



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Prialt (zykonotyd)**  
**we wskazaniu:**  
**paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1)**

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.163.2020

Data ukończenia: 23.12.2020

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (RIEMSER Pharma GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (RIEMSER Pharma GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** RIEMSER Pharma GmbH.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BPI</b>	Brief Pain Inventory
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CPRS</b>	Category Pain Relief Scale
<b>CRPS</b>	zespół wieloobjawowego bólu miejscowego
<b>DBS</b>	głęboka stymulacja mózgu (ang. deep brain stimulation)
<b>DREZ</b>	strefa wejścia korzenia grzbietowego (ang. dorsal root entry zone)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>IASP</b>	International Association for the Study of Pain
<b>IMD</b>	dostarczanie leków dooponowo (ang. intrathecal medication delivery)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NeuPSIG</b>	Neuropathic Pain Special Interest Group
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NP</b>	ból neuropatyczny
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PACC</b>	Polyanalgesic Consensus Conference
<b>PTBB</b>	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RSD</b>	regionalna dystrofia współczulna
<b>SAE</b>	poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SCS</b>	stymulacja rdzenia kręgowego (ang. spinal cord stimulation)
<b>SM</b>	stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>TOPS</b>	Treatment Outcomes in Pain Survey
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>VASPI</b>	Visual Analog Scale of Pain Intensity
<b>WBPIIS</b>	Wisconsin Brief Pain Inventory Subset
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>14</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2. Dodatkowe informacje.....	23
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>24</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>25</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>29</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>30</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>31</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>32</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	32

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.11.2020, znak PLD.4530.2938.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 01.12.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Prialt (zykonotyld), roztwór do infuzji 100 µg/ml we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Pacjent I. 48 pod regularną opieką Kliniki Neurochirurgii USK Wrocław otrzymuje dooportunowo za pośrednictwem implantowanej programowalnej pompy lek o nazwie PRIALT (ziconotide). Lekiem przy obecnym dawkowaniu należy uzupełniać pompę średnio co 21 dni.
- Pacjent przebył w 2010 r. złamanie kręgosłupa w odcinku piersiowym, po urazie wystąpiła paraplegia spastyczna (uszkodzeniu rdzenia kręgowego typu ASIA A od poziomu Th7/8). Następnie rozwinął się zespół bólowy o charakterze mieszanym (neuropatyczno-nocyceptywnym/central pain) w zakresie odcinka piersiowego kręgosłupa oraz kończyn dolnych.
- Stosowano wielokierunkowe leczenie przeciwbólowe (selektywna przednioboczna obustronna chordotomia na wysokości segmentu rdzenia Th5, obustronna rizotomia korzeni Th5, SCS) z nieznaczną poprawą. Pacjent do czasu rozpoczęcia podaży leku Prialt w pompie przyjmował 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.
- Od czasu rozpoczęcia podaży leku Prialt, zaobserwowano redukcję dolegliwości bólowych przy jednoczesnym ograniczeniu stosowania leków opioidowych, co przyczyniło się do bardzo istotnej poprawy w zakresie codziennego funkcjonowania (nastój, jakość snu, możliwość i chęć podjęcia aktywności społecznej) oraz możliwości wykonywania pracy zawodowej.
- Lek ma udowodnione działanie przeciwbólowe i jest stosowany w wielu krajach co potwierdzają liczne publikacje oraz powszechność i dostępność leku w lecznictwie. Prognozy odnośnie dalszych pozytywnych efektów terapii u naszego Pacjenta są bardzo obiecujące, natomiast stosowanie leku u Tego Pacjenta wydaje się być aktualnie jedyną dostępną metodą, która przynosi zauważalne i istotne efekty.

Warto zauważyć, że w powyższych informacjach opisano, iż stosowanie wnioskowanego produktu leczniczego ma służyć leczeniu zespołu bólowego który rozwinął się po urazie kręgosłupa. W związku z czym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie ukierunkowane na stosowanie leku Prialt u chorych z paraplegią spastyczną, z dodatkowym uwzględnieniem populacji pacjentów z występującym przewlekłym zespołem bólowym po urazie wymagających leczenia dooportunowego, u których wcześniejsze leczenie nie przynosiło pożądaných efektów.

Produkt leczniczy Prialt nie był dotychczas oceniany w Agencji.

## Problem zdrowotny

Termin paraplegia spastyczna używany jest m.in. do określenia stwierdzonego klinicznie zespół objawów spastycznego porażenia obu kończyn dolnych, będący wynikiem uszkodzenia dróg piramidowych

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.

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.

**Ból neuropatyczny** jest to ból neurogenny, 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.

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.

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.

W typowych przypadkach ból ośrodkowy pojawia się z pewnym opóźnieniem, po kilku tygodniach lub miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów ostrego okresu choroby, np. udaru czy urazu, lub po wielu latach trwania przewlekłej choroby. Na początku ma zwykle niewielkie nasilenie lub występuje niestale, ale z biegiem kolejnych tygodni i miesięcy stopniowo się nasila. Zwykle nie dochodzi do samowyleczenia, ból jest stały i często trwa do końca życia.

### **Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek**

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

### **Efektywność kliniczna i praktyczna**

#### **Badanie 96-002 (Wallace 2006)**

##### *Pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana punktacji w skali VASPI*

Pacjenci leczeni zykonytydem mieli IS większą poprawę ( $p \leq 0,001$ ) 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 było IS 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 pacjentów z bólem nieneuropatycznym zmiana w VASPI wyniosła 16%, podczas gdy w podgrupie 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 ( $p < 0,001$ , odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako  $\geq 30\%$  poprawa w skali VASPI, stałe 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 IS różnicę ( $p = 0,028$ ) 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 IS ( $p = 0,057$ ), podczas gdy w grupie zykonytydu była IS mniejsza poprawa zdolności chodzenia niż w grupie placebo ( $p = 0,010$ ).

##### *Bezpieczeństwo*

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% ( $p < 0,001$ ). 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 podawanie leku, prawie połowa wszystkich SAE (49%) dotyczyła

układu nerwowego, a 42 % oceniono jako ciężkie pod względem intensywności. U żadnego pacjenta w grupie placebo nie przerwano leczenia w powodu AE i u 24 (14,1%) leczonych zykonotydem przerwano badanie z powodu AE podczas pierwszej fazy dostosowywania dawki.

## Rauck 2006

### *Pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana punktacji w skali VASPI*

Pacjenci leczeni zykonotydem mieli IS większą poprawę punktacji w skali VASPI niż pacjenci w grupie placebo po trzech tygodniach leczenia (14,7% vs 7,2%,  $p=0,036$ ), oraz po tygodniu leczenia (16,6% vs 5,0%,  $p=0,0026$ ), natomiast w drugim tygodniu leczenia poprawa nie była IS większa (13,8% vs 8,2%,  $p=0,12$ ).

### *Pozostałe punkty końcowe*

Na koniec leczenia po 3 tyg. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zdefiniowano jako  $\geq 30\%$  poprawa w skali VASPI) nie różnił się IS między grupami, 16,1% w grupie zykonotydu vs 12% w grupie placebo,  $p=0,39$ .

Na zakończenie badania 28,4% pacjentów w grupie zykonotydu zgłosiło „duże” (ang. *a lot*) lub „pełne” (ang. *completely*) zadowolenie z leczenia w skali CGI Satisfaction, w porównaniu z 12,1% pacjentów w grupie placebo. W ramach miary ogólnej kontroli bólu CGI 11,9% pacjentów leczonych zykonotydem 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 zmniejszony w grupie zykonotydu w porównaniu z grupą placebo ( $p=0,026$ ).

W skali CPRS wykazano tendencję na korzyść zykonotydu, ale różnica nie osiągnęła istotności ( $p=0,0596$ ).

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 zykonotydu 3,9, SD=11,13; średnia dla placebo 1,8, SD=11,44;  $p=0,1837$ ).

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

W ocenie jakości życia z użyciem skali BPI IS różnicę na korzyść zykonotydu obserwowano jedynie w podskali „radość życia” (ang. *enjoyment of life*), u 42,2% pacjentów leczonych zykonotydem nastąpiła poprawa o co najmniej jedną jednostkę od wartości początkowej do zakończenia leczenia w porównaniu z 27,4% pacjentów otrzymujących placebo ( $p=0,0188$ ). Natomiast nie stwierdzono IS różnicy między grupami dla pozostałych podskal: nastroj, relacje społeczne, zdolność chodzenia, sen oraz praca. Ponadto opisano, że w grupie zykonotydu 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 ( $p=0,44$ ).

### *Bezpieczeństwo*

Zdarzenie niepożądane (AE) obserwowano u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych zykonotydem niż w grupie placebo 92,9% vs 82,4% ( $p=0,023$ ). Większość zgłaszanych AEs miało charakter łagodny lub umiarkowany (83,6% w grupie zykonotydu 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 zykonotydem niż u pacjentów przyjmujących placebo.

