



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją leku Targin  
(chlorowodrek oksykodonu +  
chlorowodrek naloksonu)**

**we wskazaniu ból nowotworowy,  
tabletki 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861,  
tabletki 10 + 5 mg, EAN 5909990741359,  
tabletki 20 + 10 mg, EAN 5909990741465**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-27/2013

Data ukończenia: 2 stycznia 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Norpharma A/S).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Mundipharma Polska Sp. z o.o., przedstawiciel wnioskodawcy Norpharma A/S) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Norpharma A/S.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

<p><b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>BFI</b> – (ang. <i>Bowel Function Index</i>) indeks czynności jelit</p> <p><b>BPI-SF</b> – (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>) krótki inwentarz bólu</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>CI</b> – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p><b>DDD</b> – (ang. <i>Defined Daily Dose</i>) dobowa dawka leku ustalona przez Światową Organizację Zdrowia</p> <p><b>EFTA</b> – (ang. <i>European Free Trade Association</i>) Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu</p> <p><b>EMA</b> – European Medicine Agency</p> <p><b>FDA</b> – Food and Drug Administration</p> <p><b>HCP</b> – (ang. <i>Health Care Professionals</i>) wyszkolony personel medyczny</p> <p><b>HTA</b> – (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p><b>ICUR</b> – (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności</p> <p><b>ITT</b> – (ang. <i>Intended To Treat</i>) populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>MD</b> – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>NAL</b> – nalokson</p> <p><b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p><b>NNT</b> – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>OR</b> – (ang. <i>Odds Ratio</i>) iloraz szans</p> <p><b>OXN</b> – oksykodon + nalokson</p> <p><b>OXY</b> – oksykodon</p> <p><b>PAC-SYM</b> – (ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i>) kwestionariusz objawów zaparc w chorego</p> <p><b>PP</b> – (ang. <i>Per Protocol</i>) populacja zgodna z protokołem badania</p> <p><b>PPZ</b> – postępowanie przeciwzaparciove</p> <p><b>PSUR</b> – (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>) okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa</p> <p><b>PZPJ</b> – poopiodowe zaburzenia funkcji jelit</p> <p><b>QALY(G)</b> – (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year Gained</i>) liczba (zyskanych) lat życia skorygowanych o jakość</p> <p><b>RCT</b> – (ang. <i>Randomised Controlled Trial</i>) randomizowane badanie kliniczne</p> <p><b>RD</b> – (ang. <i>Risk Difference</i>) różnica ryzyk</p> <p><b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p><b>RR</b> – (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p><b>RSS</b> – (ang. <i>Risk Schering Scheme</i>) instrument podziału ryzyka</p> <p><b>SD</b> – (ang. <i>Standard Deviation</i>) odchylenie standardowe</p> <p><b>SOC</b> – (ang. <i>System Organ Class</i>) klasyfikacja narządów i układów</p>
---

**SOWS** – (ang. *Subjective Opioid Withdrawal Scale*) subiektywny kwestionariusz oceny objawów odstawienia opioidów

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VAS** – (ang. *Visual Analogue Score*) skala wizualno-analogowa

**VRS** – (ang. *Verbal Rating Scale*) skala słowna

**WHO** – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b>	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b>	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	33
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	36
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	45
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b>	<b>48</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	48
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy	52
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	52
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	54
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	54
4.5.4. Obliczenia własne Agencji	55
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej	55
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b>	<b>57</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	59
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	59
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	61
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	61
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>62</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>62</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>62</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>62</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	62
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	62
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	64
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>65</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>66</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>69</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>73</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>74</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-14222-21/JA/13  
z dnia 04.11.2013

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861,
- Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 10 + 5 mg, EAN 5909990741359,
- Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 20 + 10 mg, EAN 5909990741465

Wnioskowane wskazanie: nowotwory złośliwe

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Targin 5 + 2,5 mg – [redacted]
- Targin 10 + 5 mg – [redacted]
- Targin 20 + 10 mg – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna wraz z analizą problemu decyzyjnego  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną:*

*Wnioskodawca:*

Norpharma A/S  
Slotsmarken 15  
Hørsholm  
DK-2970 Dania

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Norpharma A/S  
Slotsmarken 15  
Hørsholm  
DK-2970 Dania

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. G.L. Pharma GmbH, Oxydolor (chlorowodorek oksykodonu), tabletki o przedłużonym uwalnianiu<sup>1</sup>
2. G.L. Pharma GmbH, Vendal retard (chlorowodorek morfiny), tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
3. Norpharma A/S, MST Continus (siarczan morfiny), tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu
4. Norpharma A/S, OxyContin (chlorowodorek oksykodonu), tabletki o przedłużonym uwalnianiu
5. Norpharma A/S, Sevredol (siarczan morfiny), tabletki powlekane
6. Nycomed Pharma Sp. z o.o., Doltard (siarczan morfiny), tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Źródło: [dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf)

---

---

<sup>1</sup> Produkt leczniczy Oxydolor jest refundowany od 1.11.2013 r., tj. nie był refundowany w dniu składania wniosku (13.09.2013 r.).



