w s. W badaniu analizowano jako punkt ciągły.
Punkty końcowe związane z zakresem ruchu		
Aktywne odwodzenie biodra	Hyman 2000	Aktywne odwodzenie biodra mierzono za pomocą goniomierza (kątomierza) w pozycji leżącej i wyrażano w stopniach. Oba ramiona kątomierza umieszczano na linii pomiędzy kolcem biodrowym przednim górnym a rzepką. Następnie proszono pacjenta wykonanie ruchu odwodzenia nogi w największym możliwym zakresie. W badaniu analizowano punkt końcowy jako odsetek pacjentów z możliwością wykonania ruchu oraz odsetek pacjentów z poprawą ruchu względem wartości wyjściowej.
Bierne odwodzenie biodra	Hyman 2000	Bierne odwodzenie biodra mierzono za pomocą goniomierza (kątomierza) w pozycji leżącej i wyrażano w stopniach. Oba ramiona kątomierza umieszczano na linii pomiędzy kolcem biodrowym przednim górnym a rzepką. Następnie delikatnie i powoli wykonywano ruch odwodzenia nogi do momentu napotkania oporu lub w stopniu, który był jeszcze komfortowy dla pacjenta. W badaniu analizowano jako punkt ciągły (średnia).
Maksymalna odległość między kolanami	Hyman 2020	Mierzona w trakcie biernego odwodzenia biodra i wyrażona w centymetrach. W badaniu analizowano jako punkt ciągły (średnia).
	Gusev 2008	Mierzona za pomocą taśmy pomiarowej lub zacisków w trakcie aktywnego i biernego odwodzenia uda. Bierne odwodzenie wykonywano delikatnie i powoli do momentu napotkania oporu lub w stopniu, który był jeszcze komfortowy dla pacjenta, natomiast w przypadku aktywnego odwodzenia proszono pacjenta wykonanie ruchu odwodzenia nogi w największym możliwym zakresie. Aby zapewnić jednolitość pomiarów pomiary były wykonywane przez tę samą osobę na każdej z wizyt. W badaniu analizowano jako punkt ciągły (średnia).

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Zakres ruchu	Jacobson 2021	Zakres ruchu oceniano na podstawie badania z wykorzystaniem goniometru w pozycjach standardowych. W badaniu analizowano jako odsetek grup mięśniowych z poprawą zakresu ruchu o co najmniej 10 stopni.
Bierny zakres ruchu	Sconfienza 2008	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny (odsetek pacjentów z poprawą).
Punkty końcowe związane z bólem		
Ból	Finsterer 1997	Oceny bólu dokonywano w pięciostopniowej skali, w której 1 – oznacza stały, silny ból, 2 – silny ból z okresami ulgi, 3 – umiarkowany ból, 4 – lekki ból, 5 – brak bólu. W AK analizowano jako punkt dychotomiczny – jako odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem bólu) o co najmniej 1 punkt, odrębnie dla nogi lewej i nogi prawej.
	Hyman 2020	Ból oceniano w obrębie górnej części kończyny dolnej w czterostopniowej skali (brak bólu, łagodny ból, umiarkowany ból, ciężki ból). W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny – jako odsetek pacjentów z brakiem bólu.
	Gusev 2008	Ból oceniano w obrębie górnej części kończyny dolnej w czterostopniowej skali (brak bólu, łagodny ból, umiarkowany ból, ciężki ból). W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny – jako odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem bólu) o co najmniej 1 punkt.
	Jacobson 2021	Ocena bólu na podstawie skali numerycznej (NRS, <i>numerical rating scale</i>). W badaniu analizowano jako odsetek pacjentów z poprawą bólu o co najmniej 2 punkty oraz jako zmianę względem wartości wyjściowych.
Wpływ bólu	Jacobson 2021	Ocenę wpływu bólu prowadzono na podstawie kwestionariusza BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>) i dotyczyła ona wpływu bólu na ogólną aktywność, nastrój, możliwość chodzenia, pracę, relację z innymi ludźmi, sen oraz radość z życia. W badaniu analizowano odsetek pacjentów z poprawą wyniku kwestionariusza o co najmniej 1 punkt oraz zmiany względem wartości wyjściowych.
Zużycie leków przeciwbólowych	Jacobson 2021	Zużycie leków przeciwbólowych oceniano w ramach trzech kategorii: zmniejszyło się, zwiększyło się oraz nie uległo zmianie. Analizowano jako odsetek pacjentów ze zmianą.
Zmniejszenie bólu	Sconfienza 2008	Nie zdefiniowano. W badaniu oceniano jako punkt dychotomiczny.
Ból w skali BPI	Servelhere 2018	Do oceny bólu użyto kwestionariusza BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>). W badaniu oceniano jako punkt ciągły.
Punkty końcowe związane z funkcjonowaniem ogólnym pacjenta		
Codzienne funkcjonowanie pacjenta (ADL)	Finsterer 1997	Oceny codziennego funkcjonowania dokonywano w pięciostopniowej skali, w której 1 – oznacza całkowite unieruchomienie, 2 – ciężką niepełnosprawność, 3 – umiarkowaną niepełnosprawność, 4 – lekką niepełnosprawność, natomiast 5 – pełną funkcjonalność. W AK analizowano jako punkt dychotomiczny – jako odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem niepełnosprawności) o co najmniej 1 punkt.
Wykonywanie kluczowej dla pacjenta czynności	Gusev 2008	Ocena łatwości wykonywania przez wybranej przez pacjenta czynności, spośród 7 możliwych opcji: zakładanie dolnej części garderoby, komfort/stabilność w pozycji siedzącej, przemieszczanie się z łóżka na krzesło, mobilność na wózku inwalidzkim, cewnikowanie przez opiekuna, transport do toalety, utrzymywanie higieny intymnej, w zakresie której pacjent najbardziej chciałby osiągnąć poprawę. Łatwość wykonywania danej czynności oceniano w dziewięciostopniowej skali, w której 0 – oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności przez pacjenta; 1 – nieznaczne trudności w wykonywaniu czynności przez pacjenta, 2 – umiarkowane trudności w wykonywaniu czynności przez pacjenta, 3 – duże trudności w wykonywaniu czynności przez pacjenta, 4 – pacjent nie może wykonać czynności, opiekun wykonuje ją bez trudności, 5 – pacjent nie może wykonać czynności, opiekun ma nieznaczne trudności, 6 – pacjent nie może wykonać czynności, opiekun ma umiarkowane trudności, 7 – pacjent nie może wykonać czynności, opiekun ma duże trudności, 8 – nie dotyczy). W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny – odsetek pacjentów z poprawą czynności o co najmniej 1 punkt.
Utrzymywanie higieny intymnej	Gusev 2008	Ocena utrzymywania higieny intymnej oceniano w dziewięciostopniowej skali, w której 0 – oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności przez pacjenta; 1 – nieznaczne trudności w wykonywaniu czynności przez pacjenta, 2 – umiarkowane trudności w wykonywaniu czynności przez pacjenta, 3 – duże trudności w wykonywaniu czynności przez pacjenta, 4 – pacjent nie może wykonać czynności, opiekun wykonuje ją bez trudności, 5 – pacjent nie może wykonać czynności, opiekun ma nieznaczne trudności, 6 – pacjent nie może wykonać czynności, opiekun ma umiarkowane trudności, 7 – pacjent nie może wykonać czynności, opiekun ma duże trudności, 8 – nie dotyczy). W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny – odsetek pacjentów z poprawą czynności o co najmniej 1 punkt.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	
Ocena higieny	Hyman 2020	Oceny higieny intymnej dokonywano poprzez określenie łatwości mycia i/lub cewnikowania pacjenta za pomocą sześciostopniowej skali, w której 0 – oznaczało niezależność pacjenta, 1 – mycie i/lub cewnikowanie pacjenta przez 1 osobę wykonywane z łatwością, 2 – mycie i/lub cewnikowanie pacjenta przez 1 osobę wykonywane z wysiłkiem, 3 – mycie i/lub cewnikowanie pacjenta przez 1 osobę wykonywane z dużą trudnością; 4 – mycie i/lub cewnikowanie wykonywane z łatwością przez 2 osoby, 5 – mycie i/lub cewnikowanie pacjenta przez 2 osoby utrudnione. W badaniu analizowano jako punkt ciągły (mediana).	
Zmęczenie psychiczne	Jacobson 2021	Nasilenie zmęczenia (brak energii i/lub poczucie zmęczenia nie przywrócone przez odpoczynek) oceniano na podstawie kwestionariusza FSS (<i>Fatigue Severity Score</i>). W badaniu analizowano jako punkt ciągły (mediana).	
Lepszy odpoczynek w nocy	De Niet 2015	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.	
Zaprzestanie progresji niepełnosprawności	De Niet 2015	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.	
Poprawa jakości snu	Sconfienza 2008	Brak przerywania snu przez skurcze spastyczne. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.	
Ciężkość choroby wg kwestionariusza SPRS	Servelhere 2018	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt ciągły.	
Nasilenie senności w skali EPS	Servelhere 2018	Do oceny jakości snu użyto skali EPS (<i>Epworth Sleepiness Scale</i>). Za wartości świadczące o nadmiernej senności przyjmowano co najmniej 9 punktów. W badaniu analizowano jako punkt ciągły.	
Nasilenie depresji w skali BDI	Servelhere 2018	Do oceny nasilenia depresji użyto kwestionariusza BDI (<i>Beck Depression Inventory</i>). Za wartości świadczące o depresji przyjmowano ≥ 11 punktów. W badaniu analizowano jako punkt ciągły.	
Nasilenie zmęczenia w skali MFIS	Servelhere 2018	Do oceny nasilenia zmęczenia wykorzystano kwestionariusz MFIS (<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>). Za wynik świadczący o nadmiernym zmęczeniu uznawano ≥ 38 punktów. W badaniu analizowano jako punkt ciągły.	
Punkty końcowe związane z jakością życia			
Jakość życia	Jacobson 2021	Oceniana na podstawie kwestionariusza SF-36 (ver. 2) w ramach dwóch komponent – fizycznej (PCS, <i>physical component score</i>) i psychicznej (MCS, <i>mental component score</i>) oraz bólu (<i>bodily pain</i>). W badaniu analizowano jako średnią zmianę względem wartości wyjściowych.	
Poprawa jakości życia	Sconfienza 2008	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.	
Punkty końcowe związane z ogólną oceną skuteczności leczenia			
Ocena odpowiedzi na leczenie wg	badacza	Hyman 2020	Ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana była na zakończenie badania w 12 tyg. odrębnie przez badacza i przez pacjenta, za pomocą pięciostopniowej skali (odpowiedź doskonała, dobra, zadowalająca, niska, brak korzyści z leczenia). W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny – odsetek pacjentów z pozytywną odpowiedzią na leczenie, tj. odpowiedzią doskonałą, dobrą i zadowalającą.
	pacjenta	Hyman 2020	
Skala ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta	Jacobson 2021	Ocena na podstawie kwestionariusza PGIC (<i>Patient's Global Impression of Change</i>), dotycząca oceny wpływu zastosowanego leczenia na ogólny stan według pacjenta. W badaniu analizowano jako odsetek pacjentów deklarujących następujące stany: bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa, brak zmiany, minimalne pogorszenie, duże pogorszenie oraz bardzo duże pogorszenie.	
Satysfakcja z leczenia/chęć kontynuacji	De Niet 2015	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.	
Subiektywna poprawa	Hecht 2008	Subiektywna poprawa oceniana przez pacjenta w następującej skali: +++, ++, +, 0 oraz -. Za znaczącą subiektywną poprawę przyjmowano oznaczenia +++ i ++. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.	
Odpowiedź na leczenie	Sconfienza 2008	Nie zdefiniowano. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.	
Odpowiedź na leczenie w skali PGA [pkt]	Gracies 2017	Ocena skuteczności leczenia dokonywana przez innego badacza niż oceniającego MAS. Zakres odpowiedzi na leczenie mieścił się 9-stopniowej skali w zakresie od -4 (znaczące pogorszenie) do +4 (znacząca poprawa). W badaniu analizowano jako punkt ciągły.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Punkty końcowe związane z ponownym leczeniem i terapiami dodatkowymi		
Ponowne leczenie	Hyman 2020	Odsetek pacjentów, który poprosił o ponowne leczenie lub u którego doszło do podania kolejnej dawki. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
	Gusev 2008	
Czas do ponownego leczenia	Hyman 2000	Czas od podania pierwszej dawki terapii (tydz. 0) do podania kolejnej. W badaniu analizowano jako punkt ciągły (mediana).
Wdrożenie doustnego leczenia przeciwspastycznego	Gusev 2008	Odsetek pacjentów, który wdrożył nowe doustne leczenie przeciwspastyczne w trakcie trwania badania. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
Zaprzestanie doustnego leczenia przeciwspastycznego	Gusev 2008	Odsetek pacjentów, który zaprzęstała doustnego leczenia przeciwspastycznego w trakcie trwania badania. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.
Zaprzestanie fizjoterapii	Gusev 2008	Odsetek pacjentów, który zaprzęstała fizjoterapii w trakcie trwania badania. W badaniu analizowano jako punkt dychotomiczny.