W trakcie leczenia w grupie zykonotydu 13 pacjentów (11,6%) zgłosiło łącznie 19 SAE, w porównaniu do grupy placebo gdzie 10 (9,3%) pacjentów zgłosiło 25 SAE ( $p=0,57$ ), u 2 pacjentów w każdej z grup SAE uznano za związane z lekiem. SAE związane z zykonotydem obejmowały ból w klatce piersiowej, nadciśnienie, ataksję, zawroty głowy i nerwobóle. Nie odnotowano przypadków anafilaksji ani nadwrażliwości na zykonotydy.

Leczenie przerwano z powodu AE u porównywalnego odsetka pacjentów, w grupie zykonotydu było to 6 pacjentów (5,4%) oraz w grupie placebo 5 pacjentów (4,6%,  $p=0,8$ ). Dodatkowych trzech pacjentów w każdej grupie przerwało leczenie z innych powodów: po dwóch z każdej grupy z powodu braku skuteczności, jeden pacjent leczony zykonotydem dobrowolnie wycofał zgodę oraz jeden pacjent otrzymujący placebo, z historią ciężkiej obturacyjnej choroby płuc i niewydolnością serca, zmarł z powodu migotania komór.



## Ridgeway 2000

### Przypadek I

Pacjentkę z porażeniem czterokończynowym 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 zykonotydem u pacjentki wyłączano stopniowo leczenie dooportunowe morfiną na rzecz leczenia systemowego, podczas którego nasilenie spastyczności wzrosło do ciężkiego. Po dobie od rozpoczęcia podawania zykonotydu 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 zykonotydem w szpitalu poza łagodnymi nudnościami nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W ciągu kolejnych 2. miesięcy zwiększono dawkę zykonotydu do 60-70 mg/dobę, którą chora przyjmowała przez kolejne 7. miesiące, 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 połączeniem z morfiną) po wykształceniu tolerancji na leki, zakwalifikowano do leczenia zykonotydem przy występujących spastyczności i bólu w natężeniu umiarkowanym do ciężkiego. W 3. dniu leczenia zykonotydem 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 zmniejszonym zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe. W dniu 4. po kolejnym zwiększeniu dawki redukcja punktacji oceny bólu wyniosła 47% z jednoczesnym zmniejszonym zapotrzebowaniem 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 zykonotydu zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe gwałtownie wzrosło i utrzymywało się, chociaż objawy skurczowe pozostawały w łagodnym natężeniu (do 8. dnia). Przy wyższych dawkach zykonotydu 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 zykonotydem, i powrócono do podawania baklofenu dooportunowo.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek (paraplegia spastyczna) nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Prialt. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Jednakże z opisu sytuacji pacjenta przesłanego wraz ze zleceniem wynika, że u pacjenta po przebytych urazie kręgosłupa oprócz wystąpienia paraplegii spastycznej „(...) rozwinął się zespół bólowy o charakterze mieszanym (neuropatyczno-nocyceptywnym/central pain) w zakresie odcinka piersiowego kręgosłupa oraz kończyn dolnych”, a leczenie zykonotydem u pacjenta ma stanowić kolejną linię leczenia przeciwbólowego po niepowodzeniu (lub uciążliwości działań niepożądanych) wcześniej stosowanych terapii. Leczenie zespołu bólowego, który opisano u pacjenta z wniosku wpisuje się we wskazanie rejestracyjne leku Prialt,

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu silnego przewlekłego bólu u dorosłych wymagających znieczulenia dooportunowego., można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

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

U pacjenta, którego dotyczy wnioszek, stosowano wielokierunkowe leczenie przeciwbólowe, w tym leczenie opioidami (metadon, fentanyl), które należą do tej samej grupy terapeutycznej co morfina a leczenie nimi skutkowało licznymi działaniami niepożądanymi.

Ponadto, u pacjenta zastosowano już dooportunowe leczenie zykonotydem, które opisano jako przynoszące redukcję dolegliwości bólowych przy jednoczesnym ograniczeniu stosowania leków opioidowych z bardzo istotną poprawą w zakresie codziennego funkcjonowania.



Dodatkowo, prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Jarmundowicz konsultant wojewódzki w dziedzinie neurochirurgii opiniujący wniosek RDTL stwierdził, że „ze względu na dobry wynik leczenia z zastosowaniem leku Prialt, jako najbardziej optymalnego sposobu leczenia zaleca się kontynuowanie tego leczenia”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, w sytuacji klinicznej pacjenta, którego dotyczy wniosek.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto.

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

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

### **Uwagi dodatkowe**

W informacjach podanych w zleceniu opisano, iż stosowanie wnioskowanego produktu leczniczego ma służyć leczeniu zespołu bólowego który rozwinął się po urazie kręgosłupa. W związku z czym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie ukierunkowane na stosowanie leku Prialt u chorych z paraplegią spastyczną, z dodatkowym uwzględnieniem populacji pacjentów z występującym przewlekłym zespołem bólowym po urazie wymagających leczenia dooportunowego, u których wcześniejsze leczenie nie przynosiło pożądanych efektów.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.11.2020, znak PLD.4530.2938.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 01.12.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Prialt (zykonotyld), roztwór do infuzji 100 µg/ml we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Pacjent I. 48 pod regularną opieką Kliniki Neurochirurgii USK Wrocław otrzymuje dooponowo za pośrednictwem implantowanej programowalnej pompy lek o nazwie PRIALT (ziconotide). Lekiem przy obecnym dawkowaniu należy uzupełniać pompę średnio co 21 dni.
- Pacjent przeżył w 2010 r. złamanie kręgosłupa w odcinku piersiowym, po urazie wystąpiła paraplegia spastyczna (uszkodzeniu rdzenia kręgowego typu ASIA A od poziomu Th7/8). Następnie rozwinął się zespół bólowy o charakterze mieszanym (neuropatyczno-nocyceptywnym/central pain) w zakresie odcinka piersiowego kręgosłupa oraz kończyn dolnych.
- Stosowano wielokierunkowe leczenie przeciwbólowe (selektywna przednioboczna obustronna chordotomia na wysokości segmentu rdzenia Th5, obustronna rizotomia korzeni Th5, SCS) z nieznaczną poprawą. Pacjent do czasu rozpoczęcia podaży leku Prialt w pompie przyjmował 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.
- Od czasu rozpoczęcia podaży leku Prialt, zaobserwowano redukcję dolegliwości bólowych przy jednoczesnym ograniczeniu stosowania leków opioidowych, co przyczyniło się do bardzo istotnej poprawy w zakresie codziennego funkcjonowania (nastój, jakość snu, możliwość i chęć podjęcia aktywności społecznej) oraz możliwości wykonywania pracy zawodowej.
- Lek ma udowodnione działanie przeciwbólowe i jest stosowany w wielu krajach co potwierdzają liczne publikacje oraz powszechność i dostępność leku w lecznictwie. Prognozy odnośnie dalszych pozytywnych efektów terapii u naszego Pacjenta są bardzo obiecujące, natomiast stosowanie leku u Tego Pacjenta wydaje się być aktualnie jedyną dostępną metodą, która przynosi zauważalne i istotne efekty.

Warto zauważyć, że w powyższych informacjach opisano, iż stosowanie wnioskowanego produktu leczniczego ma służyć leczeniu zespołu bólowego który rozwinął się po urazie kręgosłupa. W związku z czym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie ukierunkowane na stosowanie leku Prialt u chorych z paraplegią spastyczną, z dodatkowym uwzględnieniem populacji pacjentów z występującym przewlekłym zespołem bólowym po urazie wymagających leczenia dooponowego, u których wcześniejsze leczenie nie przynosiło pożądaných efektów.

Produkt leczniczy Prialt nie był dotychczas oceniany w Agencji.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Paraplegia spastyczna

##### Definicja

##### G82.1 - Kurczowe porażenie kończyn dolnych

Termin paraplegia spastyczna używany jest w dwóch znaczeniach:

- stwierdzany klinicznie zespół objawów spastycznego porażenia obu kończyn dolnych, będący wynikiem uszkodzenia dróg piramidowych
- grupę chorób, w której zespół ten dominuje, a których etiologia przez długi czas była nieznaną.

[Suła]

Spastyczność jest zaburzeniem czuciowo-ruchowym, objawiającym się mimowolną, przerywaną lub stałą aktywnością 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.

[OT.4311.14.2017]

### **Epidemiologia**

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.

[OT.4311.14.2017]

### **Rokowanie**

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.

