



Opinia nr 173/2020

z dnia 31 grudnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Prialt (zykonotyd), we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Prialt (zykonotyd), roztwór do infuzji 100 µg/ml we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1), w populacji pacjentów z paraplegią spastyczną, z występującym przewlekłym zespołem bólowym po urazie, wymagający leczenia dooponowego, u których wcześniejsze leczenie nie przynosiło pożądanych efektów, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Prialt (zykonotyd), roztwór do infuzji 100 µg/ml we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1), w populacji pacjentów z paraplegią spastyczną, z występującym przewlekłym zespołem bólowym po urazie, wymagający leczenia dooponowego, u których wcześniejsze leczenie nie przynosiło pożądanych efektów, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zykonytydu przeprowadzono na podstawie opisu dwóch przypadków leczenia zykonytydem u pacjentów ze spastycznością po urazie rdzenia kręgowego (Ridgeway 2000). Opis pierwszego przypadku obejmuje 9 miesięcy leczenia zykonytydem, podczas których nie występowała spastyczność lub występowała w łagodnym nasileniu. Drugi przypadek dotyczy pacjentki, u której po zastosowaniu zykonytydu wystąpiły działania niepożądane i pacjentkę wycofano z leczenia zykonytydem.

Szerszej populacji niż wnioskowana, obejmującej leczenie przewlekłego bólu o etiologii nienowotworowej (w tym bólu pourazowego), dotyczą dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne, z pierwszorzędnym punktem końcowym w postaci zmiany punktacji w skali VASPI (*Visual Analog Scale of Pain Intensity*) (badanie o akronimie 96-002 Wallace 2006, Rauck 2006). Zgodnie z wynikami ww. badań pacjenci leczeni zykonytydem



mieli statystycznie istotną większą poprawę punktacji w skali VASPI niż pacjenci w grupie placebo.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z informacjami przedstawionymi we wniosku, analizowaną populację docelową stanowią pacjenci z paraplegią spastyczną, z występującym przewlekłym zespołem bólowym po urazie, wymagający leczenia dooponowego, u których wcześniejsze leczenie nie przynosiło pożądanych efektów.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi i opiniami ekspertów stosowanie zykonotydu jest zalecane w terapii przewlekłego zespołu bólowego, wymagającego leczenia dooponowego.

Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Prialt (zykonotydu), roztwór do infuzji 100 µg/ml we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu Ministra Zdrowia populację docelową stanowią pacjenci z paraplegią spastyczną (uszkodzenie rdzenia kręgowego typu ASIA A od poziomu Th7/8), która wystąpiła po urazie (złamanie kręgosłupa w odcinku piersiowym). Następnie rozwinął się zespół bólowy o charakterze mieszanym (neuropatyczno-nocyceptywnym/central pain) w zakresie odcinka piersiowego kręgosłupa oraz kończyn dolnych.

W analizowanej populacji stosowano wielokierunkowe leczenie przeciwbólowe (selektywna przednioboczna obustronna chordotomia na wysokości segmentu rdzenia Th5, obustronna rizotomia korzeni Th5, SCS) z nieznaczną poprawą. Ponadto stosowano duże dawki leków opioidowych (Metadon Durogesic), które przynosiły częściową ulgę, ale jednocześnie z uwagi na liczne działania niepożądane utrudniały lub wręcz uniemożliwiały codzienne funkcjonowanie w sferze społeczno-zawodowej.

W analizowanej populacji zastosowano także wnioskowaną technologię. Zaobserwowano redukcję dolegliwości bólowych przy jednoczesnym ograniczeniu stosowania leków opioidowych. Stwierdzono poprawę w zakresie codziennego funkcjonowania oraz możliwości wykonywania pracy zawodowej.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wniosku stosowanie ocenianego produktu leczniczego ma służyć leczeniu zespołu bólowego który rozwinął się po urazie kręgosłupa.

Mając na uwadze powyższe, przyjęto, że analizowaną populację docelową stanowią pacjenci z paraplegią spastyczną, z występującym przewlekłym zespołem bólowym po urazie, wymagający leczenia dooponowego, u których wcześniejsze leczenie nie przynosiło pożądanych efektów.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Paraplegia spastyczna

G82.1 - Kurczowe porażenie kończyn dolnych

Termin paraplegia spastyczna używany jest w dwóch znaczeniach – w pierwszym to stwierdzany klinicznie zespół objawów spastycznego porażenia obu kończyn dolnych, będący wynikiem uszkodzenia dróg piramidowych, w drugim oznacza grupę chorób, w której zespół ten dominuje, a których etiologia przez długi czas była nieznana.