Aneks B. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 46.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
1.	Lyons 2013	Inne	Przegląd wycofany	Botulinum toxin for adult spasticity after stroke or non-progressive brain lesion	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013
2.	Shakespeare 2000	Inne	Starsze wersje wykluczonego przeglądu Shakespeare 2003	Anti-spasticity agents for multiple sclerosis.	Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001332. doi: 10.1002/14651858.CD001332.
3.	Shakespeare 2001	Inne	Starsze wersje wykluczonego przeglądu Shakespeare 2003	Anti-spasticity agents for multiple sclerosis.	Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD001332. doi: 10.1002/14651858.CD001332.
4.	Poungvarin 1995	Interwencja	Brak informacji o rodzaju BTX-A	Treatment of various movement disorders with botulinum A toxin injection: an experience of 900 patients.	J Med Assoc Thai. 1995 Jun;78(6):281-8.
5.	Appasamy 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Treatment strategies for genu recurvatum in adult patients with hemiparesis: a case series.	PM R. 2015 Feb;7(2):105-12. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.10.015.
6.	Barden 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Measuring task performance after acquired brain injury: Construct and concurrent validity of 'Upper Limb Performance Analysis'.	Brain Inj. 2015 Sep;29(10):1223-1231. doi: 10.3109/02699052.2015.1028446.
7.	Barnes 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	An international survey of patients living with spasticity.	Disabil Rehabil. 2017 Jul;39(14):1428-1434. doi: 10.1080/09638288.2016.1198432.
8.	Biering-Sorensen 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Treatment diary for botulinum toxin spasticity treatment: a pilot study.	Int J Rehabil Res. 2017 Jun;40(2):175-184. doi: 10.1097/MRR.0000000000000221.
9.	Blitzer 1988	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Clinical and laboratory characteristics of focal laryngeal dystonia: study of 110 cases.	Laryngoscope. 1988 Jun;98(6 Pt 1):636-40. doi: 10.1288/00005537-198806000-00012.
10.	Chang 2009	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Effect of baseline spastic hemiparesis on recovery of upper-limb function following botulinum toxin type A injections and postinjection therapy.	Arch Phys Med Rehabil. 2009 Sep;90(9):1462-8. doi: 10.1016/j.apmr.2009.03.008.
11.	Choi 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Goals Set by Patients Using the ICF Model before Receiving Botulinum Injections and Their Relation to Spasticity Distribution.	Physiother Can. 2017;69(2):113-119. doi: 10.3138/ptc.2016-25.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
12.	Choudhry 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Goal Attainment: A Clinically Meaningful Measure of Success of Botulinum Toxin-A Treatment for Lower Limb Spasticity in Ambulatory Patients.	Arch Rehabil Res Clin Transl. 2021 Apr 23;3(2):100129. doi: 10.1016/j.arrct.2021.100129.
13.	Chua 2000	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic spastic foot drop--clinical and functional outcomes.	Singapore Med J. 2000 May;41(5):209-13.
14.	Flanigan 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Spasticity and pain in adults with cerebral palsy	Developmental Medicine and Child Neurology. 2020;62:379-385
15.	Francisco 2002	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques.	Am J Phys Med Rehabil. 2002 May;81(5):355-63. doi: 10.1097/00002060-200205000-00007.
16.	Hanlan 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Interdisciplinary spasticity management clinic outcomes using the Goal Attainment Scale: A retrospective chart review.	J Rehabil Med. 2017 May 16;49(5):423-430. doi: 10.2340/16501977-2228.
17.	Jankovic 2004	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Evidence-based review of patient-reported outcomes with botulinum toxin type A	Clinical Neuropharmacology. 2004;27:234-244
18.	Kassam 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Erratum: Physician Preferences for Botulinum Toxin Injections in Anticoagulated Patients with Spasticity (Canadian Journal of Neurological Sciences)	Canadian Journal of Neurological Sciences. 2016;43:584
19.	Kouyoumdjian 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Jitter evaluation in distant and adjacent muscles after botulinum neurotoxin type a injection in 78 cases	Toxins. 2020;12(9):549
20.	Latino 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Determinants of botulinum toxin discontinuation in multiple sclerosis: a retrospective study.	Neurol Sci. 2017 Oct;38(10):1841-1848. doi: 10.1007/s10072-017-3078-3.
21.	Moore 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Therapy influences goal attainment following botulinum neurotoxin injection for focal spasticity in adults with neurological conditions.	Brain Inj. 2018;32(7):948-956. doi: 10.1080/02699052.2018.1469044.
22.	Munin 2004	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Novel approach to the application of botulinum toxin to the flexor digitorum superficialis muscle in acquired brain injury.	Brain Inj. 2004 Apr;18(4):403-7. doi: 10.1080/02699050310001617334.
23.	Piccione 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Combined botulinum toxin type A and electrical stimulation in individuals with C5-C6 and C6-C7 tetraplegia: a pilot study	Spinal Cord Series and Cases. 2020;6:70 doi: 10.1038/s41394-020-0317-2
24.	Selimoglu 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Effect of botulinum toxin type-A in patients with focal spasticity.	North Clin Istanbul. 2015 Jan 24;1(3):153-157. doi: 10.14744/nci.2014.43531.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
25.	Williams 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	The use of botulinum toxin type A in the management of adult-onset focal spasticity: a survey of Australian allied health professionals.	Aust Occup Ther J. 2012 Aug;59(4):257-64. doi: 10.1111/j.1440-1630.2012.01027.x.
26.	Zurawski 2019	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej BTX-A	Interrater Reliability of the Modified Ashworth Scale with Standardized Movement Speeds: A Pilot Study.	Physiother Can. 2019 Fall;71(4):348-354. doi: 10.3138/ptc-2018-0086.
27.	Evers 2022	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Botulinum Toxin A Treatment in HIV Infected Patients-A Long-Term Observational Study.	J Clin Med. 2022 Apr 14;11(8):2197. doi: 10.3390/jcm11082197.
28.	van Tulder 2003	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (Dysport)	Muscle relaxants for non-specific lower-back pain	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003(2):CD004252.
29.	Fu 2018	Interwencja	Meta-analiza sieciowa uwzględniająca różne rodzaje BTX-A	A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis.	Clin Rehabil. 2018 Jun;32(6):713-721. doi: 10.1177/0269215517745348.
30.	Tan 2021	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Hengli BTX)	Ultrasound-Guided BoNT-A (Botulinum Toxin A) Injection Into the Subscapularis for Hemiplegic Shoulder Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Stroke. 2021 Dec;52(12):3759-3767. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034049.
31.	Allart 2022	Interwencja	Niezgodna interwencja (przeгляд systematyczny dla terapii dodatkowych stosowanych z BTX)	Adjunct therapies after botulinum toxin injections in spastic adults: Systematic review and SOFMER recommendations.	Ann Phys Rehabil Med. 2022 Mar;65(2):101544. doi: 10.1016/j.rehab.2021.101544.
32.	Gracies 2009	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum Toxin Dilution and Endplate Targeting in Spasticity: A Double-Blind Controlled Study	Archives of physical medicine and rehabilitation. 2009;90(1):9-16.e2.
33.	Pavesi 1998	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb spasticity among patients with traumatic brain injury.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Mar;64(3):419-20. doi: 10.1136/jnnp.64.3.419.
34.	Leung 2019	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX (Botox)	Effectiveness of a programme comprising serial casting, botulinum toxin, splinting and motor training for contracture management: a randomized controlled trial.	Clin Rehabil. 2019 Jun;33(6):1035-1044. doi: 10.1177/0269215519831337. Epub 2019 Feb 27.
35.	Marinaro 2021	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX (Botox)	Synergic use of botulinum toxin injection and radial extracorporeal shockwave therapy in Multiple Sclerosis spasticity.	Acta Biomed. 2021 Jan 28;92(1):e2021076. doi: 10.23750/abm.v92i1.11101.
36.	Brashear 2003	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX (MyoBloc)	Treatment with botulinum toxin type B for upper-limb spasticity.	Arch Phys Med Rehabil. 2003 Jan;84(1):103-7. doi: 10.1053/apmr.2003.50070.
37.	Garcia-Ruiz 2000	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Progressive response to botulinum A toxin in cerebral palsy.	Eur J Neurol. 2000 Mar;7(2):191-3. doi: 10.1046/j.1468-1331.2000.00043.x.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
38.	Glanzman 2004	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Efficacy of botulinum toxin A, serial casting, and combined treatment for spastic equinus: a retrospective analysis.	Dev Med Child Neurol. 2004 Dec;46(12):807-11. doi: 10.1017/s0012162204001410.
39.	Grazko 1995	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity.	Neurology. 1995 Apr;45(4):712-7. doi: 10.1212/wnl.45.4.712.
40.	Li 2017	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Assessing the immediate impact of botulinum toxin injection on impedance of spastic muscle.	Med Eng Phys. 2017 May;43:97-102. doi: 10.1016/j.medengphy.2017.01.018.
41.	Jianjun 2013	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Lanzhou China)	Botulinum toxin-A with and without rehabilitation for the treatment of spastic cerebral palsy.	J Int Med Res. 2013 Jun;41(3):636-41. doi: 10.1177/0300060513488515.
42.	Guo F 2006	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (opracowana przez Lanzhou Institute)	Botulinum toxin type A plus rehabilitative training for improving the motor function of the upper limbs and activities of daily life in patients with stroke and brain injury	Neural regeneration research. 2006;1:859-861
43.	Bensmail 2010	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: analysis of function and kinematics of reaching movements.	Neurorehabil Neural Repair. 2010 Mar-Apr;24(3):273-81. doi: 10.1177/1545968309347682.
44.	Bensmail 2010	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: grasp strategies and kinematics of reach-to-grasp movements.	Neurorehabil Neural Repair. 2010 Feb;24(2):141-51. doi: 10.1177/1545968309347683.
45.	Bouharham 2013	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Changes in electromyographic activity after botulinum toxin injection of the rectus femoris in patients with hemiparesis walking with a stiff-knee gait.	J Electromyogr Kinesiol. 2013 Oct;23(5):1036-43. doi: 10.1016/j.jelekin.2013.07.002.
46.	Catz 2007	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions.	Eura Medicophys. 2007 Sep;43(3):319-25.
47.	Cheung 2015	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Patient-identified factors that influence spasticity in people with stroke and multiple sclerosis receiving botulinum toxin injection treatments.	Physiother Can. 2015 Spring;67(2):157-66.
48.	Cioni 2006	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Effects of botulinum toxin-A on gait velocity, step length, and base of support of patients with dynamic equinovarus foot.	Am J Phys Med Rehabil. 2006 Jul;85(7):600-6. doi: 10.1097/01.phm.0000223216.50068.bc.
49.	Clemenzi 2012	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Care management of spasticity with botulinum toxin-A in patients with severe acquired brain injury: a 1-year follow-up prospective study.	Brain Inj. 2012;26(7-8):979-83. doi: 10.3109/02699052.2012.660512.
50.	Dengler 1992	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot.	J Neurol. 1992 Aug;239(7):375-8. doi: 10.1007/BF00812153.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
51.	Dunne 1995	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995 Feb;58(2):232-5. doi: 10.1136/jnnp.58.2.232.
52.	EI 2006	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin A injection for spasticity in diplegic-type cerebral palsy.	J Child Neurol. 2006 Dec;21(12):1009-12. doi: 10.1177/7010.2006.00225.
53.	Fock 2004	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Functional outcome following Botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury.	Brain Inj. 2004 Jan;18(1):57-63. doi: 10.1080/0269905031000149498.
54.	Fujita 2019	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	How effective is physical therapy for gait muscle activity in hemiparetic patients who receive botulinum toxin injections?	Eur J Phys Rehabil Med. 2019 Feb;55(1):8-18. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05168-7.
55.	Giovannelli 2007	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis.	Clin Rehabil. 2007 Apr;21(4):331-7. doi: 10.1177/0269215507072772.
56.	Gracies 2009	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study.	Arch Phys Med Rehabil. 2009 Jan;90(1):9-16.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2008.04.030.
57.	Hok 2011	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Changes in motor cortex activation after botulinum toxin treatment in MS patients with leg spasticity	Aktualności Neurologiczne. 2011;11:251-256
58.	Koyuncuoglu 2016	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Applications of botulinum toxin at a neurology clinic: An eleven-year experience	Turk Noroloji Dergisi. 2016;22:8-12
59.	Lim 2006	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin-A injections for spastic toe clawing.	Parkinsonism Relat Disord. 2006 Jan;12(1):43-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2005.06.008. Epub 2005 Sep 29.
60.	Link 1999	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Use of spasmography to assess the effects of botulinum toxin type A in patients with lower-limb spasticity	European journal of neurology. 1999;6:S69-S73
61.	Maanum 2011	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Effects of botulinum toxin A in ambulant adults with spastic cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled-trial.	J Rehabil Med. 2011 Mar;43(4):338-47. doi: 10.2340/16501977-0672.
62.	Marciniak 2008	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	The use of botulinum toxin for spasticity after spinal cord injury.	Am J Phys Med Rehabil. 2008 Apr;87(4):312-7; quiz 318-20, 329. doi: 10.1097/PHM.0b013e318168ceaf.
63.	Opara 2007	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Effectiveness of botulinum toxin A in the treatment of spasticity of the lower extremities in adults - preliminary report.	Ortop Traumatol Rehabil. 2007 May-Jun;9(3):277-85.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
64.	Paoloni 2013	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Does giving segmental muscle v bration alter the response to botulinum toxin injections in the treatment of spasticity in people with multiple sclerosis? A single-blind randomized controlled trial.	Clin Rehabil. 2013 Sep;27(9):803-12. doi: 10.1177/0269215513480956.
65.	Pierson 1996	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: functional implications and patient selection.	Arch Phys Med Rehabil. 1996 Jul;77(7):717-21. doi: 10.1016/s0003-9993(96)90015-5.
66.	Ploumis 2014	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Effectiveness of botulinum toxin injection with and without needle electromyographic guidance for the treatment of spasticity in hemiplegic patients: a randomized controlled trial.	Disabil Rehabil. 2014;36(4):313-8. doi: 10.3109/09638288.2013.791727.
67.	Pradon 2011	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	A pilot study to investigate the combined use of Botulinum toxin type-a and ankle foot orthosis for the treatment of spastic foot in chronic hemiplegic patients.	Clin Biomech (Bristol, Avon). 2011 Oct;26(8):867-72. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2011.04.003.
68.	Pullman 1996	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Experience with 187 patients.	Arch Neurol. 1996 Jul;53(7):617-24. doi: 10.1001/archneur.1996.00550070055012.
69.	Richardson 2000	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Oct;69(4):499-506. doi: 10.1136/jnnp.69.4.499.
70.	Robertson 2009	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Relevance of botulinum toxin injection and nerve block of rectus femoris to kinematic and functional parameters of stiff knee gait in hemiplegic adults.	Gait Posture. 2009 Jan;29(1):108-12. doi: 10.1016/j.gaitpost.2008.07.005.
71.	Rousseaux 2007	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin injection in patients with hereditary spastic paraparesis.	Eur J Neurol. 2007 Feb;14(2):206-12. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01617.x.
72.	Shaikh 2015	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Relationship between Botulinum Toxin, Spasticity, and Pain: A Survey of Patient Perception	Canadian Journal of Neurological Sciences. 2015;43:311-315
73.	Simpson 2009	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Apr;80(4):380-5. doi: 10.1136/jnnp.2008.159657
74.	Smith 2016	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Decreased flexion contracture after total knee arthroplasty using Botulinum toxin A: a randomized controlled trial.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016 Oct;24(10):3229-3234. doi: 10.1007/s00167-016-4277-9
75.	Spiegel 2014	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Antispastic therapy with botulinum toxin type A in patients with traumatic spinal cord lesion.	GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2014 Dec 10;3:Doc14. doi: 10.3205/iprs000055.
76.	Suputtitada 2002	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes.	Am J Phys Med Rehabil. 2002 Oct;81(10):770-5. doi: 10.1097/00002060-200210000-00009.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
77.	Tanikawa 2015	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Efficacy of Botulinum Toxin A Treatment for Pes Varus during Gait.	J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Oct;24(10):2416-22. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.035.
78.	Turhanoglu 2002	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin A in the treatment of spasticity - An open label study.	J Back Musculoskelet Rehabil. 2002 Jan 1;16(2):51-6. doi: 10.3233/bmr-2002-162-301.
79.	Verplancke 2005	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury.	Clin Rehabil. 2005 Mar;19(2):117-25. doi: 10.1191/0269215505cr827oa.
80.	Vidal 2020	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Efficacy of radial extracorporeal shock wave therapy compared with botulinum toxin type A injection in treatment of lower extremity spasticity in subjects with cerebral palsy: A randomized, controlled, cross-over study.	J Rehabil Med. 2020 Jun 30;52(6):jrm00076. doi: 10.2340/16501977-2703.
81.	Yablon 1996	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox)	Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: an open-labeled trial.	Neurology. 1996 Oct;47(4):939-44. doi: 10.1212/wnl.47.4.939.
82.	Andringa 2022	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox, Xeomin)	The effect of botulinum toxin-A on neural and non-neural components of wrist hyper-resistance in adults with stroke or cerebral palsy.	PM R. 2022 Apr;14(4):486-495. doi: 10.1002/pmrj.12602.
83.	Bergfeldt 2009	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox, Xeomin)	Short Form 36 assessed health-related quality of life after focal spasticity therapy.	J Rehabil Med. 2009 Mar;41(4):279-81. doi: 10.2340/16501977-0318.
84.	Del Prete 2022	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox, Xeomin)	An Observational Cross-Sectional Study of Gender and Disability as Determinants of Person-Centered Medicine in Botulinum Neurotoxin Treatment of Upper Motoneuron Syndrome.	Toxins (Basel). 2022 Mar 30;14(4):246. doi: 10.3390/toxins14040246.
85.	Phadke 2015	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox, Xeomin)	Adverse Clinical Effects of Botulinum Toxin Intramuscular Injections for Spasticity	Canadian Journal of Neurological Sciences. 2015;43:298-310
86.	Sartori 2021	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Botox, Xeomin)	Nabiximols and botulinum toxin injections for patients with multiple sclerosis: efficacy on spasticity and spasms in a single-centre experience.	Neurol Sci. 2021 Dec;42(12):5037-5043. doi: 10.1007/s10072-021-05182-6.
87.	Canavan 2022	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Meditoxin)	The Efficacy, Adverse Events, and Withdrawal Rates of the Pharmacological Management of Chronic Spinal Cord Injury Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis	Pain Medicine (United States). 2022;23:375-395
88.	Snow 1990	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (niekomercyjna formuacja)	Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study.	Ann Neurol. 1990 Oct;28(4):512-5. doi: 10.1002/ana.410280407.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
89.	Yan 2018	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (producentem HUGH China)	Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Spasticity Caused by Spinal Cord Injury: A Randomized, Controlled Trial.	Med Sci Monit. 2018 Nov 13;24:8160-8171. doi: 10.12659/MSM.911296.
90.	Diniz de Lima 2021	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Prosigne)	Randomized Trial of Botulinum Toxin Type A in Hereditary Spastic Paraplegia - The SPASTOX Trial.	Mov Disord. 2021 Jul;36(7):1654-1663. doi: 10.1002/mds.28523.
91.	Mongin 2020	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Xeomin)	Botulinum toxin therapy improves masseter spasticity in Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Rev Neurol (Paris). 2020 Dec;176(10):870-873. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.022.
92.	van Lith 2019	Interwencja	Niezgodny rodzaj BTX-A (Xeomin)	Functional effects of botulinum toxin type A in the hip adductors and subsequent stretching in patients with hereditary spastic paraplegia.	J Rehabil Med. 2019 Jun 18;51(6):434-441. doi: 10.2340/16501977-2556.
93.	Moore 2015	Interwencja	Przegląd dla dodatkowych terapii stosowanych z BTX w leczeniu spastyczności	The effectiveness of therapy on outcome following (BoNT-A) injection for focal spasticity in adults with neurological conditions: A systematic review.	Brain Inj. 2015;29(6):676-87. doi: 10.3109/02699052.2015.1004749.
94.	Mills 2016	Interwencja	Przegląd dotyczący dodatkowych terapii stosowanych w skojarzeniu z BTX	Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity.	Clin Rehabil. 2016 Jun;30(6):537-48. doi: 10.1177/0269215515593783.
95.	Intiso 2017	Interwencja	Przegląd dotyczący stymulacji elektrycznej stosowanej w skojarzeniu z BTX	Effect of electrical stimulation as an adjunct to botulinum toxin type A in the treatment of adult spasticity: a systematic review.	Disabil Rehabil. 2017 Oct;39(21):2123-2133. doi: 10.1080/09638288.2016.1219398.
96.	Grigoriu 2015	Interwencja	Przegląd dotyczący techniki iniekcji BTX-A	Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review.	Arch Phys Med Rehabil. 2015 Nov;96(11):2067-78.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2015.05.002.
97.	Moron 2021	Interwencja	Przegląd dotyczący wykorzystania elektromiografii pojedynczych włókien w leczeniu z wykorzystaniem BTX	Contribution of Single-Fiber Evaluation on Monitoring Outcomes Following Injection of Botulinum Toxin-A: A Narrative Review of the Literature.	Toxins (Basel). 2021 May 17;13(5):356. doi: 10.3390/toxins13050356.
98.	Beard 2003	Interwencja	Przegląd systematyczny dla różnych rodzajów BTX-A	Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review.	Health Technol Assess. 2003;7(40):iii, ix-x, 1-111. doi: 10.3310/hta7400.
99.	Lui 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny dla różnych rodzajów BTX-A	Chemodeneration for treatment of limb spasticity following spinal cord injury: a systematic review.	Spinal Cord. 2015 Apr;53(4):252-64. doi: 10.1038/sc.2014.241.
100.	Safarpour 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny dla różnych rodzajów BTX-A	Botulinum Toxin Treatment in Multiple Sclerosis-a Review.	Curr Treat Options Neurol. 2017 Aug 17;19(10):33. doi: 10.1007/s11940-017-0470-5.
101.	Synnot 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny dla różnych rodzajów BTX-A	Interventions for managing skeletal muscle spasticity following traumatic brain injury.	Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 22;11(11):CD008929. doi: 10.1002/14651858.CD008929.pub2.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
102.	Picelli 2021	Interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący stymulacji elektrycznej podczas podawania BTX-A	Electrical Stimulation of Injected Muscles to Boost Botulinum Toxin Effect on Spasticity: Rationale, Systematic Review and State of the Art.	Toxins (Basel). 2021 Apr 23;13(5):303. doi: 10.3390/toxins13050303.
103.	Dressler 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny uwzględniający różne rodzaje BTX-A	Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force.	J Neurol. 2017 Jan;264(1):112-120. doi: 10.1007/s00415-016-8304-z. Epub 2016 Oct 27.
104.	Shakespeare 2003	Interwencja	Przegląd systematyczny uwzględniający różne rodzaje BTX-A	Anti-spasticity agents for multiple sclerosis.	Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD001332. doi: 10.1002/14651858.CD001332.
105.	Ergul 2022	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji o rodzaju BTX-A	The effectiveness of interventions targeting spasticity on functional clinical outcomes in patients with multiple sclerosis: a systematic review of clinical trials	European Journal of Physiotherapy. 2022;24:21-29
106.	Hsieh 2007	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji o rodzaju BTX-A	Spasticity after spinal cord injury: An evidence-based review of current interventions	Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation. 2007;13:81-97
107.	Marshall 2007	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji o rodzaju BTX-A	Motor impairment rehabilitation post acquired brain injury.	Brain Inj. 2007 Feb;21(2):133-60. doi: 10.1080/02699050701201383.
108.	Otero-Romero 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji o rodzaju BTX-A	Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper	Multiple Sclerosis Journal. 2016;22:1386-1396
109.	Rocha 2022	Interwencja	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono badań dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	Non-surgical interventions for the treatment of masticatory muscular spasticity in patients with cerebral palsy. Systematic review of randomized clinical trials.	J Bodyw Mov Ther. 2022 Jan;29:68-73. doi: 10.1016/j.jbmt.2021.09.020.
110.	Singh 2010	Interwencja	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono badań dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	Botulinum toxin for shoulder pain.	Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8;(9):CD008271. doi: 10.1002/14651858.CD008271.pub2.
111.	Singh 2011	Interwencja	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono badań dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	Botulinum toxin for shoulder pain: a cochrane systematic review.	J Rheumatol. 2011 Mar;38(3):409-18. doi: 10.3899/jrheum.101081.
112.	Andraweera 2021	Interwencja	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań dla Dysport	Effectiveness of Botulinum Toxin A Injection in Managing Mobility-Related Outcomes in Adult Patients With Cerebral Palsy: Systematic Review.	Am J Phys Med Rehabil. 2021 Sep 1;100(9):851-857. doi: 10.1097/PHM.0000000000001653.
113.	Rosales 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań dla Dysport w spastyczności innej niż poudarowa	Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis.	J Neurol Sci. 2016 Dec 15;371:6-14. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.005.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
114.	Intiso 2020	Interwencja	PS dla ponadstandardowych dawek BTX-A w leczeniu spastyczności (w ramach przeglądu nie odnaleziono badań dla Dysport w populacji innej niż spastyczność poudarowa)	High Dosage of Botulinum Toxin Type A in Adult Subjects with Spasticity Following Acquired Central Nervous System Damage: Where Are We at?	Toxins (Basel). 2020 May 10;12(5):315. doi: 10.3390/toxins12050315.
115.	Farag 2020	Interwencja	PS dotyczący gipsowania kończyny jako terapii dodatkowej do BTX	Does casting after botulinum toxin injection improve outcomes in adults with limb spasticity? A systematic review.	J Rehabil Med. 2020 Jan 2;52(1):jrm00005. doi: 10.2340/16501977-2629.
116.	Vermersch 2014	Interwencja	Różne interwencje (brak wyników w podgrupie dla BTX-A)	MObility ImproVement with spasticity in multiple sclerosis in Europe: The MOVE 1 EU study	Neurodegenerative Disease Management. 2014;4:407-415
117.	Turner-Stokes 2021	Interwencja	Różne rodzaje BTX (brak wyników w podgrupie dla Dysport dla ocenianych punktów końcowych)	Assessing the effectiveness of upper-limb spasticity management using a structured approach to goal-setting and outcome measurement: First cycle results from the ULIS-III Study.	J Rehabil Med. 2021 Jan 1;53(1):jrm00133. doi: 10.2340/16501977-2770.
118.	Boluk 2020	Interwencja	Różne rodzaje BTX stosowane w badaniu (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Botulinum toxin injections for neurological disorders: Experience between 1994 and 2019	Neurological Sciences and Neurophysiology. 2020;37:197-202
119.	Jacinto 2020	Interwencja	Różne rodzaje BTX stosowane w badaniu (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Patient Perspectives on the Therapeutic Profile of Botulinum Neurotoxin Type A in Spasticity.	Front Neurol. 2020 May 7;11:388. doi: 10.3389/fneur.2020.00388.
120.	Crayton 2006	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wniosków dla Dysport)	Managing the symptoms of multiple sclerosis: A multimodal approach	Clinical Therapeutics. 2006;28:445-460
121.	Singh 2020	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Real-life outcomes in spasticity management: features affecting goal achievement.	BMJ Neurol Open. 2020 Jun 21;2(1):e000015. doi: 10.1136/bmjno-2019-000015. eCollection 2020.
122.	Barden 2015	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Quantifying patterns of upper limb motor change following BTX-A injection in adult spasticity management.	Brain Inj. 2015;29(12):1452-9. doi: 10.3109/02699052.2015.1071429.
123.	Lee 2021	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Long-term adherence and response to botulinum toxin in different indications.	Ann Clin Transl Neurol. 2021 Jan;8(1):15-28. doi: 10.1002/acn3.51225.
124.	Albrecht 2019	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy.	Neurology. 2019 Jan 1;92(1):e48-e54. doi: 10.1212/WNL.0000000000006688.
125.	Beseler 2012	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Walking assessment with instrumented insoles in patients with lower limb spasticity after botulinum toxin infiltration.	Neurologia. 2012 Nov-Dec;27(9):519-30. doi: 10.1016/j.nrl.2011.07.007.
126.	Baguley 2022	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Investigating Inducible Muscle Overactivity in Acquired Brain Injury and the Impact of Botulinum Toxin A.	Arch Phys Med Rehabil. 2022 Jan;103(1):75-82.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2021.07.802.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
127.	Barden 2014	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Dynamic computerised hand dynamometry: measuring outcomes following upper limb botulinum toxin-A injections in adults with acquired brain injury.	J Rehabil Med. 2014 Apr;46(4):314-20. doi: 10.2340/16501977-1781.
128.	Barden 2014	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Measuring spasticity and fine motor control (pinch) change in the hand after botulinum toxin-A injection using dynamic computerized hand dynamometry.	Arch Phys Med Rehabil. 2014 Dec;95(12):2402-9. doi: 10.1016/j.apmr.2014.05.017.
129.	Cusick 2015	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Upper limb spasticity management for patients who have received Botulinum Toxin A injection: Australian therapy practice.	Aust Occup Ther J. 2015 Feb;62(1):27-40. doi: 10.1111/1440-1630.12142.
130.	Mullins 2016	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Frequency and characteristics of goal attainment following BoNT-A injection for management of spasticity.	Disabil Rehabil. 2016 Sep;38(19):1927-33. doi: 10.3109/09638288.2015.1107781.
131.	Nott 2014	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Goal attainment following upper-limb botulinum toxin-A injections: are we facilitating achievement of client-centred goals?	J Rehabil Med. 2014 Oct;46(9):864-8. doi: 10.2340/16501977-1853.
132.	Roncoroni 2020	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Health-Related Quality of Life Outcomes from Botulinum Toxin Treatment in Spasticity.	Toxins (Basel). 2020 May 4;12(5):292. doi: 10.3390/toxins12050292.
133.	Singh 2017	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Botulinum toxin use in rehabilitation clinics: a survey to highlight differences and similarities.	Int J Rehabil Res. 2017 Dec;40(4):370-373. doi: 10.1097/MRR.0000000000000247.
134.	Turner-Stokes 2021	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Longitudinal goal attainment with integrated upper limb spasticity management including repeat injections of botulinum toxin A: Findings from the prospective, observational Upper Limb International Spasticity (ULIS-III) cohort study.	J Rehabil Med. 2021 Feb 24;53(2):jrm00157. doi: 10.2340/16501977-2801.
135.	Teuschl 2022	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A (jedynie 2 pacjentów leczonych Dysport)	COVID-19-related delays of botulinum toxin injections have a negative impact on the quality of life of patients with dystonia and spasticity: a single-center ambulatory care study.	J Neural Transm (Vienna). 2022 Jan;129(1):49-53. doi: 10.1007/s00702-021-02430-z.
136.	Palazon-Garcia 2019	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A stosowane w badaniu (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Treatment of spasticity in spinal cord injury with botulinum toxin.	J Spinal Cord Med. 2019 May;42(3):281-287. doi: 10.1080/10790268.2018.1479053.
137.	Paparella 2020	Interwencja	Różne rodzaje BTX-A stosowane w badaniu (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Efficacy of a Combined Treatment of Botulinum Toxin and Intensive Physiotherapy in Hereditary Spastic Paraplegia.	Front Neurosci. 2020 Feb 21;14:111. doi: 10.3389/fnins.2020.00111.
138.	Patel 2020	Interwencja	Różne rodzaje stosowanej BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport)	Perspective of an International Online Patient and Caregiver Community on the Burden of Spasticity and Impact of Botulinum Neurotoxin Therapy: Survey Study.	JMIR Public Health Surveill. 2020 Dec 7;6(4):e17928. doi: 10.2196/17928.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
139.	She kh M 2006	Język	Język arabski	Assessment of the effects of neurodevelopmental treatment (NDT) and botulinum toxin injection on spastic hemiplegic patients	Journal of Iran University of Medical Sciences. 2006;13:156
140.	Dou 2003	Język	Język chiński	Clinical study of botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity after stroke and head injury	Chinese Pharmacological Bulletin. 2003;19:197-200
141.	Expert Group on Botulinum Toxin Treatment 2018	Język	Język chiński	Chinese expert consensus document on the therapeutic uses of botulinum toxin	Chinese Journal of Neurology. 2018;51:779-786
142.	Li 2002	Język	Język chiński	Curative effects analysis of application of the botulinum toxin intramuscular injection in cerebral palsy	Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 2002;6:654-655
143.	Li 2004	Język	Język chiński	Botulinum toxin A in the treatment of dystonia: A clinical analysis of 409 cases	Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 2004;8:2448-2449
144.	Wang 2007	Język	Język chiński	[Management of spastic cerebral palsy with botulinum-A toxin: relationship between dosage and efficacy].	Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2007 Jun;9(3):247-8.
145.	Xing 2010	Język	Język chiński	[Clinical research of electroacupuncture combined with acupoint-injection of botulinum toxin A in treating the muscle spasticity by spinal cord injury].	Zhongguo Gu Shang. 2010 May;23(5):350-3.
146.	Garcia-Ruiz 2018	Język	Język duński	[Myths and evidence on the use of botulinum toxin: neuropharmacology and dystonia].	Rev Neurol. 2018 Mar 1;66(5):163-172.
147.	Hansen 2004	Język	Język duński	[Botulinum toxin treatment of spastic cerebral palsy].	Ugeskr Laeger. 2004 Aug 16;166(34):2888-90.
148.	Jeppesen 2004	Język	Język duński	[A new possibility for focal treatment of spasticity with botulinum neurotoxin. The Danish Society of Neurology].	Ugeskr Laeger. 2004 Mar 15;166(12):1117.
149.	Smail 2003	Język	Język francuski	[Botulinum toxin and spinal cord injury].	Ann Readapt Med Phys. 2003 Jul;46(6):296-8. doi: 10.1016/s0168-6054(03)00101-6.
150.	Chol 2012	Język	Język francuski	[Botulinum toxin in the elderly to the care of limbs spastic hypertonia and toes or fingers dystonias].	Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2012 Mar;10(1):17-26. doi: 10.1684/pnv.2012.0314.
151.	Memin 1992	Język	Język francuski	Effects of botulinum toxin on spasticity	Revue Neurologique. 1992;148:212-214
152.	Sangla 2012	Język	Język francuski	Spasticity: The botulinum toxin is effective regardless of the brand	Revue du Praticien. 2012;62:S4-S5