[Holtz 2017]

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

#### **Definicja**

Ból neuropatyczny jest to ból neurogenny, 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 – są to możliwe do potwierdzenia zmiany w obwodowym układzie nerwowym, do których dochodzi w przebiegu cukrzycy, gdy nie występują inne przyczyny uszkodzenia. Objawy występują w obrębie somatycznej lub autonomicznej części obwodowego układu nerwowego.
- neuropatia występująca po półpaścu – neuropatia jest wywołana infekcją i zapaleniem nerwów spowodowane przez wirus ospy wietrznej-półpaśca.
- zespół kanału nadgarstka – ucisk gałązki skórnej nerwu pośrodkowego w kanale nadgarstka, prowadzący do bolesnych parestezji kciuka i palca wskazującego (zaleca się leczenie operacyjne);
- dystrofia odruchowa współczulna – jest to zespół bólowy, który pojawia się po niewielkim urazie, do którego doszło w okolicach dużych stawów kończyn;
- zespół wielobjawowego bólu miejscowego (CRPS) jest szczególnym rodzajem bólu neuropatycznego dotyczącym obwodowej części kończyny górnej lub dolnej. Wyróżnia się dwa rodzaje tego zespołu: typ I (regionalna dystrofia współczulna, RSD), bez udokumentowanego uszkodzenia nerwu obwodowego i typ II (kauzalgia – zespół charakteryzujący się piekącym bólem i przeczulicą najczęściej w obszarze ręki lub stopy, występujących po częściowym uszkodzeniu nerwu), ze współistniejącym uszkodzeniem nerwu obwodowego.
- ból fantomowy – ból towarzyszący wrażeniu istnienia amputowanej kończyny lub jej części;
- ból ośrodkowy – jest to ból, którego przyczyną jest uszkodzenie lub dysfunkcja OUN, i zazwyczaj wiąże się z nieprawidłową wrażliwością na temperaturę i bodźce uszkodzające. Zespół bólowy pochodzący z okolic rdzenia kręgowego jest najczęściej wynikiem urazu. Na wyższych piętrach OUN ból często jest spowodowany krwotokiem lub niedokrwiem. Ból ośrodkowy jest również wynikiem stwardnienia rozsianego (SM).

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

[OT.4330.16.2019, PTBB/PTN2014]

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.

[OT.4330.16.2018]

Patologiczne zmiany w zespole wieloobjawowego bólu miejscowego (CRPS) zachodzą na wielu poziomach układu nerwowego zaangażowanego w nocycępcję, a efektem tych zmian są zaburzenia czuciowe, ruchowe oraz autonomiczne w zakresie objętej bólem kończyny. Zespół ten jest zainicjowany przez obwodowo działający bodziec uszkadzający, często nieznaczny uraz lub unieruchomienie obwodowej części kończyny.

[PTBB/PTN 2014]

### Epidemiologia

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. 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 piętér 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%.

### Rokowanie

W typowych przypadkach ból ośrodkowy pojawia się z pewnym opóźnieniem, po kilku tygodniach lub miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów ostrego okresu choroby, np. udaru czy urazu, lub po wielu latach trwania przewlekłej choroby, np. choroby Parkinsona. Na początku ma zwykle niewielkie nasilenie lub występuje niestale, ale z biegiem kolejnych tygodni i miesięcy stopniowo się nasila. Ból jest często odczuwany jako ostry, kłujący i przeszywający, a nierzadko także piekący i palący. Towarzyszą mu bolesne parestezje (dyzestezje). Zwykle nie dochodzi do samowyleczenia, ból jest stały i często trwa do końca życia.

[PTBB/PTN 2014]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

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

[Lipowska 2008]

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Prialt]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Prialt (zykonotydyl), roztwór do infuzji 100 µg/ml, ampułka 5 ml
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Zykonotydyl jest wskazany w leczeniu silnego przewlekłego bólu u dorosłych wymagających znieczulenia dooportunowego.
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	21 µg na dobę
<b>Droga podania</b>	Podanie dooportunowe
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie, tj. paraplegia spastyczna nie jest wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Prialt.

Jednakże z opisu przebiegu leczenia pacjenta przesłanego wraz ze zleceniem wynika, że u pacjenta po przebytym urazie kręgosłupa oprócz wystąpienia paraplegii spastycznej „(...) rozwinął się zespół bólowy

o charakterze mieszanym (neuropatyczno-nocyceptywnym/central pain) w zakresie odcinka piersiowego kręgosłupa oraz kończyn dolnych”, a leczenie zykonotydem u pacjenta ma stanowić kolejną linię leczenia przeciwbólowego po niepowodzeniu (i uciążliwości działań niepożądanych) wcześniej stosowanych terapii. Leczenie zespołu bólowego, który opisano u pacjenta z wniosku wpisuje się we wskazanie rejestracyjne leku Prial.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących paraplegii spastycznej wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.12.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z paraplegią spastyczną	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	zykonotydyd	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu włączono jedynie opis dwóch przypadków leczenia zykonotydem u pacjentów ze spastycznością po urazie rdzenia kręgowego. Z tego względu postanowiono włączyć do opracowania badania leku w szerszej populacji niż wnioskowana na podstawie ChPL Prialt tj. leczenie przewlekłego bólu o etiologii nienowotworowej, w tym ból pourazowy.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: Ridgeway 2000 – opis dwóch przypadków (z przeprowadzonego przeglądu) oraz włączone z innych źródeł (na podstawie ChPL) dwa randomizowane podwójnie zaślepienie badania - Rauck 2006 oraz badanie 96-002 (Wallace 2006).

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<b>Ridgeway 2000</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	- opis dwóch przypadków - typ hipotezy: nie dotyczy - czas leczenia: ok 9 miesięcy u jednego pacjenta, oraz 8 dni u drugiego pacjenta - interwencja: zykonotydyd w podaniu dooponowym, w stopniowo zwiększanej dawce	Dwoje pacjentów z ciężką spastycznością po urazie rdzenia kręgowego  <u>Wcześniejsze leczenie:</u> W obu przypadkach terapie doustne (m.in. baklofen, diazepam, morfina, dantrolen, karbamazepina), później baklofen oraz morfina w podaniu dooponowym. W jednym przypadku opisano stosowanie stymulatora kolumny grzbietowej (ang. <i>dorsal column stymulator</i> )
<b>96-002 (Wallace 2006)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Elan Pharmaceuticals, Inc.	- wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie - hipoteza: brak informacji - czas leczenia: w fazie zaślepienia 6 dni, plus 5 dni w fazie podtrzymania po pierwszej fazie leczenia pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie odślepiano i w przypadku otrzymujących dotychczas placebo rozpoczęto	<u>Liczba pacjentów</u> Grupa zykonotydydu: 169 pacjentów, w tym (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> <li>etiologia bólu pourazowa: 77 (44,4%);</li> <li>etiologia bólu neuropatyczna: 29 (17,2%);</li> <li>ból ośrodkowy (central pain): 67 (39,6%);</li> <li>klasyfikacja bólu neuropatyczna/ nieneuropatyczna: 128 (75,7%) / 22 (13%);</li> <li>czas trwania bólu powyżej roku: 164 (97%).</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja
	<p>podawanie zyknotydu, lub zakańczano leczenie w przypadku otrzymujących dotychczas zyknotydy.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupa zyknotydu: stopniowe zwiększanie dawki</li> <li>- Grupa placebo: placebo w formułacji identycznej jak zyknotydyd poza nieobecnością leku</li> </ul>	<p>Grupa placebo: 86 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etiologia bólu pourazowa: 38 (44,2%);</li> <li>• etiologia bólu neuropatyczna: 13 (15,1%);</li> <li>• ból ośrodkowy (central pain): 36 (41,9%);</li> <li>• klasyfikacja bólu neuropatyczna/ nieneuropatyczna: 66 (76,7%) / 11 (12,8%);</li> <li>• czas trwania bólu powyżej roku: 86 (100%).</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia</u> (wybrane): Dorośli pacjenci z przewlekłym bólem o ciężkim nasileniu, o etiologii niezwiązanej z nowotworem złośliwym. Włączono pacjentów wykazujących niezadowalającą odpowiedź na systemową terapię opioidową oraz co najmniej dwie z następujących opcji leczenia: niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, inne związki stabilizujące błony komórkowe lub leki miejscowe.</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> Grupa zyknotydu: 169 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preinfuzje opioidów: 124 (73,4%),</li> <li>• morfina dooponowo: 94 (55,6%)</li> <li>• ekwiwalenty doustne morfiny [mg/dzień]: średnia 415 (SD 786,80), mediana 160 (zakres: 0 - 5759)</li> </ul> <p>Grupa placebo: 86 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preinfuzje opioidów: 68 (79,1%);</li> <li>• morfina dooponowo: 53 (61,6%)</li> <li>• ekwiwalenty doustne morfiny [mg/dzień]: średnia 751 (SD 3968,93), mediana 165 (zakres: 0 - 36923)</li> </ul>
<p><b>Rauck 2006</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Elan Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione</li> <li>- hipoteza: brak informacji</li> <li>- czas leczenia: 3 tygodnie</li> </ul> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zyknotydyd – zaczynając od dawki 0,1 µg/h, stopniowe zwiększanie nie częściej niż co 24 h, do maks. dawki 0,9 µg/h</li> <li>- placebo</li> </ul>	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p><b>Grupa zyknotydu:</b> 112 pacjentów,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania bólu: 13,87 lata (SD 10,17);</li> <li>• ból oporny: 108 pacjentów (96,4%)</li> </ul> <p>Klasyfikacja bólu (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból pourazowy: 16 (14,3%);</li> <li>• ból neuropatyczny: 85 (75,9%);</li> <li>• ból nocyceptywny: 40 (35,7%);</li> <li>• mieszany: 37 (33%);</li> </ul> <p><b>Grupa placebo:</b> 108 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania bólu: 14,95 lata (SD 9,6);</li> <li>• ból oporny: 105 pacjentów (97,2%)</li> </ul> <p>Klasyfikacja bólu (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból pourazowy: 21 (19,4%);</li> <li>• ból neuropatyczny: 77 (71,3%);</li> <li>• ból nocyceptywny: 35 (32,4%);</li> <li>• mieszany: 43 (39,8%);</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia</u> (wybrane): Dorośli pacjenci z przewlekłym bólem o ciężkim nasileniu, o niedostatecznej kontroli poprzez systemowe i/lub dooponowe leczenie środkami przeciwbólowymi. Etiologia bólu umożliwiająca zastosowanie leczenia dooponowe, oraz wyn k w skali VASPI ≥50 mm. Skuteczne odstawienie wszystkich leków dooponowych przed randomizacją.</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> 79,8% pacjentów otrzymywało morfinę i/lub inny lek dooponowy</p>
<p><u>Skale używane w badaniach:</u></p>		