Spastyczność jest zaburzeniem czuciowo-ruchowym, objawiającym się mimowolną, przerywaną lub stałą aktywacją mięśni. Powstaniu spastyczności sprzyjają również bodźce bólowe, które powodują

skurcze zginaczy (jednoczesny skurcz stawu biodrowego, kolanowego i skokowego). Całkowite przerwanie rdzenia lub rozległe uszkodzenia rdzenia w SM powodują natomiast zgięciową paraplegię.

Spastyczność występuje u chorych po udarach lub urazach mózgu, u dzieci z porażeniem mózgowym, w stwardnieniu rozsianym, w chorobach rdzenia kręgowego i urazach kręgosłupa, w których dochodzi do uszkodzenia rdzenia. Dokładne dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania spastyczności w populacji nie są znane.

Spastyczność pourazowa jest wysoce rozpowszechniona jako wtórne następstwo urazu rdzenia kręgowego. Problem się utrzymuje u jednej trzeciej pacjentów do 5 lat po urazie, a u jednego na pięciu pacjentów ma ciągle ograniczenia funkcjonowania związane ze spastycznością.

Zespół bólowy o charakterze mieszanym (neuropatyczno-nocyceptywnym/central pain)

Ból neuropatyczny jest to ból neurogeny, który występuje w neuropatiach, czyli chorobach nerwów obwodowych oraz jako efekt uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W bólach neurogennych zawsze występują kliniczne objawy uszkodzenia nerwów i zazwyczaj przyczyna uszkodzenia jest znana.

Najczęściej występującymi postaciami bólu neuropatycznego są: neuropatia cukrzycowa, neuropatia występująca po półpaścu, zespół kanału nadgarstka, dystrofia odruchowa współczulna, zespół wielobjawowego bólu miejscowego (CRPS), ból fantomowy, ból ośrodkowy.

Ból neuropatyczny jest również częstą dolegliwością występującą u chorych zakażonych wirusem HIV, czy w chorobie nowotworowej.

Ze względu na miejsce powstania, ból dzielimy na:

- receptorowy (nocyceptywny) – spowodowany podrażnieniem receptorów bólu,
- przewodzeniowy – spowodowany uszkodzeniem nerwów obwodowych, korzeni nerwowych lub dróg wstępujących w rdzeniu kręgowym przewodzących ból,
- ośrodkowy – powstający w ośrodkach mózgu odpowiedzialnych za wrażenie bólu.

Ból neuropatyczny dotyczy 0,5-0,8% populacji ogólnej i 20% pacjentów leczonych w poradniach leczenia bólu. Ból ośrodkowy może być wywołany przez uraz, krwotok, niedokrwienie lub stwardnienie rozsiane (SM). Brak jest pełnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowań na SM w Polsce. Przyjmuje się chorobowość od 45 do 120/100 tys. mieszkańców. Bóle neuropatyczne są częstym objawem w tej grupie chorych. Według szacunków około 2/3 chorych po urazach rdzenia kręgowego cierpi z powodu bólu, natomiast u 1/3 tych chorych ból jest bardzo silny. W innych doniesieniach wskazuje się, iż ból dotyczy 77-86% pacjentów z urazem rdzenia. Natomiast w przypadku uszkodzenia pnia mózgu i wyższych pięter OUN najczęściej wskazuje się, iż ból występuje u 1 - 11% pacjentów. W badaniu dotyczącym pacjentów po udarze mózgu ból w miesiącu po udarze występował u 32% chorych, natomiast po 16 miesiącach u 21%.

Skutkiem następstw przewlekłego bólu są pogorszenie jakości życia chorego, wpływające na jego pracę, czynności dnia codziennego, stan emocjonalny i interakcje społeczne.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi terapię alternatywną dla wnioskowanej stanowi morfina w podaniu dooportunym.

W populacji zgodnej z wnioskiem stosowano wielokierunkowe leczenie przeciwbólowe, w tym stymulacje rdzenia kręgowego czy rizotomię korzeni (wymieniane w wytycznych leczenia interwencyjnego bólu NeuPSIG2013) oraz leczenie opioidami (metadon, fenantyl). Zastosowane opioidy należą do tej samej grupy terapeutycznej co morfina. Terapia opioidami skutkowała licznymi działaniami niepożądanymi. Zatem przyjęto, że morfina nie stanowi opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu.