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
153.	Yang 2005	Język	Język francuski	Influential factors of the clinical function of botulinus toxin and the countermeasures	Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 2005;9:124-126
154.	Keren 2000	Język	Język hebrajski	[Botulin toxin for spasticity in spinal cord damage by treating the motor endplate].	Harefuah. 2000 Feb 1;138(3):204-8, 270.
155.	Alahmar-Bianchin 2007	Język	Język hiszpański	[Prevalence of hand dysfunction in cerebral palsy following Botulinum toxin therapy].	Rev Neurol. 2007 Sep 16-30;45(6):334-7.
156.	Arriola-Arellano 2006	Język	Język hiszpański	[Botulinum toxin in the treatment of spasticity].	Rev Neurol. 2006 Feb 16-28;42(4):250-1.
157.	Camal-Martin 2006	Język	Język hiszpański	[Progression of botulinum toxin dosage in focal spasticity and cervical dystonia].	Rev Neurol. 2006 Oct 1-15;43(7):445.
158.	Cruz-Guisado 2017	Język	Język hiszpański	[Measurement of the outcomes in acquired brain injury in a neurorehabilitation unit. A long-term study].	Rev Neurol. 2017 Mar 16;64(6):257-263.
159.	Ferrer Pastor 2020	Język	Język hiszpański	[Systematic review of the treatment of spasticity in acquired adult brain damage].	Rehabilitacion (Madr). 2020 Jan-Mar;54(1):51-62. doi: 10.1016/j.rh.2019.06.006
160.	Garreta-Figuera 2016	Język	Język hiszpański	[An assessment of the management of spasticity in Spain: the 5E Study].	Rev Neurol. 2016 Oct 1;63(7):289-96.
161.	Grandas 1995	Język	Język hiszpański	[Clinical application of botulinum toxin].	Neurologia. 1995 Jun-Jul;10(6):224-33.
162.	Martinez-Castrillo 2017	Język	Język hiszpański	[Myths and evidence on the use of botulinum toxin: spasticity in adults and in children with cerebral palsy].	Rev Neurol. 2017 May 16;64(10):459-470.
163.	Poo 2003	Język	Język hiszpański	[Botulinum toxin Type A. Indications and results].	Rev Neurol. 2003 Jul 1-15;37(1):74-80.
164.	Van Der Meer 1997	Język	Język holenderski	Botulinum toxin A lowers the muscle tone in spasticity	Pharmaceutisch Weekblad. 1997;132:1276
165.	Kakuda 2020	Język	Język japoński	[Future directions of stroke rehabilitation].	Rinsho Shinkeigaku. 2020 Mar 31;60(3):181-186. doi: 10.5692/clinicalneuro.cn-001399
166.	Takenaga 1995	Język	Język japoński	[Treatment of spastic paraparesis with botulinum toxin with reference to beneficial effects, disease severity and long-term treatment].	Rinsho Shinkeigaku. 1995 Mar;35(3):251-5.
167.	Van Lieshout 2007	Język	Język niderlandzki	Botulinum toxin type A for blepharospasm, torticollis spasmodica, hemifacial spasm and spasticity: 12 Year cohort in a general hospital	Pharmaceutisch Weekblad. 2007;142:128-132
168.	Friedrich 1992	Język	Język niemiecki	Botulinum-A-toxin treatment of upper limb spasticity	Aktuelle Neurologie. 1992;19:175-178