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>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.</p> <p>Global McGill Pain Score - Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu.</p> <p>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.</p> <p>CGI satisfaction – Clinical Global Impression of Patient Satisfaction – skala oceniająca zadowolenie pacjenta z leczenia, może być określone jako: brak zadowolenia (ang. <i>not at all</i>), trochę (ang. <i>a little bit</i>), lekko (ang. <i>somewhat</i>), duże (ang. <i>a lot</i>), pełne (ang. <i>completely</i>)</p> <p>CGI Pain Control - Clinical Global Impression of Pain Control - skala oceniająca kontrolę bólu, może być określone jako słaba (ang. <i>poor</i>), znośna (ang. <i>fair</i>), dobra (ang. <i>good</i>), bardzo dobra (ang. <i>very good</i>), doskonała (ang. <i>excellent</i>)</p> <p>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</p> <p>TOPS - Treatment Outcomes in Pain Survey - Wyższa punktacja oznacza wyższe nasilenie bólu i niższą jakość życia</p>		

### Ograniczenia:

- 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 cierpiął na porażenie czterokończynowe ze spastycznością;
- badania kliniczne 96-002 oraz Rauck 2006 włączone na podstawie ChPL Prialt stanowią 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.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Badanie 96-002 (Wallace 2006)

##### Pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana punktacji w skali VASPI

Pacjenci leczeni zykonytydem mieli IS większą poprawę ( $p \leq 0,001$ ) 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 było IS 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 ( $p < 0,001$ , 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 IS różnicę ( $p = 0,028$ ) 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 WBPI większą poprawę opisano w grupie leczonej zykonytydem niż placebo, jednak różnica nie osiągnęła IS ( $p = 0,057$ ), podczas gdy w grupie zykonytydu była IS mniejsza poprawa zdolności chodzenia niż w grupie placebo ( $p = 0,010$ ).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Drugorzędowe punkty końcowe po pierwszej fazie leczenia w badaniu 96-002 (Wallace 2006)**

<b>Punt końcowy</b>	<b>Zykonotydy</b>	<b>Placebo</b>	<b>p</b>
<b>Odpowiedź na leczenie – I. ocenianych pacj.</b>	169	86	<0,001
Liczba pacj. z odpowiedzią na leczenie- n, (%)	57 (33,7)	11 (12,8)	-
<b>Zmiana w Skali CPRS</b>	169	86	0,001
Pogorszenie, n (%)	14 (8,3)	12 (14,0)	-
Brak zmian, n (%)	56 (33,1)	51 (59,3)	-
Nieznaczną poprawą, n (%)	25 (14,8)	8 (9,3)	-
Umiarkowaną poprawą, n (%)	23 (13,6)	11 (12,8)	-
Dużą poprawą, n (%)	36 (21,3)	4 (4,7)	-
Całkowita ulga, n (%)	15 (8,9)	0	-
<b>Zmiana w McGill Pain Questionnaire global score</b>	138	77	0,028
% zmiana względem wartości początkowych, średnia (SE)	23,0 (3,8)	9,2 (3,3)	-
<b>Zmiana w WBPIS (od wartości początkowych do zakończenia badania)</b>			
<b>Nastroj – I. ocenianych pacj.</b>	147	83	0,524
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki, n (%)	3 (2,0)	5 (6,0)	-
Pogorszenie 1 jednostkę, n (%)	14 (9,5)	8 (9,6)	-
Bez zmian, n (%)	38 (25,9)	36 (43,4)	-
Poprawa o 1 jednostkę, n (%)	45 (30,6)	18 (21,7)	-
Poprawa o $\geq 2$ jednostki, n (%)	47 (32,0)	16 (19,3)	-
<b>Relacje społeczne – I. ocenianych pacj.</b>	146	83	0,512
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki, n (%)	6 (4,1)	4 (4,8)	-
Pogorszenie 1 jednostkę, n (%)	11 (7,5)	8 (9,6)	-
Bez zmian, n (%)	52 (35,6)	35 (42,2)	-
Poprawa o 1 jednostkę, n (%)	29 (19,9)	20 (24,1)	-
Poprawa o $\geq 2$ jednostki, n (%)	48 (32,9)	16 (19,3)	-
<b>Zdolność chodzenia – I. ocenianych pacj.</b>	140	80	0,010
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki, n (%)	14 (10,0)	2 (2,5)	-
Pogorszenie 1 jednostkę, n (%)	21 (15,0)	6 (7,5)	-
Bez zmian, n (%)	48 (34,3)	29 (36,3)	-
Poprawa o 1 jednostkę, n (%)	22 (15,7)	23 (28,8)	-
Poprawa o $\geq 2$ jednostki, n (%)	35 (25,0)	20 (25,0)	-
<b>Sen – I. ocenianych pacj.</b>	148	83	0,057
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki, n (%)	5 (3,4)	2 (2,4)	-
Pogorszenie 1 jednostkę, n (%)	18 (12,2)	14 (16,9)	-
Bez zmian, n (%)	33 (22,3)	42 (50,6)	-
Poprawa o 1 jednostkę, n (%)	42 (28,4)	15 (18,1)	-
Poprawa o $\geq 2$ jednostki, n (%)	50 (33,8)	10 (12,0)	-
<b>Normlana praca – I. ocenianych pacj.</b>	122	70	0,149
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki, n (%)	3 (2,5)	2 (2,9)	-
Pogorszenie 1 jednostkę, n (%)	9 (7,4)	6 (8,6)	-
Bez zmian, n (%)	52 (42,6)	36 (51,4)	-
Poprawa o 1 jednostkę, n (%)	18 (14,8)	13 (18,6)	-
Poprawa o $\geq 2$ jednostki, n (%)	40 (32,8)	13 (18,6)	-
<b>Radość życia – I. ocenianych pacj.</b>	145	80	0,940
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki, n (%)	3 (2,1)	3 (3,8)	-
Pogorszenie 1 jednostkę, n (%)	14 (9,7)	12 (15,0)	-
Bez zmian, n (%)	50 (34,5)	33 (41,3)	-
Poprawa o 1 jednostkę, n (%)	31 (21,4)	19 (23,8)	-
Poprawa o $\geq 2$ jednostki, n (%)	47 (32,4)	13 (16,3)	-

Skróty: CPRS - Category Pain Relief Scale, WBPIS - Wisconsin Brief Pain Inventory Subset

**Bezpieczeństwo**

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% ( $p < 0,001$ ). Większość zgłaszanych AEs miało charakter łagodny lub umiarkowany (78,3% w grupie zykonytydu i 91,9% w grupie placebo).