Ponadto w analizowanej populacji zastosowano już dooportunowe leczenie zykonotydem. Zgodnie z opisem załączonym do wniosku po zastosowaniu zykonotydu które opisano jako przynoszące redukcję dolegliwości bólowych przy jednoczesnym ograniczeniu stosowania leków opioidowych z bardzo istotną poprawą w zakresie codziennego funkcjonowania.

Reasumując, mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej brak jest technologii alternatywnej, w sytuacji klinicznej, której dotyczy wniosek.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zykonotyd jest syntetycznym analogiem ω -konopeptydu, MVIIA, obecnym w jadzie ślimaka morskiego z gatunku *Conus magus*. Jest to bloker kanału wapniowego typu N (NCCB). Blokery NCC regulują uwalnianie neurotransmiterów w specyficznych populacjach neuronów odpowiedzialnych za przetwarzanie bólu przez rdzeń kręgowy. Wiążąc się z blokerami NCC neuronów zykonotyd hamuje, zależny od napięcia przepływ jonów wapnia do głównych nocycyptywnych neuronów aferentnych kończących się w powierzchniowych warstwach rogu tylnego rdzenia kręgowego. To z kolei powoduje hamowanie uwalniania neurotransmiterów (w tym substancji P), a tym samym przekazywania sygnałów bólu przez rdzeń kręgowy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Prialt zykonotyd jest wskazany w leczeniu silnego przewlekłego bólu u dorosłych wymagających znieczulenia dooportunowego.

Wnioskowane wskazanie, tj. paraplegia spastyczna nie jest wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Prialt. Niemniej, zgodnie z opisem przebiegu leczenia załączonym do wniosku, po przebytych urazie kręgosłupa, oprócz wystąpienia paraplegii spastycznej, rozwinął się zespół bólowy o charakterze mieszanym (neuropatyczno-nocycyptywnym/central pain) w zakresie odcinka piersiowego kręgosłupa oraz kończyn dolnych. Zgodnie z wnioskiem leczenie zykonotydem ma stanowić kolejną linię leczenia przeciwbólowego po niepowodzeniu (i uciążliwości działań niepożądanych) wcześniej stosowanych terapii. Mając na uwadze powyższe, leczenie zespołu bólowego, który opisano we wniosku wpisuje się we wskazanie rejestracyjne leku Prialt.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono opis dwóch przypadków leczenia zykonotydem u pacjentów ze spastycznością po urazie rdzenia kręgowego:

- Ridgeway 2000 - Czas leczenia: ok 9 miesięcy u jednego pacjenta, oraz 8 dni u drugiego pacjenta. Interwencja: zykonotyd w podaniu dooportunowym, w stopniowo zwiększanej dawce. W obu przypadkach uprzednio stosowano terapie doustne (m.in. baklofen, diazepam, morfina, dantrolen, karbamazepina), później baklofen oraz morfina w podaniu dooportunowym. W jednym przypadku opisano stosowanie stymulatora kolumny grzbietowej (ang. *dorsal column stimulator*).

Ponadto do analizy (na podstawie ChPL) włączono dwa randomizowane podwójnie zaślepienie badania dotyczące pacjentów z przewlekłym bólem o etiologii nienowotworowej, w tym bólem pourazowym:

- badanie 96-002 (Wallace 2006) – badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza: brak informacji. Czas leczenia: w fazie zaślepienia 6 dni, plus 5 dni w fazie podtrzymania. Do badania włączono dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem o ciężkim nasileniu, o etiologii niezwiązanej z nowotworem złośliwym. Zykonotyd porównywano z placebo. Grupa zykonotydu obejmuje 169 pacjentów, w tym (wybrane): etiologia bólu pourazowa: 77 (44,4%); etiologia bólu neuropatyczna: 29 (17,2%); ból ośrodkowy (central