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, 5 + 2,5 mg EAN 5909990741861, 10 + 5 mg EAN 5909990741359, 20 + 10 mg EAN 5909990741465, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu nowotwory złośliwe, został przekazany do AOTM dnia 4 listopada 2013 r. pismem znak MZ-PLR-460-14222-21/JA/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOR] et al., *Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, Analiza kliniczna*, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, sierpień 2013,
- [REDAKTOR] et al., *Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, Analiza ekonomiczna*, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, sierpień 2013,
- [REDAKTOR], *Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, sierpień 2013,
- [REDAKTOR], *Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, Analiza racjonalizacyjna*, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, sierpień 2013.

Pismem z dnia 22 listopada 2013 r., znak AOTM-OT-4350-27(3)/KD/2013, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem otrzymanym przez Agencję dnia 27 listopada 2013 r., znak MZ-PLR-460-14222-22/JA/13, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Norpharma A/S z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

Dnia 11 grudnia 2013 r., pismem znak MZ-PLR-460-14222-24/JA/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji uzupełnienia wnioskodawcy, tj. zaktualizowane analizy farmakoekonomiczne i wyniki analizy progowej uwzględniającej aktualnie obowiązujący próg opłacalności. Wnioskodawca uzupełnił wszystkie wskazane przez AOTM braki.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 74/2011 z dnia 22.08.2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie leku Targin jako świadczenia gwarantowanego</b> wraz z umieszczeniem go: 1. w „Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte”, we wskazaniu: leczenie bólu u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane obciążenia trudnymi do kontrolowania zaparciami wywołanymi opioidami – wydawanego za opłatą ryczałtową;	-

	<p>2. w „Wykazie leków podstawowych i uzupełniających” – jako leku uzupełniającego z 50% odpłatnością.</p> <p>Warunkiem finansowania jest obniżenie ceny leku o ok. 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>RK zauważa, że występowanie zapań u chorych leczonych opioidami stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Jednocześnie jednak Rada zwróciła uwagę, że analizy przedstawione przez podmiot odpowiedzialny nie w pełni odpowiadają rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu. Przedstawione materiały są wystarczające do stwierdzenia porównywalnej skuteczności przeciwbólowej oksykodonu skojarzonego z naloksonem do oksykodonu w monoterapii i niektórych innych opioidów, jak również wskazują na korzystny wpływ antagonistycznego komponentu leku (naloksonu) na łagodzenie zapań wywołanych podawaniem oksykodonu oraz na opłacalność finansowania leku Targin w porównaniu do oksykodonu w monoterapii. Jednocześnie analizy nie pozwalają ocenić stosunku korzyści zdrowotnych i kosztów stosowania ocenianego leku w porównaniu do leczenia opioidami z jednoczesnym zastosowaniem dostępnego postępowania przeciwwzparciowego, w tym leków przeczyszczających i (lub) podawania bromku metylnaltreksonu (pozytywnie zaopiniowanego przez RK w stanowisku z dnia 25 maja 2009 r.). RK pozytywnie opiniuje wniosek o umieszczenie produktu Targin w wykazach leków refundowanych ze względu na potwierdzoną skuteczność w leczeniu bólu nienowotworowego oraz nowotworowego (Rada miała na uwadze również dowody potwierdzające skuteczność oksykodonu w monoterapii w populacji pacjentów z bólami nowotworowymi) oraz wykazane działanie przeciwwzparciowe, natomiast ze względu na niewystarczające udokumentowanie opłacalności finansowania tego leku w zapobieganiu zapań (niewłaściwe komparatory) Rada uważa za właściwe znaczne obniżenie jego ceny.</p>	
--	--	--