Najczęściej raportowane AEs zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w pierwszej fazie leczenia w badaniu 96-002 (Wallace 2006)**

Układ/Zdarzenie niepożądane	Zykonotydyd (n=170)	Placebo (n=80)	p
Jakiegokolwiek AE	161 (94,7)	62 (72,1)	0,001
Ciało	88 (51,8)	30 (34,9)	0,015
Ból głowy	28 (16,5)	20 (23,3)	0,149
ból	28 (16,5)	2 (2,3)	0,001
Układ sercowo-naczyniowy	39 (22,9)	9 (10,5)	0,016
Niedociśnienie ortostatyczne	20 (11,8)	5 (5,8)	0,147
Układ pokarmowy	113 (66,5)	28 (32,6)	0,001
Mdłości	83 (48,8)	17 (19,8)	0,001
Zaparcia	31 (18,2)	9 (10,5)	0,104
Wymioty	24 (14,1)	2 (2,3)	0,002
Układ mięśniowo-szkieletowy	17 (10,0)	1 (1,2)	0,008
Układ nerwowy	144 (84,7)	37 (43,0)	0,001
Zawroty głowy	91 (53,5)	13 (15,1)	0,001
oczopląs	68 (40,0)	11 (12,8)	0,001
Nieprawidłowy chód	46 (27,1)	3 (3,5)	0,001
Senność	21 (12,4)	4 (4,7)	0,072
dezorientacja	20 (11,8)	5 (5,8)	0,083
Skóra i przydatki	24 (14,1)	10 (11,6)	0,469
Zmysły	47 (27,6)	6 (7,0)	0,001
Niedowidzenie	18 (10,6)	2 (2,3)	0,024
Układ moczowo-płciowy	43 (25,3)	7 (8,1)	0,001
Zatrzymanie moczu	26 (15,3)	2 (2,3)	0,001

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), otępienie 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.

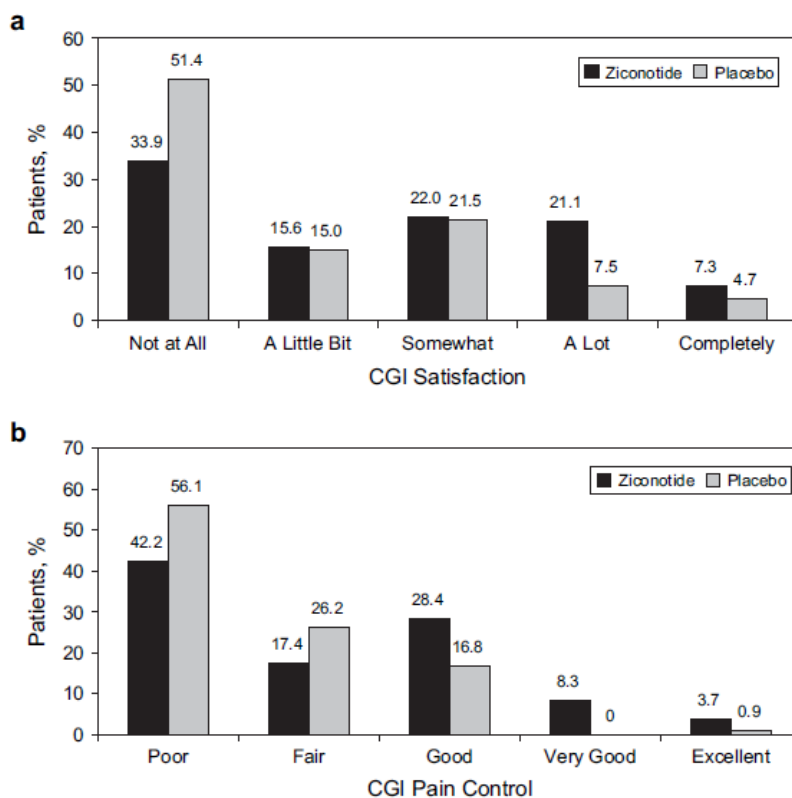
## Rauck 2006

### Pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana punktacji w skali VASPI

Pacjenci leczeni zykonytydem mieli IS większą poprawę punktacji w skali VASPI niż pacjenci w grupie placebo po trzech tygodniach leczenia (14,7% vs 7,2%,  $p=0,036$ ), oraz po tygodniu leczenia (16,6% vs 5,0%,  $p=0,0026$ ), natomiast w drugim tygodniu leczenia poprawa nie była IS większa (13,8% vs 8,2%,  $p=0,12$ ).

### Pozostałe punkty końcowe

Na koniec leczenia (3 tyg.) odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zdefiniowano jako  $\geq 30\%$  poprawa w skali VASPI) nie różnił się IS między grupami, 16,1% w grupie zykonytydu vs 12% w grupie placebo,  $p=0,39$ .



**Rysunek 1. Ocena zadowolenia z leczenia (CGI Satisfaction, część a) i kontroli bólu (CGI Pain Control, część b) na koniec badania (Rauck 2006)**

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 placebo (rysunek powyżej, część a). 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 (rysunek powyżej, część b).

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

W skali CPRS wykazano tendencję na korzyść zykonytydu, ale różnica nie osiągnęła istotności ( $p=0,0596$ ).

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;  $p=0,1837$ ).

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Drugorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniu Rauck 2006**

	Zykonotydy (n=112)	Placebo (n=108)	p
<b>Global McGill Pain Questionnaire score</b>			
N	108	107	-
zmiana, średnia (SD)	3,2 (8,71)	0,6 (8,24)	0,0259
<b>Zmiana w Skali CPRS, n (%)</b>			
Pogorszenie	35 (32,1)	27 (25,2)	0,0596
Brak zmian	23 (21,1)	46 (43,0)	-
Nieznaczna poprawa	22 (20,2)	19 (17,8)	-
Umiarkowana poprawa	12 (11,0)	11 (10,3)	-
Duża poprawa	15 (13,8)	3 (2,8)	-
Całkowita ulga	2 (1,8)	1 (0,9)	-
Brakujące dane	3	1	-
<b>TOPS</b>			
N	109	107	-
zmiana, średnia (SD)	3,9 (11,13)	1,8 (11,44)	0,1837
<b>Nieprzerwany sen na końcu badania, n (%)</b>			
<2 godzin	20 (18,5)	29 (27,1)	0,0067
2-4 godziny	45 (41,7)	55 (51,4)	-
4-6 godzin	33 (30,6)	18 (16,8)	-
>6 godzin	10 (9,3)	5 (4,7)	-
Brakujące dane	4	1	-
<b>Ogólna jakość snu, n (%)</b>			
Słaba	45 (41,7)	61 (57,0)	0,0059
Znośna	43 (39,8)	38 (35,5)	-
Dobra	20 (18,5)	8 (7,5)	-
Brakujące dane	4	1	-
Skróty: CPRS - Category Pain Relief Scale, TOPS - Treatment Outcomes in Pain Survey			

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

**Tabela 7. Jakość życia oceniana za pomocą skali BPI (Rauck 2006)**

<b>Zmiana w podskalach BPI (od wartości początkowych do zakończenia badania)</b>			
	Zykonotydy, n=112 n (%)	Placebo, n=108 n (%)	p
<b>Nastrój</b>			0,5798
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki	7 (6,4)	7 (6,6)	-
Pogorszenie 1 jednostkę	29 (26,6)	20 (18,9)	
Bez zmian	31 (28,4)	48 (45,3)	
Poprawa o 1 jednostkę	26 (23,9)	24 (22,6)	
Poprawa o $\geq 2$ jednostki	16 (14,7)	7 (6,6)	



Brakujące dane	3	2	
<b>Relacje społeczne</b>			0,158
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki	10 (9,3)	10 (9,4)	-
Pogorszenie 1 jednostkę	17 (15,7)	21 (19,8)	
Bez zmian	36 (33,3)	47 (44,3)	
Poprawa o 1 jednostkę	29 (26,9)	15 (14,2)	
Poprawa o $\geq 2$ jednostki	16 (14,8)	13 (12,3)	
Brakujące dane	4	2	
<b>Zdolność chodzenia</b>			0,9161
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki	12 (11,3)	6 (5,9)	-
Pogorszenie 1 jednostkę	18 (17,0)	17 (16,7)	
Bez zmian	33 (31,1)	45 (44,1)	
Poprawa o 1 jednostkę	25 (23,6)	21 (20,6)	
Poprawa o $\geq 2$ jednostki	18 (17,0)	13 (12,7)	
Brakujące dane	6	6	
<b>Sen</b>			0,1412
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki	12 (11,0)	4 (3,8)	-
Pogorszenie 1 jednostkę	15 (13,8)	24 (23,1)	
Bez zmian	40 (36,7)	51 (49,0)	
Poprawa o 1 jednostkę	20 (18,3)	16 (15,4)	
Poprawa o $\geq 2$ jednostki	22 (20,2)	9 (8,7)	
Brakujące dane	3	4	
<b>Normlana praca</b>			0,2464
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki	11 (10,2)	7 (6,7)	-
Pogorszenie 1 jednostkę	14 (13,0)	16 (15,2)	
Bez zmian	39 (36,1)	52 (49,5)	
Poprawa o 1 jednostkę	28 (25,9)	24 (22,9)	
Poprawa o $\geq 2$ jednostki	16 (14,8)	6 (5,7)	
Brakujące dane	4	3	
<b>Radość życia</b>			0,0188
Pogorszenie o $\geq 2$ jednostki	10 (9,2)	9 (8,5)	-
Pogorszenie 1 jednostkę	13 (11,9)	20 (18,9)	
Bez zmian	40 (36,7)	48 (45,3)	
Poprawa o 1 jednostkę	24 (22,0)	19 (17,9)	
Poprawa o $\geq 2$ jednostki	22 (20,2)	10 (9,4)	
Brakujące dane	3	2	
Skróty: BPI - Brief Pain Inventory			

Ponadto opisano, że w grupie zykonotydu wystąpiło średnie zmniejszenie tygodniowego użycia opioidów (podawane w ekwiwalencie morfiny) o 23,7% od stabilizacji dawek przed rozpoczęciem leczeniem do 3. tygodnia, w porównaniu do 17,3% spadku w grupie placebo ( $p=0,44$ ).