pain): 67 (39,6%); klasyfikacja bólu neuropatyczna/ nieneuropatyczna: 128 (75,7%) / 22 (13%); czas trwania bólu powyżej roku: 164 (97%). Grupa placebo obejmowała 86 pacjentów, w tym etiologia bólu pourazowa: 38 (44,2%); etiologia bólu neuropatyczna: 13 (15,1%); ból ośrodkowy (central pain): 36 (41,9%); klasyfikacja bólu neuropatyczna/ nieneuropatyczna: 66 (76,7%) / 11 (12,8%); czas trwania bólu powyżej roku: 86 (100%). Wcześniejsze leczenie w grupie zykonytyd obejmowało: preinfuzje opioidów: 124 (73,4%), morfina dooponowo: 94 (55,6%), ekwiwalenty doustne morfiny [mg/dzień]: średnia 415 (SD 786,80), mediana 160 (zakres: 0 - 5759). Natomiast w grupie placebo: preinfuzje opioidów: 68 (79,1%); morfina dooponowo: 53 (61,6%), ekwiwalenty doustne morfiny [mg/dzień]: średnia 751 (SD 3968,93), mediana 165 (zakres: 0 - 36923).

- Rauck 2006 – badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza: brak informacji. Czas leczenia: 3 tygodnie. Do badania włączono dorosłych pacjentów przewlekłym bólem o ciężkim nasileniu, o niedostatecznej kontroli poprzez systemowe i/lub dooponowe leczenie środkami przeciwbólowymi. Zykonytyd porównywano z placebo. Grupa zykonytydu obejmuje 112 pacjentów, czas trwania bólu: 13,87 lata (SD 10,17); ból oporny: 108 pacjentów (96,4%). Klasyfikacja bólu (wybrane): ból pourazowy: 16 (14,3%); ból neuropatyczny: 85 (75,9%); ból nocyceptywny: 40 (35,7%); ból mieszany: 37 (33%). Grupa placebo obejmowała 108 pacjentów, czas trwania bólu: 14,95 lata (SD 9,6); ból oporny: 105 pacjentów (97,2%). Klasyfikacja bólu (wybrane): ból pourazowy: 21 (19,4%); ból neuropatyczny: 77 (71,3%); ból nocyceptywny: 35 (32,4%); ból mieszany: 43 (39,8%). Wcześniejsze leczenie: 79,8% pacjentów otrzymywało morfinę i/lub inny lek dooponowy.

W badaniach uwzględnionych w analizie zastosowano następujące skale medyczne:

- VASPI - Visual Analog Scale of Pain Intensity - analogowa, wizualna skala oceny nasilenia bólu. Skala ma postać linijki o długości 10 cm. Pacjent wskazuje nasilenie bólu w skali od 0 (zupełny brak bólu) do 10 (najsilniejszy wyobraźalny ból). Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu.
- Global McGill Pain Score - Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu.
- WBPI / BPI - Wisconsin Brief Pain Inventory Subset / Brief Pain Inventory - kwestionariusz oceniający jakość życia związaną z nasileniem bólu na podstawie samooceny chorego. Zawarte w nim pytania oceniają zarówno nasilenie bólu, jak i jego wpływ na określone obszary życia pacjenta (ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, wykonywania pracy, relacje z innymi, sen, zadowolenie/radość z życia). W badaniach opisano jako odsetki pacjentów z poprawą o co najmniej 2 jednostki, poprawą o 1 jednostkę, brak zmian, pogorszenie o 1 jednostkę, pogorszenie o co najmniej 2 jednostki.
- CGI satisfaction – Clinical Global Impression of Patient Satisfaction – skala oceniająca zadowolenie pacjenta z leczenia, może być określone jako: brak zadowolenia (ang. not at all), trochę (ang. a little bit), lekko (ang. somewhat), duże (ang. a lot), pełne (ang. completely).
- CGI Pain Control - Clinical Global Impression of Pain Control - skala oceniająca kontrolę bólu, może być określone jako słaba (ang. poor), znośna (ang. fair), dobra (ang. good), bardzo dobra (ang. very good), doskonała (ang. excellent).
- CPRS - Categorical Pain Relief Scale – opisane jako odsetek pacjentów, u których raportowano na koniec badania: pogorszenie, brak zmian, nieznaczna poprawa, umiarkowana poprawa, duża poprawa, całkowita ulga.