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
169.	Hasenohrl 2013	Język	Język niemiecki	Current issue: Botulinum toxin type A: Effect on spasticity is confirmed in the Austrian study	Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. 2013;14:89
170.	Hefter 2006	Język	Język niemiecki	When other therapies fail: Can continuity in the treatment of spastic patients be improved with botulinum toxin?	Klinikarzt. 2006;35:XIV
171.	Keren 2000	Język	Język niemiecki	Botulin toxin for spasticity in spinal cord damage	Harefuah. 2000;138:204-208+270
172.	Muller. 2001	Język	Język niemiecki	Botulinum toxin type a treatment of upper limb spasticity	Wiener Klinische Wochenschrift, Supplement. 2001;113:16-19
173.	Oetzel 2006	Język	Język niemiecki	Spastic syndromes: Purified botulinum toxin type A - Effective and well tolerated	Psychopharmakotherapie. 2006;13:116
174.	Wagner 2002	Język	Język niemiecki	Botulinum toxin for the treatment of muscle spasms	Pharmazeutische Zeitung. 2002;147:35-36
175.	Wissel 1999	Język	Język niemiecki	[Safety and tolerance of single-dose botulinum toxin Type A treatment in 204 patients with spasticity and localized associated symptoms. Austrian and German botulinum toxin A spasticity study group].	Wien Klin Wochenschr. 1999 Oct 29;111(20):837-42.
176.	Wissel 2001	Język	Język niemiecki	[Botulinum toxin type A treatment of upper limb spasticity].	Wien Klin Wochenschr. 2001;113 Suppl 4:16-9.
177.	Benecke 2003	Język	Język niemiecki	[Use of botulinum toxin the treatment of muscle pain].	Schmerz. 2003 Dec;17(6):450-8. doi: 10.1007/s00482-003-0263-5.
178.	Aarli 1992	Język	Język norweski	[Treatment with botulinum toxin—a new and effective therapy].	Tidsskr Nor Laegeforen. 1992 Aug 30;112(20):2624.
179.	Kerty 1997	Język	Język norweski	[Treatment of spasticity with botulinum toxin].	Tidsskr Nor Laegeforen. 1997 May 30;117(14):2022-4.
180.	Akulov 2016	Język	Język rosyjski	[The efficacy of botulinum toxin therapy in patients with upper limb spasticity due to traumatic brain injury].	Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2016;116(8):30-35. doi: 10.17116/jnevro20161168130-35.
181.	Antipenko 2011	Język	Język rosyjski	The possibilities and perspectives of a botulotoxin use in neurological practice	Sovremennye Tehnologii v Medicine. 2011;2011:102-104
182.	Feve Y 1998	Język	Język rosyjski	[Treatment of spasticity with injections of botulinum toxin. Review of the literature].	Neurochirurgie. 1998 Sep;44(3):192-6.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
183.	Khatkova 2021	Język	Język rosyjski	Effectiveness of early abobotulinum toxin (Dysport®) injections in patients with upper limb spastic paresis after traumatic brain injury in real clinical practice: Results of a multicenter observational non-interventional prospective study (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity - APTULS)	Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika. 2021;13:48-55
184.	Khatkova 2021	Język	Język rosyjski	[Impact of integrated upper limb spasticity management including repeat botulinum toxin type A (BoNT-A) injections on patient-centred goal attainment in real-life practice: results from the prospective, observational Upper Limb International Spasticity cohort study (ULIS-III) in a Russian subpopulation].	Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2021;121(11):39-48. doi: 10.17116/jnevro202112111139.
185.	Khatkova 2011	Język	Język rosyjski	[The profile of adult patients with upper limb muscle spasticity treated with botulinum toxin type A (an international survey)].	Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2011;111(8 Pt 1):23-6.
186.	Kovalenko 2018	Język	Język rosyjski	[Botulinum toxin in treatment of lower limb spasticity in patients with brain damage].	Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2018;118(9):28-34. doi: 10.17116/jnevro201811809128.
187.	EI 1999	Język	Język turecki	Assessment of botulinum toxin type A efficacy in the treatment of upper limb spasticity after cerebrovascular accident	Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation. 1999;10:151-155
188.	Goktepe 2002	Język	Język turecki	The effect of botulinum toxin and phenol injections on lower extremity spasticity in spinal cord injury	Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation. 2002;13:113-117
189.	Denes 2007	Język	Język węgierski	[Treatment of spastic upper limb with botulinum toxin].	Idegyogy Sz. 2007 May 30;60(5-6):245-50.
190.	Eleopra 2003	Język	Język włoski	[Treatment of spasticity with botulinum toxin].	J Neurosurg Sci. 2003 Mar;47(1 Suppl 1):68-73.
191.	Robinson 2016	Metodyka	Badanie na zwłokach	Neuromuscular partitioning of the gastrocnemius based on intramuscular nerve distribution patterns: Implications for injections	European Journal of Anatomy. 2016;20:65-73
192.	Brueggemann 2008	Metodyka	Opis 2 przypadków	Skin reactions after intramuscular injection of Botulinum toxin A: a rare side effect.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Feb;79(2):231-2. doi: 10.1136/jnnp.2007.130138.
193.	Richardson 2000	Metodyka	Opis 4 odrębnych przypadków	Treatment of focal spasticity with botulinum toxin: effect on the 'positive support reaction'.	Physiother Res Int. 2000;5(1):62-70; discussion 71-2. doi: 10.1002/pri.184.
194.	Mann 1994	Metodyka	Opis przypadku	Localised autonomic failure due to botulinum toxin injection.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Nov;57(11):1320. doi: 10.1136/jnnp.57.11.1320.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
195.	Wilson 1997	Metodyka	Opis przypadku	Kinematic changes following botulinum toxin injection after traumatic brain injury.	Brain Inj. 1997 Mar;11(3):157-67. doi: 10.1080/026990597123610.
196.	Lam 2012	Populacja	Brak informacji o etiologii spastyczności	Can Botulinum Toxin decrease carer Burden in Long Term Care Residents with Upper Limb Spasticity	JAMDA. 2012;13:477-484
197.	Lam 2016	Populacja	Brak informacji o etiologii spastyczności	Use of botulinum toxin to improve upper limb spasticity and decrease subsequent carer burden in long-term care residents: a randomised controlled study.	Hong Kong Med J. 2016 Feb;22 Suppl 2:S43-5.
198.	Sławek 2005	Populacja	Brak pacjentów ze spastycznością	[Frequency of side effects after botulinum toxin A injections in neurology, rehabilitation and gastroenterology].	Pol Merkur Lekarski. 2005 Mar;18(105):298-302.
199.	Baker 2002	Populacja	Dzieci z porażeniem mózgowym	Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study.	Dev Med Child Neurol. 2002 Oct;44(10):666-75. doi: 10.1017/s0012162201002730.
200.	Brunstrom 2008	Populacja	Dzieci z porażeniem mózgowym	Hemiplegic cerebral palsy: role of repeat botulinum toxin A injections as an adjunct to occupational therapy: commentary	Nature clinical practice neurology. 2008;4:298-299
201.	Papadonikolakis 2003	Populacja	Dzieci z porażeniem mózgowym	Botulinum A toxin for treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: gait analysis in 49 patients.	Acta Orthop Scand. 2003 Dec;74(6):749-55. doi: 10.1080/00016470310018315.
202.	Pieper 2001	Populacja	Dzieci z porażeniem mózgowym	Botulinum toxin type a neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Pediatr Phys Ther. 2001 Summer;13(2):92-4.
203.	Son 2015	Populacja	Dzieci z porażeniem mózgowym	Short-term effect of botulinum toxin a injection on spastic equinovarus foot in cerebral palsy patients: a study using the foot pressure measurement system.	Ann Rehabil Med. 2015 Feb;39(1):1-9. doi: 10.5535/arm.2015.39.1.1.
204.	Manzano 2004	Populacja	Dzieci z porażeniem mózgowym (ty ko 1 dorosły pacjent)	Treatment of muscle spasticity in patients with cerebral palsy using BTX-A: a pilot study.	Spec Care Dentist. 2004 Jul-Aug;24(4):235-9. doi: 10.1111/j.1754-4505.2004.tb01699.x.
205.	Ashford 2009	Populacja	Jeden pacjent ze spastycznością nieudarową	Management of shoulder and proximal upper limb spasticity using botulinum toxin and concurrent therapy interventions: a preliminary analysis of goals and outcomes.	Disabil Rehabil. 2009;31(3):220-6. doi: 10.1080/09638280801906388.
206.	Sobolewski 2007	Populacja	Jedynie 4 pacjentów leczonych preparatem Dysport	[The application of botulinum toxin type A in the treatment of spastic paraparesis].	Przegl Lek. 2007;64 Suppl 2:3-7.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
207.	Rezende 2022	Populacja	Liczebność pacjentów w badaniu równa 5 (w tym tyko 1 pacjent ze spastycznością inną niż udarowa)	Effect of Botulinum Toxin on Spasticity Level Assessed by Tonic Stretch Reflex Threshold: A Feasibility Pilot Study	IRBM. 2022 (online, in-press)
208.	Burbaud 1996	Populacja	Liczebność pacjentów ze spastycznością inną niż udarowa <5	A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Sep;61(3):265-9. doi: 10.1136/jnnp.61.3.265.
209.	Lester 2018	Populacja	Liczebność pacjentów ze spastycznością inną niż udarowa <5	Treatment with Botulinum Toxin for Refractory Fever Caused by Severe Spasticity: A Case Series.	Neurol Ther. 2018 Jun;7(1):155-159. doi: 10.1007/s40120-018-0092-1.
210.	Turner-Stokes 2007	Populacja	Liczebność pacjentów ze spastycznością inną niż udarowa <5	Serial injection of botulinum toxin for muscle imbalance due to regional spasticity in the upper limb.	Disabil Rehabil. 2007 Dec 15;29(23):1806-12. doi: 10.1080/09638280701568205.
211.	Gaber 2011	Populacja	Mieszana populacja pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla spastyczności nieudarowej)	Botulinum Toxin in the management of hitchhiker's toe.	NeuroRehabilitation. 2011;28(4):395-9. doi: 10.3233/NRE-2011-0669.
212.	Hefter 2022	Populacja	Mieszana populacja pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla spastyczności nieudarowej)	The Necessity of a Locally Active Antidote in the Clinical Practice of Botulinum Neurotoxin Therapy: Short Communication.	Medicina (Kaunas). 2022 Jul 14;58(7):935. doi: 10.3390/medicina58070935.
213.	Muller 2009	Populacja	Mieszana populacja pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla spastyczności nieudarowej)	Prevalence of neutralising antibodies in patients treated with botulinum toxin type A for spasticity.	J Neural Transm (Vienna). 2009 May;116(5):579-85. doi: 10.1007/s00702-009-0223-z.
214.	Muller 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla spastyczności nieudarowej)	Safety and self-reported efficacy of botulinum toxin for adult spasticity in current clinical practice: a prospective observational study.	Clin Rehabil. 2012 Feb;26(2):174-9. doi: 10.1177/0269215511412799.
215.	Rekand 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla pacjentów ze spastycznością inną niż udarowa)	Botulinum toxin treatment of spasticity targeted to muscle endplates: an international, randomised, evaluator-blinded study comparing two different botulinum toxin injection strategies for the treatment of upper limb spasticity.	BMJ Open. 2019 May 5;9(5):e024340. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024340.
216.	Roche 2008	Populacja	Mieszana populacja pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla spastyczności nieudarowej)	Undesirable distant effects following botulinum toxin type a injection.	Clin Neuropharmacol. 2008 Sep-Oct;31(5):272-80. doi: 10.1097/WNF.0b013e31815c8a8a.
217.	Mohammadi 2010	Populacja	Mieszana populacja pod względem etiologii spastyczności i rodzaju stosowanej BTX-A (brak wyników w podgrupie dla pacjentów ze spastycznością nieudarową stosujących Dysport)	Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients.	Neurol Res. 2010 Apr;32(3):309-13. doi: 10.1179/0164109X12478302362734.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
218.	Lacroix-Desmazes 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem powodów stosowania BTX (brak wyników w podgrupie dla spastyczności)	Systematic analysis of botulinum neurotoxin type A immunogenicity in clinical studies	Basal Ganglia. 2017;9:12-17
219.	Rahman 2022	Populacja	Mieszana populacja pod względem powodów stosowania BTX i rodzaju stosowanej BTX-A (brak wyników w podgrupie pacjentów ze spastycznością leczonych Dysport)	Immunogenicity to Botulinum Toxin Type A: A Systematic Review With Meta-Analysis Across Therapeutic Indications.	Aesthet Surg J. 2022 Jan 1;42(1):106-120. doi: 10.1093/asj/sjab058.
220.	Walter 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem schorzeń i rodzaju BTX (brak wyników w podgrupie ze spastycznością leczonej Dysport)	Frequency and risk factors of antibody-induced secondary failure of botulinum neurotoxin therapy.	Neurology. 2020 May 19;94(20):e2109-e2120. doi: 10.1212/WNL.0000000000009444.
221.	Lange 2009	Populacja	Mieszana populacja pod względem schorzeń i rodzaju stosowanej BTX-A (brak wyników w podgrupie dla Dysport w leczeniu spastyczności)	Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing?	Clin Neuropharmacol. 2009 Jul-Aug;32(4):213-8. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181914d0a.
222.	Siongco 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem schorzeń, etiologii spastyczności i rodzaju stosowanej BTX-A	Botulinum neurotoxin injections for muscle-based (dystonia and spasticity) and non-muscle-based (neuropathic pain) pain disorders: a meta-analytic study.	J Neural Transm (Vienna). 2020 Jun;127(6):935-951. doi: 10.1007/s00702-020-02163-5.
223.	Arroyo 2013	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanego leczenia przeciwspastycznego (BTX-A u 12%), brak wyników w podgrupie pacjentów leczonych BTX-A	Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: The CANDLE study	International Journal of Neuroscience. 2013;123:850-858
224.	Dressler 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem wskazania do BTX i rodzaju stosowanej BTX (3 pacjentów leczonych preparatem Dysport; brak informacji o rodzaju wskazania oraz wyników w odpowiedniej podgrupie)	Botulinum toxin therapy in the SARS-CoV-2 pandemic: patient perceptions from a German cohort.	J Neural Transm (Vienna). 2020 Sep;127(9):1271-1274. doi: 10.1007/s00702-020-02235-6.
225.	Childers 1998	Populacja	Pacjenci leczeni BTX z powodu bólów o różnych etiologiach (spastyczność 2 badania, brak informacji o rodzaju toksyny botulinowej)	Treatment of painful muscle syndromes with botulinum toxin: A review	Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation. 1998;10:89-96
226.	Dykstra 1988	Populacja	Pacjenci z dyssynergią wypieraczowo-zwieraczową	Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients.	J Urol. 1988 May;139(5):919-22. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42717-0.
227.	Yildiz 2021	Populacja	Pacjenci z kurczem powiek, dystonią, przewlekłą migreną i bruksizmem	Experiences on the administration of botulinum toxin in movement disorders	Journal of Translational Internal Medicine. 2021;9:52-56
228.	Akulov 2015	Populacja	Populacja mieszana pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla pacjentów ze spastycznością nieudarową)	Electromyographic control of botulinum toxin a injections in the upper extremities in patients with spasticity of various etiology.	Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko. 2015;79(6):38-45. doi: 10.17116/neiro201579638-45.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
229.	Chan 2013	Populacja	Populacja mieszana pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla pacjentów ze spastycznością nieudarową)	Are gait and mobility measures responsive to change following botulinum toxin injections in adults with lower limb spasticity?	Disabil Rehabil. 2013 Jun;35(12):959-67. doi: 10.3109/09638288.2012.717579.
230.	Ghroubi 2020	Populacja	Populacja mieszana pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla pacjentów ze spastycznością nieudarową)	Efficacy of botulinum toxin a for the treatment of hemiparesis in adults upper limb spasticity	Pan African Medical Journal. 2020;35:55.
231.	Gracies 2021	Populacja	Populacja mieszana pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla pacjentów ze spastycznością nieudarową)	Guided Self-rehabilitation Contracts Combined With AbobotulinumtoxinA in Adults With Spastic Paresis.	J Neurol Phys Ther. 2021 Jul 1;45(3):203-213. doi: 10.1097/NPT.0000000000000359.
232.	Harriss 2021	Populacja	Populacja mieszana pod względem etiologii spastyczności (brak wyników w podgrupie dla pacjentów ze spastycznością nieudarową)	Spasticity in practice (SPACE): an international non-interventional study of botulinum neurotoxin type A in treatment-naive subjects with spasticity.	Neurol Neurochir Pol. 2021;55(2):165-173. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0001.
233.	NA 2017	Populacja	Przegląd systematyczny dla mieszanej populacji pod względem etiologii spastyczności	CADTH Common DRug Review. Clinical Review Report abobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic) (Ipsen Biopharmaceuticals Canada, Inc.) Indication: For the symptomatic treatment of focal spasticity affecting the upper limbs in adults.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534668/pdf/Bookshelf_NBK534668.pdf
234.	Dashtipour 2016	Populacja	Przegląd systematyczny dla różnych etiologii spastyczności	Systematic Literature Review of AbobotulinumtoxinA in Clinical Trials for Lower Limb Spasticity.	Medicine (Baltimore). 2016 Jan;95(2):e2468. doi: 10.1097/MD.0000000000002468.
235.	Dashtipour 2015	Populacja	Przegląd systematyczny dla różnych etiologii spastyczności (wnioski wyłącznie na populację udarową)	Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for adult upper limb spasticity.	Am J Phys Med Rehabil. 2015 Mar;94(3):229-38. doi: 10.1097/PHM.0000000000000208.
236.	Baker 2013	Populacja	Przegląd systematyczny dla różnych etiologii spastyczności i rodzajów BTX-A	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. doi: 10.1177/0269215513491274.
237.	Baker 2015	Populacja	Przegląd systematyczny dla różnych etiologii spastyczności i rodzajów BTX-A	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. doi: 10.1177/0269215514555036.
238.	Baker 2016	Populacja	Przegląd systematyczny dla różnych etiologii spastyczności i rodzajów BTX-A	The efficacy of Botulinum Toxin A for limb spasticity on improving activity restriction and quality of life: a systematic review and meta-analysis using the GRADE approach.	Clin Rehabil. 2016 Jun;30(6):549-58. doi: 10.1177/0269215515593609.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
239.	Dong 2017	Populacja	Przegląd systematyczny dla różnych etiologii spastyczności i rodzajów BTX-A	Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.	Eur J Phys Rehabil Med. 2017 Apr;53(2):256-267. doi: 10.23736/S1973-9087.16.04329-X.
240.	Esquenazi 2013	Populacja	Przegląd systematyczny dla różnych etiologii spastyczności i rodzajów BTX-A	Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome.	Toxicon. 2013 Jun 1;67:115-28. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.11.025.
241.	Locke 2021	Populacja	Przegląd systematyczny dla różnych wskazań i rodzajów BTX-A	Systemic muscular weakness after botulinum toxin A administration: a review of the literature	Drugs and Therapy Perspectives. 2021;37:315-327
242.	Bellofatto 2019	Populacja	Przegląd systematyczny, dotyczący postępowania z różnymi objawami występującymi w dziedzicznej paraplegii spastycznej	Management of Hereditary Spastic Paraplegia: A Systematic Review of the Literature.	Front Neurol. 2019 Jan 22;10:3. doi: 10.3389/fneur.2019.00003.
243.	Mathevon 2019	Populacja	Przegląd systematyczny, w którym we włączonych badaniach nie stosowano preparatu Dysport	Immunogenicity induced by botulinum toxin injections for limb spasticity: A systematic review.	Ann Phys Rehabil Med. 2019 Jul;62(4):241-251. doi: 10.1016/j.rehab.2019.03.004.
244.	EUCTR2011-005375-16-DK	Populacja	Raport do wykluczonego badania Rekan 2019	Study to compare the effect of two different injection techniques used for Dysport treatment of patients with upper limb spasticity post stroke or traumatic brain injury	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005375-16-DK
245.	Kazerooni 2018	Populacja	Różne wskazania dla stosowania BTX (brak wyników w podgrupie spastyczności)	Botulinum Toxin Type A Overdoses: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database	Clinical Drug Investigation. 2018;38:867-872
246.	Hesse 1996	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients.	Stroke. 1996 Mar;27(3):455-60. doi: 10.1161/01.str.27.3.455.
247.	Bakheit 2002	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of the upper limb on hemiplegic gait—a pilot study.	Disabil Rehabil. 2002 Jul 10;24(10):519-22. doi: 10.1080/09638280110112891.
248.	Baricich 2008	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	A single-blinded, randomized pilot study of botulinum toxin type A combined with non-pharmacological treatment for spastic foot.	J Rehabil Med. 2008 Nov;40(10):870-2. doi: 10.2340/16501977-0251.
249.	Fujimura 2019	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Upper Limb Motor Function Affects the Outcome after Treatment with Botulinum Toxin A.	Eur Neurol. 2019;81(1-2):30-36. doi: 10.1159/000499907.
250.	Hefter 2021	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Continuous Increase of Efficacy under Repetitive Injections of Botulinum Toxin Type/A beyond the First Treatment for Adult Spastic Foot Drop.	Toxins (Basel). 2021 Jul 2;13(7):466. doi: 10.3390/toxins13070466.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
251.	Hesse 1994	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Nov;57(11):1321-4. doi: 10.1136/jnnp.57.11.1321.
252.	Hesse 1995	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients.	Neurosci Lett. 1995 Dec 1;201(1):37-40. doi: 10.1016/0304-3940(94)12124-9.
253.	Kong 2007	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity.	Clin Rehabil. 2007 Jan;21(1):28-35. doi: 10.1177/0269215506072082.
254.	Mayer 2022	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Capacity for Hand-as-a-Holder Function of the Spastic Combination Hand: A Proof-of-Concept Study.	Am J Phys Med Rehabil. 2022 Mar 1;101(3):298-302. doi: 10.1097/PHM.0000000000001834.
255.	McCrary Paul 2009	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Botulinum toxin A for the treatment of upper limb spasticity; A multi-centred randomized placebo controlled study of the effects on quality of life and other person centred outcomes	Journal of rehabilitation medicine. 2009;41:536-544
256.	Rodriquez 2000	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Botulinum toxin injection of spastic finger flexors in hemiplegic patients.	Am J Phys Med Rehabil. 2000 Jan-Feb;79(1):44-7. doi: 10.1097/00002060-200001000-00010.
257.	Sarzyńska-Długosz 2020	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Real-world effectiveness of abobotulinumtoxinA (Dysport®) in adults with upper limb spasticity in routine clinical practice: an observational study.	Neurol Neurochir Pol. 2020;54(1):90-99. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0004.
258.	Suputtitada 2005	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity.	Disabil Rehabil. 2005 Feb 18;27(4):176-84. doi: 10.1080/09638280400009360.
259.	Hameau 2014	Populacja	Wyłącznie pacjenci ze spastycznością poudarową	Isokinetic assessment of the effects of botulinum toxin injection on spasticity and voluntary strength in patients with spastic hemiparesis.	Eur J Phys Rehabil Med. 2014 Oct;50(5):515-23.
260.	Chen 2015	Populacja	Wyłącznie spastyczność poudarowa	Ultrasound-guided botulinum toxin injections and EMG biofeedback therapy the lower limb muscle spasm after cerebral infarction.	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(9):1696-9.
261.	EUCTR2009-012073-34-NL	Punkty końcowe	Brak nowych wyników	Botulinum toxin for treating calf muscle spasticity in Hereditary Spastic Paraparesis (HSP): functional effects on dynamic balance and gait - FEBOCH	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012073-34-NL
262.	Bayle 2020	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (publikacja dodatkowa do badań Gracies 2015 i 2017)	Composite active range of motion (CX(A)) and relationship with active function in upper and lower limb spastic paresis.	Clin Rehabil. 2020 Jun;34(6):803-811. doi: 10.1177/0269215520911970.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
263.	Esquenazi 2020	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (publikacja dodatkowa do badań Gracies 2015 i Gracies 2017)	Duration of Symptom Relief Between Injections for AbobotulinumtoxinA (Dysport®) in Spastic Paresis and Cervical Dystonia: Comparison of Evidence From Clinical Studies.	Front Neurol. 2020 Sep 25;11:576117. doi: 10.3389/fneur.2020.576117.
264.	Lejeune 2020	Punkty końcowe	Brak nowych wyników dla podgrupy pacjentów z TBI (publikacja dodatkowa do badań Gracies 2015 i Gracies 2017)	AbobotulinumtoxinA injections in shoulder muscles to improve adult upper limb spasticity: Results from a phase 4 real-world study and a phase 3 open-label trial.	J Rehabil Med. 2020 Jun 11;52(6):jrm00068. doi: 10.2340/16501977-2695.
265.	Esquenazi 2021	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (publikacja dodatkowa do badania Gracies 2017)	The Effect of Repeated abobotulinumtoxinA (Dysport®) Injections on Walking Velocity in Persons with Spastic Hemiparesis Caused by Stroke or Traumatic Brain Injury	PM and R. 2021;13:488-495
266.	O'Dell. 2018	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie (publikacja dodatkowa do badania Gracies 2015)	Dose-Dependent Effects of AbobotulinumtoxinA (Dysport) on Spasticity and Active Movements in Adults With Upper Limb Spasticity: secondary Analysis of a Phase 3 Study	PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation. 2018;10:1-10.
267.	Marciniak 2017	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie dla TBI (publikacja dodatkowa do Gracies 2017)	Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA (Dysport) for the Treatment of Hemiparesis in Adults With Upper Limb Spasticity Previously Treated With Botulinum Toxin: Subanalysis From a Phase 3 Randomized Controlled Trial.	PM R. 2017 Dec;9(12):1181-1190. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.06.007.
268.	Esquenazi 2020	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (publikacja dodatkowa do badania Gracies 2017)	Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA for the Treatment of Hemiparesis in Adults with Lower Limb Spasticity Previously Treated With Other Botulinum Toxins: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial.	PM R. 2020 Sep;12(9):853-860. doi: 10.1002/pmrj.12348.
269.	Gracies 2018	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (publikacja dodatkowa do badań Gracies 2015 i Gracies 2017)	Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity.	Muscle Nerve. 2018 Feb;57(2):245-254. doi: 10.1002/mus.25721.
270.	Gracies 2021	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (publikacja dodatkowa do badania Gracies 2015)	When can maximal efficacy occur with repeat botulinum toxin injection in upper limb spastic paresis?	Brain Commun. 2020 Nov 18;3(1):fcaa201. doi: 10.1093/braincomms/fcaa201.
271.	McAllister 2019	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (publikacja dodatkowa do badań Gracies 2015 i 2017)	Effects on walking of simultaneous upper/lower limb abobotulinumtoxinA injections in patients with stroke or brain injury with spastic hemiparesis.	J Rehabil Med. 2019 Oct 29;51(10):813-816. doi: 10.2340/16501977-2604.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
272.	EUCTR2009-015868-34-PT	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (raport do Gracies 2017)	A phase III, multicentre, prospective, double blind, randomised, placebo controlled study, assessing the efficacy and safety of Dysport intramuscular injections used for the treatment of lower limb spasticity in adult subjects with spastic hemiparesis due to stroke or traumatic brain injury	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015868-34-PT .
273.	EUCTR2010-019069-28-SK	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (raport do Gracies 2015)	Phase III, multicentre study assessing the efficacy and safety of Dysport compared to a Placebo for the treatment of upper limb spasticity in adult patients with hemiparesis	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019069-28-SK .
274.	Ipsen 2011	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (raport do Gracies 2015)	Dysport® Adult Upper Limb Spasticity	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01313299 .
275.	Ipsen Pharma SAS 2014	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (raport do Gracies 2017)	A phase III, multicentre, double-blind, prospective, randomised, placebo controlled study, assessing the efficacy and safety of Dysport used for the treatment of lower limb spasticity in adult subjects with hemiparesis due to stroke or traumatic brain injury	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015868-34/BE
276.	Ipsen Pharma SAS 2017	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (raport do Gracies 2017)	Dysport® adult lower limb spasticity study	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01249404 .
277.	Ipsen Pharma SAS 2017	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (raport do Gracies 2017)	Dysport® adult lower limb spasticity follow-on study	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01251367 .
278.	NCT01313312	Punkty końcowe	Brak nowych wyników w podgrupie pacjentów z TBI (raport do Gracies 2015)	Dysport® Adult Upper Limb Spasticity Extension Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01313312 .
279.	Anwar 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Combined botulinum toxin injections and phenol nerve / motor point blocks to manage multifocal spasticity in adults	British Journal of Medical Practitioners. 2017;10(1):a1002
280.	Baguley 2009	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Dysautonomia after severe traumatic brain injury: evidence of persisting overresponsiveness to afferent stimuli.	Am J Phys Med Rehabil. 2009 Aug;88(8):615-22. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181aeab96.
281.	Bakheit 2010	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey.	Int J Rehabil Res. 2010 Sep;33(3):199-204. doi: 10.1097/MRR.0b013e31832832f5e0.
282.	Bakheit 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	The effect of total cumulative dose, number of treatment cycles, interval between injections, and length of treatment on the frequency of occurrence of antibodies to botulinum toxin type A in the treatment of muscle spasticity.	Int J Rehabil Res. 2012 Mar;35(1):36-9. doi: 10.1097/MRR.0b013e31834df64f.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
283.	Dressler 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Economics of botulinum toxin therapy: influence of the abobotulinumtoxinA package size on the costs of botulinum toxin therapy.	J Clin Mov Disord. 2017 Apr 27;4:6. doi: 10.1186/s40734-017-0049-z. eCollection 2017.
284.	Field 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	AbobotulinumtoxinA (Dysport®), onabotulinumtoxinA (Botox®), and incobotulinumtoxinA (Xeomin®) neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients	Toxins. 2018;10(12):535. doi: 10.3390/toxins10120535.
285.	Holmes 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	A survey of the current practice of intramuscular Botulinum toxin injections for hemiplegic shoulder pain in the UK.	Disabil Rehabil. 2019 Mar;41(6):720-726. doi: 10.1080/09638288.2017.1400596.
286.	Holtz 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Treatment patterns of in-patient spasticity medication use after traumatic spinal cord injury: a prospective cohort study	Spinal Cord. 2018;56:1176-1183
287.	Hubble 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Dysport (botulinum toxin type A) in routine therapeutic usage: a telephone needs assessment survey of European physicians to evaluate current awareness and adherence to product labeling changes.	Clin Neuropharmacol. 2013 Jul-Aug;36(4):122-7. doi: 10.1097/WNF.0b013e318296e630.
288.	Liang 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Access to Focal Spasticity Care: A Cross Canada Survey of Physiatrists.	Can J Neurol Sci. 2020 Nov;47(6):834-838. doi: 10.1017/cjn.2020.108
289.	Baizabal-Carvalho 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (przegląd systematyczny dotyczący częstości występowania objawów grypopodobnych po zastosowaniu BTX-A)	Flu-like symptoms following botulinum toxin therapy	Toxicon. 2011;58:1-7
290.	Ashford 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (przegląd systematyczny, którego celem była identyfikacja metod oceny skuteczności BTX w leczeniu spastyczności)	Systematic review of upper-limb function measurement methods in botulinum toxin intervention for focal spasticity.	Physiother Res Int. 2013 Sep;18(3):178-89. doi: 10.1002/pri.1554.
291.	DRKS00003696	Punkty końcowe	Brak wyników	Modulation of cerebral somatosensory processing and nociception by treatment with botulinum toxin A in spasticity and dystonia	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003696
292.	DRKS00010413	Punkty końcowe	Brak wyników	Comparison of the therapeutic benefit to combination therapy of botulinum neurotoxin and cast as well as single dose of botulinum neurotoxin on the wrist spasticity in different time intervals	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010413 .