#### Bezpieczeństwo

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

Najczęściej raportowane AEs zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w badaniu Rauck 2006**

Zdarzenie niepożądane	Zykonotydyd (n=112)	Placebo (n=108)
Jakiegokolwiek AE	104 (92,9) *	89 (82,4)
Zawroty głowy	53 (47,3) *	14 (13,0)
Mdłości	46 (41,1)	33 (30,6)
Astenia	25 (22,3)	13 (12,0)
Senność	25 (22,3)	16 (14,8)
Biegunka	21 (18,8)	18 (16,7)
Dezorientacja	20 (17,9) *	5 (4,6)
Ataksja	18 (16,1) *	2 (1,9)
Ból głowy	17 (15,2)	13 (12,0)
Wymioty	17 (15,2)	14 (13,0)
Nieprawidłowy chód	17 (15,2) *	2 (1,9)
Zaburzenia pamięci	13 (11,6) *	1 (0,9)
Ból	12 (10,7)	8 (7,4)
Podwyższony poziom kinazy kreatyninowej	12 (10,7)	4 (3,7)
Świąd	9 (8,0)	11 (10,2)
Bezsenność	7 (6,3)	13 (12,0)

\* AE występujące z IS wyższą częstością w grupie zykonotydydu vs placebo,  $p \leq 0,05$

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

W trakcie leczenia w grupie zykonotydydu 13 pacjentów (11,6%) zgłosiło łącznie 19 SAE, w porównaniu do grupy placebo gdzie 10 (9,3%) pacjentów zgłosiło 25 SAE ( $p=0,57$ ), u 2 pacjentów w każdej z grup SAE uznano za związane z lekiem. SAE związane z zykonotydem obejmowały ból w klatce piersiowej, nadciśnienie, ataksję, zawroty głowy i nerwobóle. Nie odnotowano przypadków anafilaksji ani nadwrażliwości na zykonotydyd.

Leczenie przerwano z powodu AE u porównywalnego odsetka pacjentów, w grupie zykonotydydu było to 6 pacjentów (5,4%) oraz w grupie placebo 5 pacjentów (4,6%,  $p=0,8$ ). Dodatkowych trzech pacjentów w każdej grupie przerwało leczenie z innych powodów: po dwóch z każdej grupy z powodu braku skuteczności, jeden pacjent leczony zykonotydem dobrowolnie wycofał zgodę oraz jeden pacjent otrzymujący placebo, z historią ciężkiej obturacyjnej choroby płuc i niewydolnością serca, zmarł z powodu migotania komór.

## Ridgeway 2000

### Przypadek I

Pacjentkę z porażeniem czterokończynowym 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 zykonotydem u pacjentki wyłączano stopniowo leczenie dooportunowe morfiną na rzecz leczenia systemowego, podczas którego nasilenie spastyczności wzrosło do ciężkiego. Po dobie od rozpoczęcia podawania zykonotydydu 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 zykonotydem w szpitalu poza łagodnymi nudnościami nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W ciągu kolejnych 2. miesięcy zwiększono dawkę zykonotydydu do 60-70 mg/dobę, którą chora przyjmowała przez kolejne 7. miesiące, 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 zykonotydem przy występujących spastyczności i bólu w natężeniu umiarkowanym do ciężkiego. W 3. dniu leczenia

zykonotydem 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 zmniejszonym zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe. W dniu 4. po kolejnym zwiększeniu dawki redukcja punktacji oceny bólu wyniosła 47% z jednoczesnym zmniejszonym zapotrzebowaniem 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 zykonotydu zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe gwałtownie wzrosło i utrzymywało się, chociaż objawy skurczowe pozostawały w łagodnym natężeniu (do 8. dnia). Przy wyższych dawkach zykonotydu 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 zykonotydem, i powrócono do podawania baklofenu dooponowo.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL Prialt

Bezpieczeństwo zykonotydu 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.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek (paraplegia spastyczna) nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Prialt. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Jednakże z opisu sytuacji pacjenta przesłanego wraz ze zleceniem wynika, że u pacjenta po przebytych urazach kręgosłupa oprócz wystąpienia paraplegii spastycznej „(...) rozwinął się zespół bólowy o charakterze mieszanym (neuropatyczno-nocyceptywnym/central pain) w zakresie odcinka piersiowego kręgosłupa oraz kończyn dolnych”, a leczenie zykonotydem u pacjenta ma stanowić kolejną linię leczenia przeciwbólowego po niepowodzeniu (lub uciążliwości działań niepożądanych) wcześniej stosowanych terapii. Leczenie zespołu bólowego, który opisano u pacjenta z wniosku wpisuje się we wskazanie rejestracyjne leku Prialt,

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu silnego przewlekłego bólu u dorosłych wymagających znieczulenia dooportunowego., można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Dodatkowo, prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Jarmundowicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurochirurgii opiniujący wniosek RDTL stwierdził, że „ze względu na dobry wynik leczenia z zastosowaniem leku Prialt, jako najbardziej optymalnego sposobu leczenia zaleca się kontynuowanie tego leczenia”.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 08.12.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Badania Bólu, [www.ptbb.pl/](http://www.ptbb.pl/)
- światowe: International Association for the Study of Pain, [www.iasp-pain.org/](http://www.iasp-pain.org/)
- inne: Scholar Google, [www.scholar.google.com/](http://www.scholar.google.com/) .

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
PACC 2017 (USA)	<b><u>Rekomendacje interdyscyplinarnego panelu ekspertów dot. leczenia bólu poprzez dooponowe podanie leków</u></b>				
	Ból nocyceptywny i neuropatyczny, niezależnie od wieku, spodziewanego przeżycia czy umiejscowienia bólu, może reagować na połączenie leków i jest silnie zależny od lokalizacji cewki. Ból neuropatyczny na ogół reaguje na zykonytyd, opioid + środek miejscowo znieczulający, sam środek miejscowo znieczulający, klonidynę z opioidem i samą klonidynę. Ból nocyceptywny generalnie reaguje na same opioidy, zykonytyd, opioid + środek miejscowo znieczulający oraz środek miejscowo znieczulający.				
	<b>Zykonytyd</b> jest lekiem pierwszej linii leczenia zarówno w bólu neuropatycznym jak i nocyceptywnym. Jeśli nie jest on przeciwwskazany, powinien być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z bólami nie-nowotworowymi.				
	Jeśli pacjent reaguje na leczenie on-label morfina lub <b>zykonotydem</b> w monoterapii, rekomenduje się ich stosowanie. Jeśli jednak pacjent nie reaguje na monoterapię on-label, konsensus popiera terapię fentanylem i skojarzone, w tym z dodaniem bupiwakainy				
	Baklofen jest zarejestrowany przez FDA do stosowania w spastyczności i czasami jest pomocny w leczeniu bólu związanego ze spastycznością.				
	Wybrane rekomendacje:				
- W przypadku bólu nienowotworowego należy zastosować terapię dokanałową opioidami. [poziom dowodów: III, stopień rekomendacji: B, konsensus: silny]					
- W przypadku bólu nienowotworowego należy zastosować terapię dokanałową <b>zykonotydem</b> . [poziom dowodów: I, stopień rekomendacji: A, konsensus: silny]					
- baklofen powinno się rozważać w podaniu dooponowym w leczeniu <u>spastyczności</u> [poziom dowodów: II-A, stopień rekomendacji: A, konsensus: silny]					
- baklofen może być użyty jako adjuwant w leczeniu bólu [poziom dowodów: II-3, stopień rekomendacji: B, konsensus: umiarkowany]					
Tabele 16 i 17 z wytycznych. Ból miejscowy nocyceptywny lub neuropatyczny niezwiązany z rakiem.					
Linia 1A	<b>zykonotydy</b>		morfina		Poz. dowodu: I Zalecenie: A konsensus: silny
Linia 1B	fentanyl		fentanyl+ bupiwakaina		Poz. dowodu: II-3 Zalecenie: B Konsensus: silny
Linia 2	fentanyl + klonidyna	hydromorfon lub morfina + bupiwakaina	fentanyl + bupiwakaina + klonidyna	bupiwakaina	Poz. dowodu: II-3 Zalecenie: B Konsensus: silny
Linia 3	fentanyl + <b>zykonotydy</b> + bupiwakaina	hydromorfon lub morfina + klonidyna	<b>zykonotydy</b> + klonidyna lub bupiwakaina lub oba	bupiwakaina + klonidyna	Poz. dowodu: III Zalecenie: C Konsensus: umiarkowany
Linia 4	sufentanyl + bupiwakaina lub klonidyna	baklofen	bupiwakaina + klonidyna + <b>zykonotydy</b>		Poz. dowodu: III Zalecenie: I Konsensus: słaby