- TOPS - Treatment Outcomes in Pain Survey - Wyższa punktacja oznacza wyższe nasilenie bólu i niższą jakość życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ridgeway 2000

Przypadek I

Pacjentkę z porażeniem cztero kończynowym ze spastycznością po 3-letnim leczeniu dooportunowo baklofenem po wystąpieniu reakcji na lek przełączono na dooportunowe leczenie morfiną. Po zmianie leku wystąpiło nasilenie spastyczności do poziomu umiarkowanego/ciężkiego. Przed włączeniem leczenia zykonytydem u pacjentki wyłączano stopniowo leczenie dooportunowe morfiną na rzecz leczenia systemowego, podczas którego nasilenie spastyczności wzrosło do ciężkiego. Po dobie od rozpoczęcia podawania zykonytydu pacjentka była wolna od bólu i skurczu z całkowitą arefleksją. W następnych dniach powróciła łagodna spastyczność, która ustąpiła po stopniowym zwiększeniu dawki. Podczas początkowego okresu leczenia zykonytydem w szpitalu poza łagodnymi nudnościami nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W ciągu kolejnych 2. miesięcy zwiększono dawkę zykonytydu do 60-70 mg/dobę, którą chora przyjmowała przez kolejne 7. miesięcy, podczas których nie było spastyczności, lub występowała w łagodnym nasileniu. Oprócz mimowolnych skurczów mięśni ściany brzucha (kontrolowane morfiną i diazepamem) nie wystąpiły żadne problemy.

Przypadek II

Pacjentkę z paraplegią leczoną wcześniej baklofenem w podaniu dooportunowym (przez część czasu podawany również z połączeniu z morfiną) po wykształceniu tolerancji na leki, zakwalifikowano do leczenia zykonytydem przy występujących spastyczności i bólu w natężeniu umiarkowanym do ciężkiego. W 3. dniu leczenia zykonytydem w stopniowo zwiększanej dawce nastąpiła redukcja skurczy do poziomu łagodnego z możliwością całkowitego wyprostowania nóg oraz obniżenie oceny bólu o 39% w punktacji z jednoczesnym zmniejszeniem zapotrzebowania na leki przeciwbólowe. W dniu 4. po kolejnym zwiększeniu dawki redukcja punktacji oceny bólu wyniosła 47% z jednoczesnym zmniejszeniem zapotrzebowania na leki przeciwbólowe. W dniu 5. przy kolejnym zwiększeniu dawki ocena bólu pozostała nie zmieniona oraz zaobserwowano pewną sedację. W kolejnych dniach mimo zwiększania dawki zykonytydu zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe gwałtownie wzrosło i utrzymywało się, chociaż objawy skurczowe pozostawały w łagodnym natężeniu (do 8. dnia). Przy wyższych dawkach zykonytydu u pacjentki występowały utrata pamięci, sporadyczne splątanie i sedacja. Ze względu na działania niepożądane i niewystarczający efekt terapeutyczny w zakresie redukcji bólu, wycofano pacjentkę z leczenia zykonytydem, i powrócono do podawania baklofenu dooportunowo.

Badanie 96-002 (Wallace 2006)

Pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana punktacji w skali VASPI

Pacjenci leczeni zykonytydem mieli istotną statystycznie większą poprawę (wskazano wartość parametru p-value, $p \leq 0,001$) punktacji w skali VASPI niż pacjenci w grupie placebo, 31,2% (95% CI: 24,6-7,9) vs 6,0% (95% CI: 0,0 – 11,9%). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w analizowanych subgroupach różnicowanych pod względem charakterystyki, wskazano jedynie istotną klinicznie różnicę w podgrupach leczonych zykonytydem podzielonych ze względu na klasyfikację bólu, tj. w podgrupie 22-óch pacjentów z bólem nieneuropatycznym zmiana w VASPI wyniosła 16%, podczas gdy w podgrupie 124-ech pacjentów z bólem neuropatycznym zmiana ta wyniosła 31,6%.

Pozostałe punkty końcowe

Na koniec pierwszej fazy leczenia (dostosowania dawki) u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych zykonytydem (33,7%) niż placebo (12,8%) obserwowano odpowiedź a leczenie (wskazano wartość parametru p-value, $p < 0,001$, odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako $\geq 30\%$ poprawa w skali VASPI, stały lub obniżające się stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych, oraz nie zmieniany

rodzaj podawanego opioidu). Załagodzenie bólu w stopniu co najmniej umiarkowanym opisano u 43,8 % pacjentów z grupy zykonytydu, w tym 15 pacjentów (8,9%) wystąpiło całkowite ustąpienie bólu. Wśród pacjentów z grupy placebo 73,3% pacjentów nie odczuwało ulgi lub pogorszenia bólu, a 17,4% doświadczyło przynajmniej umiarkowanej ulgi w bólu, jednak żaden spośród pacjentów nie zgłosił całkowitej ulgi.