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
293.	EUCTR2015-000095-10-SE	Punkty końcowe	Brak wyników	Botulinum toxin-A as a treatment for chronic muscle-related pain in adults with spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000095-10-SE .
294.	EUCTR2019-003948-71-DE	Punkty końcowe	Brak wyników	A study investigating single injection of new botulinum toxin to determine safety and efficacy for treating spasticity in the upper limb	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003948-71-DE .
295.	Fateh 2019	Punkty końcowe	Brak wyników	Botulinum toxin a & weekly serial casting in ABI inpatients with lower extremity spasticity (ChemoCast)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903653 .
296.	IRCT20170826035914N2	Punkty końcowe	Brak wyników	Comparison of the effectiveness of phenol with botulinum toxin injection in lower extremities spasticity	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170826035914N2 .
297.	IRCT20200825048515N41	Punkty końcowe	Brak wyników	Evaluation of the effect of extracorporeal shockwave therapy after botulinum toxin injection on cuff muscle spasticity improvement	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200825048515N41 .
298.	ISRCTN92729017	Punkty końcowe	Brak wyników	A comparison of the effectiveness of botulinum toxin A and B in the treatment of adductor spasticity in adults	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN92729017 .
299.	JPRN-UMIN000019928	Punkty końcowe	Brak wyników	Study of rehabilitation intervention time after botulinum treatment for spasticity	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019928 .
300.	NCT00432055	Punkty końcowe	Brak wyników	Effects of Botulinum Toxin Type A in Adults With Cerebral Palsy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00432055 .
301.	NCT02400619	Punkty końcowe	Brak wyników	Shockwaves Therapy and Botulinum Toxin for the Treatment of Spasticity in Patients With Cerebral Palsy. A Cross Over RCT	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02400619 .
302.	NCT02604186	Punkty końcowe	Brak wyników	Effects of Botulinum Toxin Injections in Patients With Hereditary Spastic Paraplegia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02604186 .
303.	NCT04217187	Punkty końcowe	Brak wyników	Electrical Stimulation After Botulinum Toxin Injections to the Upper Extremity	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04217187 .
304.	NCT05226637	Punkty końcowe	Brak wyników	Does ESWT With BoNTA Treatment Improve Outcomes When Compared to Standard Management for Upper Limb Spasticity Patient	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05226637 .
305.	Frasson 2005	Punkty końcowe	Brak wyników liczbowych dla ocenianych punktów końcowych	Nerve stimulation boosts botulinum toxin action in spasticity.	Mov Disord. 2005 May;20(5):624-9. doi: 10.1002/mds.20395.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
306.	Rahman 2022	Punkty końcowe	Brak wyników w podgrupie pacjentów ze spastycznością leczonych Dysport	Botulinum Toxin Type A Immunogenicity across Multiple Indications: An Overview Systematic Review.	Plast Reconstr Surg. 2022 Apr 1;149(4):837-848. doi: 10.1097/PRS.0000000000008904.
307.	Phadke 2012	Punkty końcowe	Przegląd systematyczny dotyczący techniki neurofizjologicznych podczas leczenia BTX-A	Assessing the neurophysiological effects of botulinum toxin treatment for adults with focal limb spasticity: a systematic review.	Disabil Rehabil. 2012;34(2):91-100. doi: 10.3109/09638288.2011.591882.
308.	Sutherland 2022	Punkty końcowe	Przegląd systematyczny dotyczący zgodności projektów badań klinicznych dla BTX-A z wytycznymi	Do randomised controlled trials evaluating functional outcomes following botulinum neurotoxin-A align with focal spasticity guidelines? A systematic review.	Disabil Rehabil. 2022 Jan 4:1-9. doi: 10.1080/09638288.2021.2011437.
309.	Moccia 2020	Punkty końcowe	Sposób prezentacji danych uniemożliwiający ekstrakcję danych dla podgrupy pacjentów otrzymujących Dysport	Botulinum toxin for the management of spasticity in multiple sclerosis: the Italian botulinum toxin network study.	Neurol Sci. 2020 Oct;41(10):2781-2792. doi: 10.1007/s10072-020-04392-8.
310.	Abolfazli 2007	Typ publikacji	Abstrakt	Comparative study of neurodevelopment treatment with and without Dysport injection in the management of spasticity of hemiplegic patients	European journal of neurology. 2007;14:155
311.	Akulov 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Botulinum toxin dose reduction using electromyographic control in patients with upper limb spasticity	Journal of the neurological sciences. 2015;357:e350
312.	Ammendolia 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Treatment of spasticity in multiple sclerosis: botulinum toxin A injection versus radial shockwave therapy	Annals of physical and rehabilitation medicine. 2018;61:e364-e365
313.	Ayllon 2003	Typ publikacji	Abstrakt	Botulin toxin A - treatment of spastic cerebral palsy	Pediatric research. 2003;53:873
314.	Brashear 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Extension study to assess the safety and efficacy of repeated abobotulinumtoxinA injections in adults with upper limb spasticity	Neurology. 2016;86(16 suppl): P3.307
315.	Brashear 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Evidence for the use of BoNT in the lower extremity	Toxicon. 2018;156:S11-S12
316.	Bulloch 2015	Typ publikacji	Abstrakt	A literature survey of randomized, single- and double-blind clinical studies on branded botulinum neurotoxins	Toxicon. 2015;93:S13
317.	Burbaud 1996	Typ publikacji	Abstrakt	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients	European journal of neurology. 1996;3 (Suppl 2):4
318.	Corliss 2009	Typ publikacji	Abstrakt	A meta-analysis of spasticity and pain: implications for botulinum toxin treatment	Pain medicine (Malden, Mass.). 2009;10:273