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	Linia 5	sufentanyl + bupiwakaina + klonidyna		sufentanyl + <b>zykonotydy</b>		Poz. dowodu: III Zalecenie: I Konsensus: słaby
Tabele 18 i 19 z wytycznych. Ból rozproszony (ang. <i>diffused</i> ) nocycyptywny lub neuropatyczny niezwiązany z rakiem. (PACC 2017)						
	Linia 1A	morfina		<b>Zykonotydy*</b>		Poz. dowodu: I Zalecenie: A Konsensus: silny
	Linia 1B	hydromorfon		hydromorfon lub morfina + bupiwakaina		Poz. dowodu: II Zalecenie: B Konsensus: silny
	Linia 3	hydromorfon lub morfina + klonidyna		fentanyl + bupiwakaina +	<b>zykonotydy + morfina</b> lub hydromorfon	Poz. dowodu: III Zalecenie: C Konsensus: umiarkowany
	Linia 4	hydromorfon lub morfina + bupiwakaina + klonidyna	fentanyl + <b>zykonotydy</b>	sufentanyl + bupiwakaina lub klonidyna	<b>zykonotydy + klonidyna</b> lub bupiwakaina lub oba	Poz. dowodu: III Zalecenie: I Konsensus: słaby
	Linia 5	fentanyl lub sufentanyl + bupiwakaina + klonidyna		sufentanyl + <b>zykonotydy</b>	baklofen	Poz. dowodu: III Zalecenie: I Konsensus: słaby
	Linia 6	opioidy + <b>zykonotydy + bupiwakaina</b> lub klonidyna				Poz. dowodu: III Zalecenie: I Konsensus: słaby
*zykonotydy powinny być pierwszym wyborem u pacjentów z >120 ekwiwalentem morfiny lub szybkim poszerzeniem dawki, bez psychozy w historii						
<p><b>Siła zaleceń:</b></p> <p>A – silnie zalecane (dobre dowody na to, że środek jest skuteczny, a korzyści przeważają nad szkodami)</p> <p>B – zalecane (przynajmniej umiarkowane dowody na to, że środek jest skuteczny, a korzyści przewyższają szkody)</p> <p>C – Ani zalecane, ani niewskazane (przynajmniej umiarkowane dowody na to, że środek jest skuteczny, ale korzyści są podobne do szkód, a ogólnego zalecenia nie można uzasadnić)</p> <p>D – Niewskazane (przynajmniej umiarkowane dowody na to, że środek jest nieskuteczny lub że szkody przewyższają korzyści)</p> <p>I – Niewystarczające, niskiej jakości lub sprzeczne dowody; nie można określić równowagi między korzyściami a szkodami</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p>I – co najmniej jedno poprawnie zaprojektowane kontrolowane i randomizowane badanie kliniczne</p> <p>II-1 – dobrze zaprojektowane, kontrolowane nierandomizowane badanie kliniczne</p> <p>II-2 – badanie kohortowe lub przypadków, z dobrze zaprojektowaną kontrolą, najlepiej wilośrodkowe</p> <p>II-3 – wiele serii porównywanych w czasie, z lub bez interwencji, oraz zaskakujące wyniki z niekontrolowanych doświadczeń</p> <p>III – opinie oparte na doświadczeniu klinicznym, badania opisowe, obserwacje kliniczne lub raporty komisji ekspertów</p> <p><b>Poziom konsensusu:</b></p> <p>- silny - &gt;80%</p> <p>- umiarkowany – 50-79%</p> <p>- słaby - &lt;49%</p>						
PTTB/PTN 2014 (Polska)	<p><b>Leczenie ośrodkowego bólu neuropatycznego</b></p> <p>Na podstawie zaleceń EFNS z 2010 roku:</p> <p>- pierwsza linii w leczeniu bólu ośrodkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pregabalina (poziom rekomendacji A),</li> </ul>					



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gabapentyna (poziom rekomendacji B; A w innych bólach neuropatycznych)</li> <li>• amitryptylinę (poziom rekomendacji B; A w innych bólach neuropatycznych).</li> </ul> <p>- druga linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tramadol (poziom rekomendacji B).</li> </ul> <p>- druga i trzecia linia bez konieczności leczenia długotrwałego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Silne leki opioidowe (poziom rekomendacji B)</li> </ul> <p>Lamotrygina może być stosowana w CPSP lub w rdzeniowym bólu pourazowym jeśli uszkodzenie rdzenia jest niekompletne lub występuje allodynia na bodźce dotykowe (poziom rekomendacji B).</p> <p>Kanabinoidy mogą być stosowane w bólu w przebiegu SM jeśli inne formy leczenia zawodzą (poziom rekomendacji A).</p> <p>Leki takie jak kwas walproinowy czy meksyletyna w bólu ośrodkowym zostały uznane za nieskuteczne.</p> <p>Na podstawie wytycznych dla Południowej Afryki z 2012 roku:</p> <p>-pierwsza linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pregabalina (w pierwszej kolejności, ze względu jej udokumentowaną skuteczność, małą liczbę przeciwwskazań i lepszy wskaźnik porównania ryzyka i skuteczności)</li> <li>• amitryptylina (lub inny TLPD po uwzględnieniu przeciwwskazań); lek z wyboru przy towarzyszących depresji, lękach i bezsenności.</li> </ul> <p>- Po 2-4 tygodniowym okresie oceny, w przypadku braku odpowiedzi lub złej tolerancji leku pregabalina powinna być zmieniona na amitryptylinę lub odwrotnie. Dalszy brak powodzenia terapii jest wskazaniem do wyboru kolejnej opcji, tramadolu a następnie silnego leku opioidowego.</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rozpoznając ból ośrodkowy należy wykazać jego bezpośredni związek z uszkodzeniem lub chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Tam gdzie jest to możliwe należy wskazać etiologię bólu ośrodkowego, np. ośrodkowy ból poudarowy.</li> <li>2. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu ośrodkowego jest pregabalina. U osób z depresją, lękiem i bezsennością, po uwzględnieniu przeciwwskazań, lekiem z wyboru może być amitryptylina lub inny TLPD (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne).</li> </ol> <p>Wskazano w dokumencie, że nieliczne wyniki randomizowanych badań klinicznych, jakie ukazały się w ostatnich latach przed publikacją, nie zmieniają przedstawionych wyżej zaleceń.</p> <p><b><u>Zespół wielobjawowego bólu miejscowego (CRPS)</u></b></p> <p>Ze względu na złożony charakter powstawania CRPS jest bardzo trudny do leczenia. Żaden z leków ani nefarmakologicznych sposobów leczenia nie ma udokumentowanej wiarygodności danych w stopniu A. Pojedyncze randomizowane lub duże badania potwierdzające skuteczność mają jak dotąd tylko lamotrygina, TLPD oraz opioidy. W praktyce w leczeniu tego zespołu stosuje się różne metody fizjoterapeutyczne, psychoterapeutyczne, techniki znieczulenia miejscowego, neuromodulację i farmakoterapię. Podstawą terapii jest kompleksowa rehabilitacja, a celem wielokierunkowego, zintegrowanego leczenia jest przywrócenie funkcji kończyny. Wybór leczenia w danym przypadku zależy od występujących objawów, ich rodzaju i zaawansowania.</p> <p>W przypadku bólu napadowego - pregabalina i gabapentyna. W przypadku bólu ciągłego mogą być skuteczne leki TLPD (np. amitryptylina). Ketamina podawana dożylnie w dawkach sub-anestetycznych w warunkach szpitalnych może być alternatywnym sposobem leczenia pacjentów opornych na leczenie lub w zaostrzeniu objawów.</p> <p>Leki blokujące kanały sodowe (lidokaina i meksyletyna) były ocenione jako redukujące nasilenie bólu w małych grupach pacjentów (lidokaina w dożylnym wlewie) lub jedynie w pojedynczych przypadkach (meksyletyna). Meksyletyna, ze względu na poważne objawy niepożądane, nie jest obecnie w Polsce dostępna. Kapsaicyna stosowana miejscowo nie jest zalecana w CRPS</p> <p>U pacjentów ze <u>spastycznością</u> lub dystonią mogą być skuteczne leki zmniejszające napięcie mięśniowe (baklofen, diazepam lub klonazepam). Baklofen podawany <u>dokanałowo</u> powinien być rozważany jedynie w przypadku spastyczności odpornej na inne formy leczenia.</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rozpoznanie CRPS powinno być postawione przez doświadczonego w rozpoznawaniu zespołów bólowych lekarza na podstawie określonych kryteriów diagnostycznych.</li> <li>2. Dane z dotychczasowych badań oceniających skuteczność różnych leków nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń co do kolejności ich stosowania.</li> <li>3. W przypadku braku skuteczności opioidów i innych leków polecanych w bólu neuropatycznym oraz w szczególnych przypadkach i przy określonych wskazaniach można sięgać po wiele innych, takich jak leki obniżające napięcie mięśniowe czy bifosfoniany, a nawet po terapie inwazyjne, jak blokady współczulne.</li> <li>4. W opinii ekspertów leczenie jest bardziej efektywne, jeśli przebiega wielokierunkowo, a wszystkie formy leczenia działają skutecznie, jeśli są wdrożone wcześniej.</li> <li>5. Najistotniejszym elementem wielokierunkowego leczenia jest aktywna fizjoterapia, która nie powinna być odczuwana przez chorego jako bolesna.</li> <li>6. Leczenie psychologiczne może być skuteczne, jeśli czynniki psychologiczne mają udział w mechanizmie bólu lub, jeśli pacjent oczekuje takiego leczenia.</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<b>Siła zaleceń i poziom dowodów:</b> nie podano
<b>NeuPSIG 2013 (IASP) (międzynarodowe)</b>	<p><b>Rekomendacje leczenia interwencyjnego bólu neuropatycznego</b>  Ból neuropatyczny po urazie rdzenia kręgowego:  - stymulacja rdzenia kręgowego (SCS) – słabe dowody, ale pozytywne wyniki z serii przypadków w opornym bólu neuropatycznym (NP) w wyniku urazu rdzenia kręgowego [jakość dowodu: niska; siła zalecenia: niejednoznaczna/bez rozstrzygnięcia]  - <u>dostarczanie leków dooponowo</u> (IMD) – bardzo słabe dowody w opornym NP w urazie rdzenia kręgowego, ale obiecujący wyniki w innych typach bólu przewlekłego [jakość dowodu: niska; siła zalecenia: niejednoznaczna/bez rozstrzygnięcia]  - uszkodzenie strefy wejścia korzenia grzbietowego (DREZ lesion) - słabe dowody w opornym NP w urazie rdzenia kręgowego [jakość dowodu: niska; siła zalecenia: niejednoznaczna/bez rozstrzygnięcia]  - głęboka stymulacja mózgu (DBS) - słabe dowody w opornym NP w urazie rdzenia kręgowego, z niższym wskaźnikiem powodzenia leczenia w publikacjach niż metoda 'DREZ lesion', obawy dotyczą potencjalnych skutków niepożądanych [jakość dowodu: niska; siła zalecenia: niejednoznaczna/bez rozstrzygnięcia]</p> <p><b>Jakość dowodów:</b>  Niska – pewne dowody skuteczności, ale wnioski ograniczone ze względu na ograniczenia badania, niespójne wyniki lub ekstrapolację wątpliwej wiarygodności.</p> <p><b>Siła zalecenia:</b>  Niejednoznaczne/ bez rozstrzygnięcia (ang. <i>inconclusive</i>) – brak wystarczających dowodów do zalecenia lub odrzucenia interwencji.</p>
<p>Skróty:  DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang. <i>deep brain stimulation</i>), DREZ - strefa wejścia korzenia grzbietowego (ang. <i>dorsal root entry zone</i>), IASP - International Association for the Study of Pain, IMD – dostarczanie leków dooponowo (ang. <i>intrathecal medication delivery</i>), NeuPSIG - Neuropathic Pain Special Interest Group, NP - ból neuropatyczny, PACC - Polyanalgesic Consensus Conference, PTBB - Polskie Towarzystwo Badania Bólu, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, SCS - stymulacja rdzenia kręgowego (ang. <i>spinal cord stimulation</i>),</p>	