Raportowano istotną statystycznie różnicę (wskazano wartość parametru p-value, $p=0,028$) między grupami w skali Global McGill Pain Score, gdzie pacjenci leczeni zykonytydem zgłaszali średnią poprawę o 23,0% w porównaniu ze średnią o 9,2% w grupie placebo.

W zakresie poprawy snu ocenianej w skali WBPIIS większą poprawę opisano w grupie leczonej zykonytydem niż placebo, jednak różnica nie osiągnęła znamiennej statystycznej, podczas gdy w grupie zykonytydu raportowano istotną statystycznie mniejszą poprawę zdolności chodzenia niż w grupie placebo (wskazano wartość parametru p-value, $p=0,010$).

Badanie Rauck 2006

Pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana punktacji w skali VASPI

Pacjenci leczeni zykonytydem mieli istotną statystycznie większą poprawę punktacji w skali VASPI niż pacjenci w grupie placebo po trzech tygodniach leczenia (14,7% vs 7,2%, wskazano wartość parametru p-value $p=0,036$), oraz po tygodniu leczenia (16,6% vs 5,0%, wskazano wartość parametru p-value $p=0,0026$), natomiast w drugim tygodniu leczenia poprawa nie była statystycznie większa.

Pozostałe punkty końcowe

Na koniec leczenia (3 tyg.) odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zdefiniowano jako $\geq 30\%$ poprawa w skali VASPI) wynosił 16,1% w grupie zykonytydu vs 12% w grupie placebo, jednak nie różnił się istotnie statystycznie między grupami.

Na zakończenie badania 28,4% pacjentów w grupie zykonytydu zgłosiło „duże” (ang. *a lot*) lub „pełne” (ang. *completely*) zadowolenie z leczenia w skali CGI Satisfaction, w porównaniu z 12,1% pacjentów w grupie. W ramach miary ogólnej kontroli bólu CGI 11,9% pacjentów leczonych zykonytydem zgłosiło „bardzo dobrą” (ang. *very good*) lub „doskonałą” (ang. *excellent*) kontrolę bólu w momencie zakończenia badania, w porównaniu z 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Wynik całkowitej punktacji Global McGill Pain Relief był istotnie statystycznie zmniejszony w grupie zykonytydu w porównaniu z grupą placebo (wskazano wartość parametru p-value, $p=0,026$).

W skali CPRS wykazano tendencję na korzyść zykonytydu, jednak różnica nie osiągnęła istotności.

Wpływ bólu na jakość życia, oceniany za pomocą kwestionariusza TOPS, nie wykazał istotnej różnicy w średniej zmianie między dwiema grupami leczonymi zaledwie po 3 tygodniach leczenia (średnia dla zykonytydu 3,9, SD=11,13; średnia dla placebo 1,8, SD=11,44).

Jakość snu oceniana na koniec badania była znacząco lepsza w grupie zykonytydu w porównaniu z placebo, zarówno oceniana w kwestionariuszu zdefiniowanym przez sponsora (wskazano wartość parametru p-value, $p=0,0059$), jak też oraz określana przez ilość godzin nieprzerwanego snu (wskazano wartość parametru p-value, $p=0,0067$).

W ocenie jakości życia z użyciem skali BPI istotną statystycznie różnicę na korzyść zykonytydu obserwowano jedynie w podskali „radość życia” (ang. *enjoyment of life*), u 42,2% pacjentów leczonych zykonytydem nastąpiła poprawa o co najmniej jedną jednostkę od wartości początkowej do zakończenia leczenia w porównaniu z 27,4% pacjentów otrzymujących placebo (wskazano wartość parametru p-value, $p = 0,0188$). Natomiast nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami dla pozostałych podskal: nastrój, relacje społeczne, zdolność chodzenia, sen oraz praca.

Ponadto opisano, że w grupie zykonytydu wystąpiło średnie zmniejszenie tygodniowego użycia opioidów (podawane w ekwiwalencji morfiny) o 23,7% od stabilizacji dawek przed rozpoczęciem

leczeniem do 3. tygodnia, w porównaniu do 17,3% spadku w grupie placebo, przy czym różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo

Ridgeway 2000

Przypadek I

Podczas początkowego okresu leczenia zykonytydem w szpitalu poza łagodnymi nudnościami nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W ciągu kolejnych 2. miesięcy zwiększono dawkę zykonytydu do 60-70 mg/dobę, którą chora przyjmowała przez kolejne 7. miesięcy. Oprócz mimowolnych skurczów mięśni ściany brzucha (kontrolowane morfiną i diazepamem) nie wystąpiły żadne problemy.