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja /Opinia Prezesa Agencji
OxiContin (chlorowodorek oksykodonu) w leczeniu bólów nowotworowych i nienowotworowych	Stanowisko RK nr 24/07/2009 z dnia 30.03.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku oksykodonu (OxyContin)</b> w leczeniu bólów nowotworowych i nienowotworowych, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu kosztu terapii doustnymi preparatami morfiny o przedłużonym działaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>OxyContin jest doustnym opioidem o powolnym uwalnianiu, porównywalnym w zakresie kontroli objawów bólowych do standardowej morfiny, ale rzadziej wywołującym działania niepożądane charakterystyczne dla tej grupy leków. Grupą odnoszącą szczególne korzyści ze stosowania oksykodonu zamiast morfiny są osoby w starszym wieku, obciążone wieloma innymi schorzeniami, wrażliwe na działania niepożądane morfiny na ośrodkowy układ nerwowy. Oksykodon może być również skuteczny u chorych, u których inne leki przeciwbólowe są niewystarczające. Przedstawione analizy ekonomiczne są mało wiarygodne i nie uzasadniają ceny jednostkowej tego leku, zdecydowanie wyższej od cen preparatów morfiny o przedłużonym działaniu.</p>	-
Methadone Hydrochloride Molteni (chlorowodorek metadonu) w leczeniu bólu w chorobach nowotworowych	Stanowisko RK nr 2/1/17/2009 z dnia 14.09.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku metadonu (Methadone Hydrochloride Molteni) w leczeniu bólu w chorobach nowotworowych, w ramach wykazu leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę podobną skuteczność chlorowodorku metadonu do morfiny o przedłużonym działaniu oraz fentanylu w postaci systemów transdermalnych, w zakresie kontroli bólu nowotworowego oraz wpływu na jakość życia pacjentów, a także niższe koszty terapii względem komparatorów, Rada uznała za zasadne finansowanie go ze środków publicznych w ramach wykazu leków wydawanych bezpłatnie. Rada zwraca uwagę na potrzebę szczególnej kontroli przepisywania wnioskowanego leku, na przykład poprzez wydawanie go na receptę z wtórnikiem, jak w przypadku pozostałych opioidów.</p>	-

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja /Opinia Prezesa Agencji
Relistor (bromek metylonaltreksonu) w leczeniu zaparcí poopiodowych u chorych leczonych paliatywnie z powodu chorób nowotworowych	Stanowisko RK nr 40/11/2009 z dnia 25.05.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bromku metylonaltreksonu (Relistor) w leczeniu zaparcí wywołanych opioidami u pacjentów leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Bromek metylonaltreksonu, będący antagonistą obwodowych receptorów opioidowych, jest skuteczną terapią zaparcí wywołanych opioidami. Lek przeznaczony jest dla ciężko chorych pacjentów, głównie onkologicznych, otrzymujących leczenie przeciwbólowe oparte na silnych opioidach w ramach terapii paliatywnej i może mieć bardzo istotny wpływ na jakość życia tych chorych. Jednak koszt terapii jest bardzo wysoki i zdaniem Rady powinien zostać istotnie obniżony.</p>	-

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Ból jest doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, które jest subiektywnie odbierane jako nieprzyjemne i wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Podkreśla się złożoność i integrację na poziomie kory mózgowej. Obecnie silny nacisk kładzie się na odczucia i opis chorych — w praktyce bólem jest to, co pacjent tak nazywa.

Określenie „ból nowotworowy” jest określeniem zwyczajowym i zgodnie z wieloletnią tradycją ogólnowiatową odnosi się do wszystkich rodzajów nowotworowych bólów (równorzędne określenie „ból u chorych na nowotwory”). Oba określenia są używane przede wszystkim do opisu bólów uporczywych, względnie stałych i przewlekłych, towarzyszących leczeniu przeciwnowotworowemu i zaawansowanym stadiom choroby.

Zaparcie stolca definiuje się jako zmniejszoną częstość wypróżnień (poniżej 3 na tydzień) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak: trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia. Zaparcie stolca nie jest jednostką chorobową, ale objawem. Zaparcie stolca wywołane opioidami oznacza zaparcie, którego prawdopodobną przyczyną jest stosowanie opioidów. W stosunku do występowania zaparcí wywołanych opioidami nie obserwuje się rozwijania zjawiska tolerancji, nie mają one tendencji do ustępowania wraz z czasem stosowania opioidów, ale narastają.

Źródło: PUO 2011, PTMP 2009, raport AOTM-OT-433-8/2011

### Epidemiologia

Wg PUO 2011 problem bólów nowotworowych dotyczy 75% chorych na zaawansowane nowotwory, co w Polsce oznacza konieczność stosowania przeciwbólowego leczenia u 50–64 tys. nowych chorych na nowotwory złośliwe rocznie. Jednocześnie w Polsce żyje około 200 tys. pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych.