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

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

U pacjenta, którego dotyczy wnioski, stosowano wielokierunkowe leczenie przeciwbólowe, w tym stymulację rdzenia kręgowego czy rizo-tomię korzeni (wymieniane w wytycznych leczenia interwencyjnego bólu NeuPSIG2013) czy leczenie opioidami (metadon, fentanyl), które należą do tej samej grupy terapeutycznej co morfina a leczenie nimi skutkowało licznymi działaniami niepożądanymi.

Ponadto, u pacjenta zastosowano już dooponowe leczenie zykonotydem, które opisano jako przynoszące redukcję dolegliwości bólowych przy jednoczesnym ograniczeniu stosowania leków opioidowych z bardzo istotną poprawą w zakresie codziennego funkcjonowania.

Dodatkowo, prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Jarmundowicz konsultant wojewódzki w dziedzinie neurochirurgii opiniujący wniosek RDTL stwierdził, że „ze względu na dobry wynik leczenia z zastosowaniem leku Prialt, jako najbardziej optymalnego sposobu leczenia zaleca się kontynuowanie tego leczenia”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, w sytuacji klinicznej pacjenta, którego dotyczy wnioski.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dn. 21.10.2020 produkt leczniczy Prialt nie jest aktualnie refundowany.

**Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Prialt**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (netto) /: ██████████ (brutto) <sup>A</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto.

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

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

## **7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

<b>96-002</b>	Wallace MS, et al. Intrathecal Ziconotide in the Treatment of Chronic Nonmalignant Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. <i>Neuromodulation</i> 2006; 9(2):75-86
<b>Rauck 2006</b>	Rauck RL, et al. Intrathecal Ziconotide in Severe Chronic Pain. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2006; 31(5): 393-406
<b>Ridgeway 2000</b>	Ridgeway B, et al. Ziconotide for the treatment of severe spasticity after spinal cord injury. <i>Pain</i> 2000; 8: 287-9

### Rekomendacje kliniczne

<b>PTTB/PTN 2014</b>	Szczudlik A, et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część pierwsza. <i>Ból</i> 2014; 15(2): 8-18
	Szczudlik A, et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga. <i>Ból</i> 2014; 15(3): 8-21
<b>PACC 2017</b>	Deer TR, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. <i>Neuromodulation</i> 2017; 20: 96-132
<b>NeuPSIG 2013</b>	Dworkin RH, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. <i>Pain</i> 2013; 154: 2249–61

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Prialt</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prialt (data ostatniej aktualizacji przez EMA 20.11.2020)
<b>Holtz 2017</b>	Holtz KA, et al. Prevalence and Effect of Problematic Spasticity After Traumatic Spinal Cord Injury. <i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i> 2017; 98(6): 1132-1138
<b>Lipowska 2008</b>	Lipowska M. Rozdział 71. Ból neuropatyczny. W: Kwieciński H, Kamińska AM, red. <i>Neurologia Merritta Tom 2. Wyd 2. Wrocław: Elsevier Urban &amp; Partner</i> 2008
<b>Sulek</b>	Sulek Anna. Paraplegie Spastyczne. Dostęp online: <a href="https://podyplomie.pl/wiedza/neurologia/095_papaplegie-spastyczne">https://podyplomie.pl/wiedza/neurologia/095_papaplegie-spastyczne</a> (data: 11.12.2020))
<b>OT.4330.16.2018</b>	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Palexia (tapentadol) we wskazaniach: - wszystkie zarejestrowane na dzień wydania decyzji, - nowotwory złośliwe. Analiza weryfikacyjna Nr. OT.4330.16.2018. Data ukończenia: 22 listopada 2018 r.
<b>OT.4330.16.2019</b>	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Egzysta (pregabalina) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna Nr OT.4330.16.2019. Data ukończenia: 6 grudnia 2019 r.
<b>OT.4311.14.2017</b>	AOTMiT. Produkty zawierające kannabinoidy: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol, we wskazaniach: padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy; spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym; algodystrofia; nudności i wymioty związane z chemioterapią; stwardnienie rozsiane Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.14.2017. Data ukończenia: 24 stycznia 2018 r.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.12.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	Search: #3 AND #14	<a href="#">2</a>
#14	Search: #6 OR #13	<a href="#">22,488</a>
#13	Search: spastic paraplegia	<a href="#">22,488</a>
#6	Search: "paraplegia"[MeSH Terms]	<a href="#">13,086</a>
#3	Search: #1 OR #2	<a href="#">421</a>
#2	Search: "ziconotide"[Supplementary Concept]	<a href="#">278</a>
#1	Search: prialt[Title/Abstract] OR ziconotide[Title/Abstract]	<a href="#">283</a>