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
319.	Dashtipour 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Poster 203 Systematic Literature Review of AbobotulinumtoxinA in Randomized, Controlled Clinical Trials for Adult Lower Limb Spasticity.	PM R. 2016 Sep;8(9S):S227-S228. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.07.241.
320.	Dinet 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Economic Modeling of The Use of Botulinum Toxin A in A Homogenous Patient Population Based on Real-Life Clinical Practice: Ulis-li (The Upper Limb International Spasticity Study).	Value Health. 2014 Nov;17(7):A377. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2596.
321.	Esquenazi 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Patient registry of spasticity care world data analysis based on physician experience	PM and R. Conference: 2016 annual assembly of the american academy of physical medicine and rehabilitation, AAPM and r 2016. United States. Conference start: 20161020. Conference end: 20161023. 2016;8:S254
322.	Esquenazi 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Importance of walking speed assessment as an indicator of functional improvement in adults with spastic hemiparesis after repeated administrations of abobotulinum toxin A	Journal of neurophysiology. 2017;8(5 Suppl):52 doi: 10.4172/2155-9562-C1-056
323.	Esquenazi 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Importance of walking-speed assessment as an indicator of functional improvement in adults with spastic hemiparesis after repeated administrations of abobotulinumtoxinA	Muscle & nerve. 2017;56:589
324.	Esquenazi 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Physician's global assessment of response to repeated abobotulinumtoxinA injections in adults with lower limb spasticity post-stroke or traumatic brain injury	Neurology. 2018;90(Suppl 1):15
325.	Esquenazi 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Repeated abobotulinumtoxinA injections benefit walking speed, step length, and cadence in adults with spastic hemiparesis due to stroke or traumatic brain injury	Neurorehabilitation and neural repair. 2018;32:1074
326.	Esquenazi 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Video and temporal spatial parameter assessment of gait pre-/post- abobotulinumtoxinA treatment	Toxicon. 2018;156:S29
327.	Esquenazi 2018	Typ publikacji	Abstrakt	AbobotulinumtoxinA (Dysport®) improves functional outcomes after single and repeat dosing in adults and children with spasticity	Toxicon. 2018;156:S30-S31
328.	Esquenazi 2021	Typ publikacji	Abstrakt	A phase IV, randomized, double-blind cross-over study comparing the clinical safety, efficacy and duration of abobotulinumtoxinA with onabotulinumtoxinA in adults with upper-limb spasticity: the DIRECTION study	Movement disorder. 2021;36:S31