Przypadek II

Przy wyższych dawkach zykonytydu u pacjentki występowały utrata pamięci, sporadyczne splątanie i sedacja. Ze względu na działania niepożądane i niewystarczający efekt terapeutyczny w zakresie redukcji bólu, wycofano pacjentkę z leczenia zykonytydem, i powrócono do podawania baklofenu dooponowo.

Badanie 96-002 (Wallace 2006)

Na koniec pierwszej fazy leczenia (dostosowania dawki) zdarzenia niepożądane (AE) obserwowano u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych zykonytydem niż w grupie placebo 94,7% vs 72,1% (wskazano wartość parametru p-value, $p < 0,001$). Większość zgłaszanych AEs miało charakter łagodny lub umiarkowany (78,3% w grupie zykonytydu i 91,9% w grupie placebo).

We wszystkich trzech fazach badania 39 pacjentów leczonych zykonytydem zgłosiło łącznie 57 poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), w porównaniu z 3. SAE zgłoszonymi przez dwóch pacjentów otrzymujących placebo. W grupie zykonytydu większość SAE (84%) uznano za związane z badanym lekiem, 60% SAE wymagało zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku, prawie połowa wszystkich SAE (49%) dotyczyła układu nerwowego, a 42 % oceniono jako ciężkie pod względem intensywności. Najczęściej zgłaszanymi SAE wśród pacjentów leczonych zykonytydem były zawroty głowy (8 przypadków), splątanie (6), zatrzymanie moczu (4), nudności i/lub wymioty (4), niedowidzenie lub zaburzenia widzenia (3), nieprawidłowy chód (3), ośpienie lub senność (3), ataksja lub zaburzenia przedsionkowe (3) i encefalopatia (2). SAE dotyczące układu nerwowego obejmowały pojedyncze przypadki pobudzenia, reakcji katatonicznej, zaburzeń myślenia, depresji i afazji.

U żadnego pacjenta w grupie placebo nie przerwano leczenia w powodu AE i u 24 (14,1%) leczonych zykonytydem przerwano badanie z powodu AE podczas pierwszej fazy dostosowywania dawki. Najczęstszymi AE u pacjentów, z powodu których przerwano leczenie (zgłaszane u więcej jednego pacjenta) były zawroty głowy (4); nudności (4); ataksja, zawroty głowy lub nieprawidłowy chód (3); senność lub odrętwienie (3); lub inne objawy psychiatryczne (3). Podczas badania nie raportowano zgonów.

Badanie Rauck 2006

Zdarzenie niepożądane (AE) obserwowano u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych zykonytydem niż w grupie placebo 92,9% vs 82,4% (wskazano wartość parametru p-value, $p = 0,023$). Większość zgłaszanych AEs miało charakter łagodny lub umiarkowany (83,6% w grupie zykonytydu i 83,8% w grupie placebo).

AEs związane z ośrodkowym układem nerwowym, takie jak zawroty głowy, dezorientacja, ataksja, nieprawidłowy chód i zaburzenia pamięci, były istotnie częściej zgłaszane u pacjentów leczonych zykonytydem niż u pacjentów przyjmujących placebo.

W trakcie leczenia w grupie zykonytydu 13 pacjentów (11,6%) zgłosiło łącznie 19 SAE, w porównaniu do grupy placebo, gdzie 10 (9,3%) pacjentów zgłosiło 25 SAE (różnica nie była istotna statystycznie),

u 2 pacjentów w każdej z grup SAE uznano za związane z lekiem. SAE związane z zykonytydem obejmowały ból w klatce piersiowej, nadciśnienie, ataksję, zawroty głowy i nerwobóle. Nie odnotowano przypadków anafilaksji ani nadwrażliwości na zykonytyd.

Leczenie przerwano z powodu AE u porównywalnego odsetka pacjentów, w grupie zykonytydu było to 6 pacjentów (5,4%) oraz w grupie placebo 5 pacjentów (4,6%) (różnica nie była istotna statystycznie). Dodatkowych trzech pacjentów w każdej grupie przerwało leczenie z innych powodów: po dwóch z każdej grupy z powodu braku skuteczności, jeden pacjent leczony zykonytydem dobrowolnie wycofał zgodę oraz jeden pacjent otrzymujący placebo, z historią ciężkiej obturacyjnej choroby płuc i niewydolnością serca, zmarł z powodu migotania komór.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Prialt bezpieczeństwo zykonytydu podawanego w ciągłym wlewie dooponowym poddano ocenie w grupie ponad 1400 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych bólu ostrego i przewlekłego. Okres leczenia wahał się od jednogodzinnego szybkiego wlewu do ciągłego stosowania leku przez ponad 6 lat. Mediana czasu narażenia na lek wyniosła 43 dni. Wskaźnik dawki wlewu mieścił się w granicach 0,03-912 µg na dobę, z medianą dawki końcowej wynoszącą 7,2 µg na dobę.