Natomiast wg PTMP 2009 zaparcie stolca występuje u ok. 10–20% zdrowej populacji i u ok. 50% chorych z zaawansowaną chorobą. Zaparcie stolca wywołane opioidami dotyczy ok. 70–90% chorych na nowotwory leczonych opioidami i stanowi poważny problem kliniczny, ponieważ często jest odporne na leczenie objawowe, a u ok. 90% chorych powoduje znaczne obniżenie jakości życia.

Źródło: PUO 2011, PTMP 2009, analiza kliniczna wnioskodawcy

### **Etiologia, patogeneza i klasyfikacja**

Bóle receptorowe (nocyceptywne) powstają w wyniku mechanicznego lub/i chemicznego drażnienia receptorów nerwów czuciowych przez mediatory zapalenia gromadzące się wokół guza nowotworowego lub innych uszkodzeń tkanek. Bóle niereceptorowe (neuropatyczne, deafferentacyjne) powstają w wyniku ucisku lub zniszczenia struktur układu nerwowego (nerwy, korzenie, rdzeń kręgowy) przez guz, uszkodzone struktury kostne, zwłóknienia okolicznych tkanek, leki lub wirusy.

Zaparcia u chorych objętych opieką paliatywną są wywołane licznymi przyczynami i mają złożony patomechanizm. Jedną z przyczyn zaparcia stolca jest stosowanie analgetyków opioidowych. Należy jednak rozważyć wszystkie możliwe przyczyny, a leczenie powinno być wielokierunkowe.

Źródło: PUO 2011, PTMP 2009

### **Obraz kliniczny**

Do typowych cech klinicznych bólów receptorowych należą:

- ból somatyczny – zlokalizowany i stały, samoistny lub uciskowy oraz łatwy do opisanego;
- ból kostny – uciskowa lub samoistna bolesność kośćca, nasilająca się podczas ruchów (charakterystyczne bóle nocne);
- ból trzewny – rozlany i głęboki (opisuje się ucisk lub przeszywanie), nierzadko nakładający się na ból o charakterze kolki z częstym współwystępowaniem nudności i potów.

Natomiast do typowych cech klinicznych bólów niereceptorowych należą:

- ból początkowo zlokalizowany w obszarze zaburzonego czucia skórniego (przeculicy/niedoculicy), bardzo dokuczliwy, stały, tępy, z nakładającymi się napadami klucia, szarpania, palenia, „rażenia prądem”; typowym objawem jest allodynia (ból pod wpływem bodźca, który normalnie nie wywołuje bólu – np. dotyk, dmuchnięcie);
- ból neuropatyczny zależny od układu współczulnego (towarzyszące zaburzenia ucieplenia skóry i pocenie, a w zaawansowanych stadiach zmiany troficzne skóry wskazują na wzmożoną aktywność układu współczulnego w odpowiedzi na uszkodzenie).

Źródło: PUO 2011

### **Diagnostyka**

Na rozpoznanie bólów składają się następujące elementy: wywiad, ocena natężenia bólu, lokalizacja bólu, określenie przyczyny bólu, określenie patomechanizmu bólu, ocena innych objawów postępującej choroby nowotworowej, ocena wpływu bólu na możliwości funkcjonowania chorego i okresowa ocena bólu w trakcie terapii, niezależnie od jej skuteczności. Do oceny natężenia bólu stosuje się skalę wizualno-analogową (VAS, ang. *visual analogue score*), skalę słowną (VRS, ang. *verbal rating scale*) i inne.

Natomiast rozpoznanie zaparcia powinno uwzględniać częstość wypróżnień, konsystencję i barwę stolca, objawy towarzyszące, dietę i ilość przyjmowanych płynów, stosowane leki (w tym środki przeczyszczające), ocenę innych objawów, badanie palpacyjne jamy brzusznej, osłuchiwanie jamy brzusznej, ręczne badanie odbytnicy, badania laboratoryjne, obrazowe jamy brzusznej i miednicy małej i endoskopowe przewodu pokarmowego. Ocena ciężkości i nasilenia zaparcia powinna opierać się na dostępnych skalach wzrokowo-analogowych lub numerycznych, np. na indeksie czynności jelit (BFI, ang. *bowel function index*).

Źródło: PUO 2011, PTMP 2009

## Leczenie i cele leczenia

70-90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie. Światowym standardem takiego leczenia była trójstopniowa drabina analgetyczna WHO z 1986 r.