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
329.	Esquenazi 2021	Typ publikacji	Abstrakt	A phase iv, randomized, double-blind cross-over study comparing the clinical safety, efficacy and duration of abobotulinumtoxinA with onabotulinumtoxinA in adults with upper-limb spasticity	PM and r. 2021;13:S115
330.	Esquenazi 2021	Typ publikacji	Abstrakt	AbobotulinumtoxinA: evidence for long duration of response from 5 patient populations	Toxicon. 2021;190:S21-S22
331.	Francisco 2016	Typ publikacji	Abstrakt	The adult spasticity international registry (aspire study): baseline demographics and clinical characteristics of patients treated for spasticity	PM and R. Conference: 2016 annual assembly of the American Academy of physical medicine and rehabilitation, AAPM and r 2016. United States. Conference start: 20161020. Conference end: 20161023. 2016;8:S251-252
332.	Gracies 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Poster 288 Efficacy and Safety of Repeated AbobotulinumtoxinA Injections in Adults with Lower Limb Spasticity.	PM R. 2016 Sep;8(9S):S254. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.07.461.
333.	Gracies 2007	Typ publikacji	Abstrakt	Botulinum neurotoxin type A versus oral tizanidine in the treatment of upper-limb spasticity. A double-blind placebo-controlled multicenter trial	Archives of physical medicine and rehabilitation. 2007;88:E4
334.	Gracies 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Initial results from the international double-blind phase III study of Dysport in the treatment of adults with upper limb Spasticity	Annals of physical and rehabilitation medicine. 2014;57:e43-e44
335.	Gracies 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA (dysport) in the treatment of adults with upper limb spasticity: randomized double-blind placebo-controlled phase III study	PM and R. 2014;6:S85
336.	Gracies 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Duration of effect of abobotulinumtoxinA (Dysport®) in adult patients with upper limb spasticity (ULS) post-stroke or traumatic brain injury	Neurology. 2017;88:
337.	Gracies 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Treatment frequency for long-term efficacy of abobotulinumtoxinA injections: a phase 3 study in patients with upper limb spasticity following stroke or traumatic brain injury	Neurorehabilitation and neural repair. 2018;32 (12):1091
338.	Gracies 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Improvement of active movement and function in adults with chronic spastic paresis following repeated treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport®)	Toxicon. 2016;123:S34-S35

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
339.	Gracies 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Duration of effect of abobotulinumtoxinA (Dysport) in adult patients with upper limb spasticity (ULS) post stroke or traumatic brain injury	Toxicon. 2016;123:S35
340.	Gracies 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Randomized, double-blind placebo-controlled phase iii study of dysport, abobotulinumtoxinA, in the treatment of adults with upper limb spasticity	PM and r. 2014;6:S327
341.	Gracies S 2018	Typ publikacji	Abstrakt	AbobotulinumtoxinA time to retreatment across indications	Toxicon. 2018;156:S41
342.	Gracies 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Baseline characteristics of adult patients with lower limb spasticity included in a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 2 doses of abobotulinumtoxinA (Dysport)	Toxicon. 2015;93:S29-S30
343.	Gracies 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Duration of effect of abobotulinumtoxinA in adult patients with lower limb spasticity post-stroke or traumatic brain injury	Muscle & nerve. 2017;56:592-e25
344.	Gracies 2015	Typ publikacji	Abstrakt	AbobotulinumtoxinA (Dysport) in the treatment of adults with upper limb spasticity in a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Toxicon. 2015;93:S30
345.	Gracies 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Continuous improvement in composite active range of motion across repeated injections with abobotulinumtoxinA (Dysport®) for upper and lower limb spasticity	Neurorehabilitation and neural repair. 2018;32:350-351
346.	Gracies J R 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Abobotulinumtoxina injections in patients with upper and lower limb spastic paresis and impaired function following stroke or traumatic brain injury	Neurorehabilitation and neural repair. 2018;Conference: 10th World Congress for NeuroRehabilitation, WCNR 2018. India. 32:340
347.	Gracies 2001	Typ publikacji	Abstrakt	Evidence for increased antagonist strength and movement speed following botulinum toxin injections in spasticity	Neurology.2001;56(Suppl 3):S01.006
348.	Gul 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Poster 292 Improvement of Spasticity Following AbobotulinumtoxinA (Dysport®) Injections in Shoulder Muscles in Hemiparetic Patients with Upper Limb Spasticity-Sub-Analysis of a Prospective, Long-Term, Open-Label Study with Single and Repeated Injection Cycles.	PM R. 2016 Sep;8(9S):S255. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.07.465.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
349.	Gul 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Improvement of spasticity following abobotulinumtoxinA (Dysport) injections in shoulder muscles in hemiparetic patients with upper limb spasticitiesub-analysis of a prospective, long-term, open-label study with single and repeated injection cycles	PM and R. Conference: 2016 annual assembly of the american academy of physical medicine and rehabilitation, AAPM and r 2016. United states. Conference start: 20161020. Conference end: 20161023. 2016;8:S255
350.	Hedera 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Frequency and dosing of repeated abobotulinumtoxinA injections in non-gastrocnemius soleus complex muscles in adults with lower limb spasticity following a stroke or traumatic brain injury	PM&R. 2018;10:S32
351.	Hyman 1997	Typ publikacji	Abstrakt	Botulinum toxin (Dysport) treatment of upper leg adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double-blind, placebo controlled, dose ranging study	European journal of neurology. 1997;4 (Suppl 1):S82
352.	Jabbari 1995	Typ publikacji	Abstrakt	Botulinum toxin a effectiveness against spasticity and muscle spasms	Archives of physical medicine and rehabilitation. 1995;76:1063
353.	Jabbari 1995	Typ publikacji	Abstrakt	Effectiveness of botulinum toxin A in patients with spasticity	Movement disorders. 1995;10:379
354.	Jacinto 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Poster 313 Relationship Between AbobotulinumtoxinA Injections into Shoulder Muscles and Patient Centred Primary Goal Selection and Achievement: Sub-Analyses from the Upper Limb International Spasticity (ULIS)-II Study.	PM R. 2016 Sep;8(9S):S262. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.07.483.
355.	Jacobson 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Botulinum toxin-a for chronic pain in spastic cerebral palsy: a randomized placebo-controlled double-blinded trial	Developmental medicine and child neurology. 2019;61:34
356.	Javadzadeh 2006	Typ publikacji	Abstrakt	Comparing the effectiveness of different doses of botulinum toxin on improvement of walking and reducing the spasticity in spastic diplegic cerebral palsy	European journal of pediatrics. 2006;165:216
357.	Koman 2004	Typ publikacji	Abstrakt	A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial evaluating the effect of botulinum A toxin on upper extremity spasticity associated with cerebral palsy	Developmental medicine and child neurology. 2004;46:10
358.	Lannin 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Design and feasibility of a randomized clinical trial to evaluate the effect of intensive rehabilitation following botulinum toxin injections in neurological patients with spasticity	Neurorehabilitation and neural repair. 2012;26:717

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
359.	Lannin 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Design and feasibility of a randomized clinical trial to evaluate the effect of intensive rehabilitation following botulinum toxin injections in neurological patients with spasticity	Neurorehabilitation and neural repair. 2012;26:717
360.	Lejeune 2018	Typ publikacji	Abstrakt	AbobotulinumtoxinA injections in shoulder muscles: results from a real world (ULIS-II) and a phase 3 (AUL) study	Neurorehabilitation and neural repair. 2018;Conference: 10th World Congress for NeuroRehabilitation, WCNR 2018. India. 32:331
361.	Li 2006	Typ publikacji	Abstrakt	Dose-effect relationship of botulinum toxin type A in spasticity - preliminary study	Neurorehabilitation and neural repair. 2006;20:197
362.	Lotito 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Botulinum toxin for the treatment of spastic equinovirus foot in adults: effect on gait parameters. Comparative randomized double-blind trial versus placebo	Annals of physical and rehabilitation medicine. 2011;54:e137-e138
363.	Maanum 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Validity of the Gait Deviation Index in adults with spastic cerebral palsy: an explorative study from a randomized controlled trial	Developmental medicine and child neurology. 2011;53:87-88
364.	Maggio 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Direct comparisons for botulinum neurotoxins in movement disorders	European journal of neurology. Conference: 2nd congress of the European academy of neurology. Copenhagen Denmark. Conference start: 20160528. Conference end: 20160531. Conference publication: (var. pagings). 2016;23:655
365.	Marciniak 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Poster 308 Improvement of Spasticity, Active Movements and Active Function after Repeated Injections of AbobotulinumtoxinA (Dysport) in Adults with Spastic Paresis in the Upper Limb: Results of a Phase III Open-Label Extension Study.	PM R. 2016 Sep;8(9S):S260. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.07.479.
366.	Marciniak 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Improvement of spasticity, active movements and active function after repeated injections of abobotulinumtoxinA (Dysport) in adults with spastic paresis in the upper limb: results of a phase III open-label extension study	PM and R. Conference: 2016 Annual Assembly of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, AAPM and r 2016. United States. Conference start: 20161020. Conference end: 20161023. 2016;8:S260
367.	Marciniak 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA (Dysport) in adult hemiparetic patients with upper limb spasticity previously treated with botulinum toxins	Neurorehabilitation and neural repair. 2017;31:NP13
368.	Marciniak 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Poster 28 efficacy and safety of abobotulinumtoxinA (Dysport) in adult hemiparetic patients with upper limb spasticity previously treated with botulinum toxins	PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation. 2015;7:s100-s101

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
369.	Marciniak 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA (Dysport) in adult hemiparetic patients with upper limb spasticity previously treated with botulinum toxins	PM and R. (var. pagings). 2015;7:S100-S101
370.	McAllister 2017	Typ publikacji	Abstrakt	AbobotulinumtoxinA injections in the upper and lower limb in patients with spastic paresis and impaired function following stroke or traumatic brain injury	PM&R. 2017;9:s157
371.	Meenken 2014	Typ publikacji	Abstrakt	How to apply botulinumneurotoxin in arm spasticity? A randomized study comparing electromyography and ultrasound versus palpation guided injection technique and their influence on quality of life and clinical outcome	Movement disorders. 2014;29:S406
372.	Napoli 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Dosing of abobotulinumtoxinA (Dysport®) injections for adults with lower limb spasticity	PM and r. 2018;10:S25
373.	O'Brien 1995	Typ publikacji	Abstrakt	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the use of botulinum toxin type A in the treatment of spasticity	Neurology. 1995;45 (Suppl 4):A329
374.	O'Dell 2015	Typ publikacji	Abstrakt	AbobotulinumtoxinA (Dysport) in the treatment of adult patients with upper limb spasticity due to traumatic brain injury	PM and R. (var. pagings). 2015;7:S103
375.	Olyaei 2005	Typ publikacji	Abstrakt	Comparative study of neurodevelopment treatment with or without BTX-A injection in the management of spasticity of hemiplegic patients	Journal of the neurological sciences. 2005;238 (Suppl 1):S347
376.	Renklitepe 1996	Typ publikacji	Abstrakt	Botulinum toxin in the treatment of upper limb spasticity	European journal of neurology. 1996;3 (Suppl 2):84
377.	Schnitzler 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Economic benefits of adult upper limb spasticity treatment with abobotulinumtoxinA compared with onabotulinumtoxinA or incobotulinumtoxinA: analysis of a real-life setting in France	Toxicon. 2018;156:S103-104
378.	Shaw 2008	Typ publikacji	Abstrakt	RCT to evaluate the clinical effect and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin	International journal of stroke. 2008;3:139
379.	Stoquart 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Efficacy of abobotulinumtoxinA for the treatment of hemiparetic adult patients with lower limb spasticity previously treated with botulinum toxins	Toxicon. 2018;156:S108