W badaniach klinicznych u 88% pacjentów wystąpiły reakcje niepożądane. Do najczęstszych reakcji niepożądanych w długofalowych badaniach klinicznych należały: zawroty głowy (42%), nudności (30%), oczopląs (23%), stan splątania (25%), zaburzenia chodu (16%), zaburzenia pamięci (13%), niewyraźne widzenie (14%), bóle głowy (12%), osłabienie (13%), wymioty (11%) i senność (10%). Większość reakcji niepożądanych na lek miała przebieg lekki do umiarkowanego i z czasem ustępowała.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski (paraplegia spastyczna) nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Prialt. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Tym samym brak jest możliwości oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w ww. wskazaniu.

Niemniej, na podstawie informacji przedstawionych we wniosku, w niniejszej analizie przyjęto, że populację docelową stanowią pacjenci z paraplegią spastyczną, z występującym przewlekłym zespołem bólowym po urazie, wymagający leczenia dooponowego, u których wcześniejsze leczenie nie przynosiło pożądaných efektów.

W przypadku leku Prialt wskazanie zarejestrowane stanowi leczenie silnego przewlekłego bólu u dorosłych wymagających znieczulenia dooponowego. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano we wskazaniu leczenie silnego przewlekłego bólu u dorosłych wymagających znieczulenia dooponowego, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- w ramach przeglądu odnaleziono jedynie opis dwóch przypadków, w którym jeden pacjent był leczony 8 dni a drugi ok. 9 miesięcy; dodatkowo tylko u jednego pacjenta opisano paraplegię, drugi cierpiał na porażenie czterokończynowe ze spastycznością;
- do badań klinicznych 96-002 oraz Rauck 2006 włączono szerszą populację niż wnioskowana (leczenie bólu nienowotworowego w 96-002, oraz leczenie bólu w Rauck 2006);
- okres leczenia w badaniu 96-002 wnosił ok. 11 dni, w badaniu Rauck 2006 wynosił 21 dni, co jest krótszym czasem niż wnioskowany czas terapii (3 miesiące);

- w badaniu Rauck 2006 niemal wszyscy pacjenci włączeni do badania byli opisani jako oporni na aktualnie dostępne leczenie, jak wskazano w ChPL Prialt była to populacja najbardziej oporna na leczenie w porównaniu do populacji pozostałych badań opisanych w ChPL.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Koszt stosowania wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia.

Podsumowując, koszt 3-miesięcznej terapii zykonytydem wynosi: ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistego czasu trwania terapii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Należy zaznaczyć, że brak jest danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polyanalgesic Consensus Conference PACC (2017) amerykańskie,
- Polskie Towarzystwo Badania Bólu PTBB / Polskie Towarzystwo Neurologiczne PTN (2014) polskie,
- Neuropathic Pain Special Interest Group NeuPSIG, International Association for the Study of Pain IASP (2013) międzynarodowe.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast wnioskowanej technologii lekowej wskazują morfinę w podaniu dooportunym.

Wytyczne PACC 2017 będące konsensusem interdyscyplinarnego zespołu ekspertów dotyczące dooportunego leczenia bólu, wskazują w I linii na leczenie zykonytydem lub morfiną. W dokumencie tym opisano również, że jeśli pacjent reaguje na leczenie morfiną lub zykonytydem w monoterapii, rekomenduje się ich stosowanie, a na terapię fenantylem lub leczenie skojarzone konsensus wskazuje dopiero w przypadku, kiedy pacjent nie reaguje na leczenie monoterapią w pierwszej linii.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2938.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Prialt (zykonotyld), roztwór do infuzji 100 µg/ml we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), Opinii Rady Przejrzystości nr 350/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Prialt (zykonotyld) we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1) oraz raportu nr: OT.422.163.2020 „Prialt (zykonotyld) we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1)”, data ukończenia: 23.12.2020 r.