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
380.	Suputtitada 2003	Typ publikacji	Abstrakt	Effectiveness of low-dose botulinum toxin in the treatment of spasticity in adult patients	Proceedings of 2nd world congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine - ISPRM. 2003;:611-618
381.	Thompson 1999	Typ publikacji	Abstrakt	Evaluating the role of botulinum toxin type A in adults with focal spasticity	European journal of neurology. 1999;6:S75
382.	Turner-Stokes 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Poster 373-C Integrated Upper Limb Spasticity Management Including Botulinum Toxin A (BoNT-A) on Patient-Centered Goal Attainment: Methodology for ULIS-III and Initial Goal-Setting Data.	PM R. 2016 Sep;8(9S):S331. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.08.022.
383.	Vidal 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Efficacy of radial extracorporeal shock wave therapy compared to botulinum toxin type a in the treatment of lower extremity spasticity in patients with cerebral palsy	Annals of physical and rehabilitation medicine. 2018;(no pagination):
384.	Vilain Claire 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Duration of effect of abobotulinumtoxinA (Dysport®) in adult patients with upper limb spasticity (ULS) post-stroke or traumatic brain injury	Basal ganglia. 2017;8:15
385.	Wissel 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Poster 370 An International, Observational Study of Botulinum Toxin Type A in Spasticity - SPasticity in PractiCE (SPACE).	PM R. 2016 Sep;8(9S):S281. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.07.297.
386.	Smith SJ 1999	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania na etapie abstraktów Smith 2000	A double blind randomised placebo controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury	2nd World Congress in Neurological Rehabilitation. 1999;:40
387.	ISRCTN95945958	Typ publikacji	Brak wyników	A pragmatic randomised controlled trial of botulinum toxin and functional electrical stimulation in equinovarus spasticity	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95945958 .
388.	Ade-Hall 2001	Typ publikacji	Erratum do wykluczonego PS na etapie abstraktów (Ade-Hall 20001)	Erratum: A systematic review of controlled trials of the use of botulinum toxin type A for the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy (Movement Disorders)	Movement Disorders. 2001;16:382
389.	Barrett 2011	Typ publikacji	Komentarz	What are the long-term consequences of botulinum toxin injections in spastic cerebral palsy?	Dev Med Child Neurol. 2011 Jun;53(6):485. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03950.x
390.	Bhakta 1995	Typ publikacji	Komentarz	Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995 Nov;59(5):562. doi: 10.1136/jnnp.59.5.562-a.
391.	Borodic 1992	Typ publikacji	Komentarz	Treatment of spasticity with botulinum toxin.	Ann Neurol. 1992 Jan;31(1):113. doi: 10.1002/ana.410310122.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
392.	Chau 2014	Typ publikacji	Komentarz	Further evidence for botulinum toxin a in cerebral palsy	Journal of Pediatrics. 2014;165:15-17
393.	Dai 2007	Typ publikacji	Komentarz	Potential of botulinum toxin type A with oral anti-spasticity medications in the management of focal spasticity.	J Rehabil Med. 2007 Mar;39(2):189; author reply 189. doi: 10.2340/16501977-0012.
394.	Dobkin 2009	Typ publikacji	Komentarz	Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review).	Neurology. 2009 Sep 1;73(9):736; author reply 737-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181af0b6e.
395.	Geller 1997	Typ publikacji	Komentarz	Botulinum toxin A.	Arch Phys Med Rehabil. 1997 Feb;78(2):233-4. doi: 10.1016/s0003-9993(97)90270-7.
396.	Hardie 2000	Typ publikacji	Komentarz	Botulinum toxin in muscle spasticity.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Jun;68(6):689-90. doi: 10.1136/jnnp.68.6.689.
397.	Ismail 2015	Typ publikacji	Komentarz	Biceps Brachii Botulinum Toxin Injections: To Be or Not to Be.	Can J Neurol Sci. 2015 Nov;42(6):482. doi: 10.1017/cjn.2015.290.
398.	Kwakkel 2015	Typ publikacji	Komentarz	Botulinum toxin A for upper limb spasticity.	Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):969-71. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00222-7.
399.	Lin 2005	Typ publikacji	Komentarz	Efficacy of botulinum toxin A, serial casting, and combined treatment for spastic equinus: a retrospective analysis.	Dev Med Child Neurol. 2005 Sep;47(9):635; author reply 635. doi: 10.1017/s0012162205211295.
400.	Papavasiliou 2018	Typ publikacji	Komentarz	Risk of systemic adverse events after botulinum neurotoxin A treatment in cerebral palsy.	Dev Med Child Neurol. 2018 Nov;60(11):1074. doi: 10.1111/dmcn.14025.
401.	Robertshaw 2005	Typ publikacji	Komentarz	Botulinum toxin A dosage: autonomic function as a measure of side effects.	Dev Med Child Neurol. 2005 Nov;47(11):792. doi: 10.1017/S0012162205001659.
402.	Sandrini 2008	Typ publikacji	Komentarz	The effects of botulinum toxin in spasticity and headaches: a common key?	Funct Neurol. 2008 Apr-Jun;23(2):61.
403.	Simpson 2009	Typ publikacji	Komentarz	Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review).	Neurology. 2009 Sep 1;73(9):736-7; author reply 737-8.
404.	Smith 2015	Typ publikacji	Komentarz	X marks the spot: motor endplate-targeted botulinum toxin injections of the gracilis.	Dev Med Child Neurol. 2015 May;57(5):407-8. doi: 10.1111/dmcn.12696.
405.	Yelnik 2010	Typ publikacji	Komentarz	Active upper-limb movement can be improved in hemiplegic patients by botulinum toxin injection	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2010;81:357
406.	Yiannakopoulou 2017	Typ publikacji	Komentarz	Botulinum toxin and safety issues in cerebral palsy.	Dev Med Child Neurol. 2017 Mar;59(3):245. doi: 10.1111/dmcn.13326.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
407.	Jacinto 2020	Typ publikacji	Korekta do wykluczonego badania Jacinto 2020	Corrigendum: Patient Perspectives on the Therapeutic Profile of Botulinum Neurotoxin Type A in Spasticity (Front. Neurol. (2020), 11, (388), 10.3389/fneur.2020.00388)	Frontiers in Neurology. 2020;11:388
408.	NA 2014	Typ publikacji	Korekta do wykluczonego badania Jost 2014	Erratum: AbobotulinumtoxinA for the treatment of upper limb spasticity (Clinical Investigation.) (2014) 4:9 (847-865)	Clinical Investigation. 2014;4:1056
409.	Lejeune 2021	Typ publikacji	Korekta do wykluczonej publikacja Lejeune 2020	Corrigendum to AbobotulinumtoxinA injections in shoulder muscles to improve adult upper limb spasticity: Results from a phase 4 real-world study and a phase 3 open-label trial.	J Rehabil Med. 2021 May 3;53(5):jrm00187. doi: 10.2340/16501977-2830.
410.	Laxe 2019	Typ publikacji	Podsumowanie wyn ków przeglądu systematycznego	Which interventions are useful for managing muscle spasticity in individuals who sustained traumatic brain injury?-A Cochrane Review summary with commentary	NeuroRehabilitation. 2019;44:157-159
411.	Abrams 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	Management of chronic spinal cord dysfunction	CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2015;21:188-200
412.	Bell 2000	Typ publikacji	Praca pogładowa	Pharmacotherapy with botulinum toxin: harnessing nature's most potent neurotoxin.	Pharmacotherapy. 2000 Sep;20(9):1079-91. doi: 10.1592/phco.20.13.1079.35040.
413.	Busey 2020	Typ publikacji	Praca pogładowa	The evidence for noncosmetic uses of botulinum toxin	Journal of Family Practice. 2020;69:447-453
414.	Car 2021	Typ publikacji	Praca pogładowa	Botulinum toxin type-A preparations are not the same medications – Basic science (Part 1)	Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2021;55:133-140
415.	Cocco 2018	Typ publikacji	Praca pogładowa	Recent developments in clinical trials of botulinum neurotoxins.	Toxicon. 2018 Jun 1;147:77-83. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.08.014.
416.	Davis 2000	Typ publikacji	Praca pogładowa	Botulinum toxin and spasticity.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Aug;69(2):143-7. doi: 10.1136/jnnp.69.2.143.
417.	Esquenazi 2005	Typ publikacji	Praca pogładowa	Botulinum neurotoxin in muscle overactivity.	J Head Trauma Rehabil. 2005 Nov-Dec;20(6):563-7. doi: 10.1097/00001199-200511000-00007.
418.	Ferrari 2018	Typ publikacji	Praca pogładowa	Pharmacological differences and clinical implications of various botulinum toxin preparations: A critical appraisal	Functional Neurology. 2018;33:7-18
419.	Ferreira Camargo 2019	Typ publikacji	Praca pogładowa	Use of botulinum toxin for movement disorders	Drugs in Context. 2019;8: 212586
420.	Hambleton 1993	Typ publikacji	Praca pogładowa	Therapeutic application of botulinum toxin.	J Med Microbiol. 1993 Oct;39(4):243-5. doi: 10.1099/00222615-39-4-243.

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
421.	Jost 2014	Typ publikacji	Praca pogładowa	AbobotulinumtoxinA for the treatment of upper limb spasticity	Clinical Investigation. 2014;4:847-865
422.	Keam 2011	Typ publikacji	Praca pogładowa	Botulinum toxin A (Dysport®): in dystonias and focal spasticity.	Drugs. 2011 May 28;71(8):1043-58. doi: 10.2165/11206340-000000000-00000.
423.	Koussoulakos 2009	Typ publikacji	Praca pogładowa	Botulinum neurotoxin: the ugly duckling.	Eur Neurol. 2009;61(6):331-42. doi: 10.1159/000210545.
424.	Li 2021	Typ publikacji	Praca pogładowa	Correction: The use of botulinum toxin for treatment of spasticity (Handbook of Experimental Pharmacology, (2019), 10.1007/164_2019_315)	Handbook of Experimental Pharmacology. 2021;263:281
425.	Metcalfe 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	Novel Uses for Botulinum Neurotoxin in Upper Limb Surgery.	J Hand Microsurg. 2015 Jun;7(1):102-3. doi: 10.1007/s12593-014-0153-3.
426.	Moeini-Naghani 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children.	Semin Neurol. 2016 Feb;36(1):64-72. doi: 10.1055/s-0036-1571847.
427.	Moore 2002	Typ publikacji	Praca pogładowa	Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence?	Eur J Neurol. 2002 May;9 Suppl 1:42-7; discussion 53-61. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1042.x.
428.	Paul 2009	Typ publikacji	Praca pogładowa	Controversy: botulinum toxin in pregnancy.	J Cutan Aesthet Surg. 2009 Jan;2(1):4-5. doi: 10.4103/0974-2077.53091.
429.	Preiss 2003	Typ publikacji	Praca pogładowa	The effects of botulinum toxin (BTX-A) on spasticity of the lower limb and on gait in cerebral palsy.	J Bone Joint Surg Br. 2003 Sep;85(7):943-8. doi: 10.1302/0301-620x.85b7.13967.
430.	Razmeh 2018	Typ publikacji	Praca pogładowa	Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Clinical aspects, diagnosis and treatments.	Neurol Int. 2018 Apr 4;10(1):7516. doi: 10.4081/ni.2018.7516.
431.	Rekand 2012	Typ publikacji	Praca pogładowa	Spasticity following spinal cord injury.	Tidsskr Nor Laegeforen. 2012 Apr 30;132(8):970-3. doi: 10.4045/tidsskr.10.0872.
432.	Simpson 1997	Typ publikacji	Praca pogładowa	Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity.	Muscle Nerve Suppl. 1997;6:S169-75.
433.	Simpson 2000	Typ publikacji	Praca pogładowa	Treatment of spasticity with botulinum toxin.	Muscle Nerve. 2000 Apr;23(4):447-9.
434.	Simpson 2008	Typ publikacji	Praca pogładowa	Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.	Neurology. 2008 May 6;70(19):1691-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4.
435.	Solaro 2010	Typ publikacji	Praca pogładowa	Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis	Drugs. 2010;70:1245-1254

Lp.	Akronim badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacja
436.	Ward 2008	Typ publikacji	Praca pogładowa	Botulinum toxin in spasticity treatment in adults.	Nervenarzt. 2008 Jun;79(Suppl 1):22-3.
437.	Bell 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa / news	Spasticity and Traumatic Brain Injury	Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2016;97:179-180
438.	Smith 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa z opisem pojedynczych przypadków	The medical management of cerebral palsy	Paediatrics and Child Health (United Kingdom). 2016;26:378-382
439.	Esquenazi 2021	Typ publikacji	Protokół	AbobotulinumtoxinA Versus OnabotulinumtoxinA in Adults with Upper Limb Spasticity: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study Protocol.	Adv Ther. 2021 Nov;38(11):5623-5633. doi: 10.1007/s12325-021-01896-3.
440.	Kinnear 2012	Typ publikacji	Protokół	Physical therapies as an adjunct to Botulinum toxin-A injection of the upper or lower limb in adults following neurological impairment.	Syst Rev. 2012 Jun 26;1:29. doi: 10.1186/2046-4053-1-29.
441.	Turner-Stokes 2016	Typ publikacji	Protokół	Impact of integrated upper limb spasticity management including botulinum toxin A on patient-centred goal attainment: rationale and protocol for an international prospective, longitudinal cohort study (ULIS-III).	BMJ Open. 2016 Jun 17;6(6):e011157. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011157.
442.	Lyons 2007	Typ publikacji	Protokół przeglądu systematycznego	Botulinum toxin for adult spasticity after stroke or nonprogressive brain lesion	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007
443.	NCT01682148	Typ publikacji	Raport do wykluczonego badania Rekan 2019	Comparing Lower-concentration Dysport Treatment Targeted to the Neuromuscular Junction With Current Clinical Practice	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01682148 .
444.	NCT02969356	Typ publikacji	Raport do wykluczonego Gracies 2021	Study to Evaluate Effects of DYSPORT® Injected in Lower and Upper Limb Combined With Guided Self-Rehabilitation Contract (GSC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02969356 .
445.	Biering-Soerensen 2022	Typ publikacji	Wytyczne	European expert consensus on improving patient selection for the management of disabling spasticity with intrathecal baclofen and/or botulinum toxin type A.	J Rehabil Med. 2022 Jan 3;54:jrm00241. doi: 10.2340/16501977-2877.

Tabela 47.
Publikacje niedostępne

Lp.	Akronim badania	Pełen tytuł	Publikacja
1.	Hesse S 1992	Botulinum toxin therapy for upper limb flexor spasticity: preliminary results	Journal of Rehabilitation Sciences. 1992;5:98-101
2.	Pisano F 2002	Effects of short-term electrical stimulation in addition to botulinum toxin A treatment in the upper limb spasticity	Proceedings of the 3rd World Congress in Neurological Rehabilitation. 2002
3.	Kanovsky 2002	Botulinum toxin A in the treatment of cerebral palsy	Periodicum Biologorum. 2002;104:39-42
4.	Mosler 2017	Treatment of spasticity with botulinum neurotoxin type A: Mobilizing patients again with higher doses?	Neurologie und Rehabilitation. 2017;23:267
5.	Nicholas 2007	Multiple sclerosis.	BMJ Clin Evid. 2007 Aug 15;2007:1202.
6.	O'Brien 2001	Chemodenervation with botulinum toxin for spasticity and dystonia. The effects on gait.	Adv Neurol. 2001;87:265-9.
7.	Fathi 2020	Effect of Botulinum Toxin on Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis.	Curr Pharm Des. 2020;26(37):4796-4807. doi: 10.2174/1381612826666200518105633.
8.	Richman 1997	Therapeutic use of botulinum toxin type A in cerebral palsy. Botulinum-toxin therapy shows promising future.	Rehab Manag. 1997 Dec-Jan;10(1):59-61.
9.	NA 1996	Botulinum-A toxin for treatment of chronic spasticity (Executive Summary File--vol.11, no.6, 1996).	Tecnologica. 1996 Sep:7-9.
10.	Roccella 1999	The type A botulinum toxin in the treatment of spasticity in evolutive age.	Minerva Pediatr. 1999 Nov-Dec;51(11-12):367-73.

Aneks C. Formularze wykorzystane w analizie

C.1. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 48.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	<u>I</u> / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

C.2. Skala NICE

Tabela 49.
Formularz oceny wiarygodności badań nRCT wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Nazwa badania
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA		

C.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 50.
Formularz do opisu charakterystyki badań

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)				
Opis badania (metodyka) + cel				
Kryteria włączenia				
1)				
Kryteria wykluczenia				
1)				
Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Interwencja 3	Interwencja 4
Cecha 1				
Cecha 2				
...				
Schemat badania				
Układ badania				
Schemat leczenia w grupie badanej				
Schemat leczenia w grupie kontrolnej				
Kointerwencje				
Okres interwencji				
Okres obserwacji				
Ocena wiarygodności				
Podtyp badania wg AOTMiT				
Testowana hipoteza				
Randomizacja				
Ukrycie kodu alokacji				
Zaślepienie				

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)
Analiza wyników
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane
Lokalizacja badania
Sponsor
Oceniane punkty końcowe
Komentarz

Tabela 51.
Formularz do ekstrakcji danych dichotomicznych

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	

Tabela 52.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	