Większość leków przeciwbólowych (analgetycznych) można zaliczyć do jednej z następujących grup:

- analgetyki nieopiodowe (paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne);
- słabe opioidy (wykazujące efekt pułapowy, stosowane w leczeniu słabego i umiarkowanego bólu: dihydrokodeina, kodeina, tramadol);
- silne opioidy (stosowane w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu: morfina, fentanyl, oksykodon, metadon).

Wyróżnia się także opioidy o nieustalonym miejscu w schemacie leczenia (buprenorfina).

Bóle receptorowe zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie analgetykami nieopiodowymi i opiodami. Bóle neuropatyczne mogą wykazywać „oporność” na leczenie analgetykami i w leczeniu konieczne jest stosowanie leków i/lub metod uzupełniających (adiuwantowych).

Kojarzenie leków agonistycznych z antagonistami lub częściowymi agonistami (np. morfina, fentanyl z buprenorfiną lub morfiną, fentanyl z naloksonem) nie ma dobrze udokumentowanych zastosowań i nie jest zalecane.

Źródło: PUO 2011

Na każdym etapie terapii można stosować leki uzupełniające (adiuwantowe, koanalgetyki), które wzmagają efekt przeciwbólowy analgetyków, wykazują działanie przeciwbólowe w niektórych rodzajach bólu, redukują objawy nasilające odczuwanie bólu (np. przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, glikokortykoidy).

Obecnie przeważa pogląd, że podział na słabe i silne opioidy, a szczególnie konieczność stosowania kolejnych szczebli drabiny analgetycznej, nie jest uzasadnione klinicznie. Leki przeciwbólowe i ich dawki powinny się dobierać odpowiednio do natężenia bólu i ich skuteczności. Strategia leczenia polega również na: regularnym podawaniu leków (zgodnie z ich właściwościami farmakologicznymi) w celu zapewnienia stałego poziomu terapeutycznego, rotacji leków opiodowych (zamiana preparatu na inny podany w równoważnej dawce) w razie nasilania się działań niepożądanych, dodatkowym stosowaniu ratujących dawek leków w przypadkach dodatkowych bólów (przebijających), kojarzeniu różnych leków przeciwbólowych (o różnych mechanizmach działania, np. analgetyki nieopiodowe z opiodami oraz o przedłużonym działaniu z preparatami o działaniu bezpośrednim) i przeciwbólowych z lekami uzupełniającymi, konieczności zapobiegania działaniom niepożądanym związanym z lekami przeciwbólowymi (przede wszystkim zaparciom) i ich leczenia, wybieraniu najbardziej dogodnej drogi podania leków, konieczności zwalczania wszystkich dolegliwości związanych z chorobą, zapewnieniu troskliwej i wszechstronnej opieki zarówno choremu, jak i jego rodzinie, każdorazowym wyjaśnieniu i zaakceptowaniu przez chorego rozpoznania i planu leczenia. Zalecane jest stosowanie preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu substancji czynnej i podawanie ich w regularnych odstępach czasu.

W każdym momencie leczenia przeciwbólowego należy uwzględniać możliwości leczenia przeciwnowotworowego oraz zastosowanie innych, niefarmakologicznych sposobów zwalczania bólu.

Postępowanie przeciwzaparciowe u pacjentów leczonych opiodami obejmuje:

- profilaktykę, m.in. dietę, aktywność fizyczną, leki przeczyszczające i prokinetyczne (metoklopramid lub domperidon) oraz preparaty złożone z opiodu oraz antagonisty receptorów opiodowych (np. Targin);
- leczenie przyczyn odwracalnych, m.in. metylnaltrekson (Relistor), gdy leczenie doustnymi lekami przeczyszczającymi nie przynosi efektu;
- leczenie objawowe wg trójstopniowej drabiny: I stopień obejmuje leki doustne: osmotyczne (laktuloza lub makrogol) i/lub pobudzające sploty nerwowe śluzówki jelita grubego (antranoidy lub polifenole); II stopień – leczenie doodbytnicze (czopki) lub metylnaltrekson; III stopień – procedury inwazyjne: wlewy doodbytnicze lub ręczne wydobicie stolca. II, a następnie III stopień leczenia jest wdrażany, gdy poprzednie sposoby leczenia okazały się nieskuteczne.

Zaleca się łączenie leków osmotycznych i pobudzających. Możliwe jest kojarzenie terapii lekami doustnymi z lekami II stopnia drabiny lub z procedurami inwazyjnymi. W strategii leczenia zaparcia wywołanego opiodami należy rozważyć zamianę (rotację) opiodów, które wywołują zaparcie stolca w większym stopniu

(morfina, oksykodon) na opioid o słabszym efekcie zapierającym na stolec (fentanyl, buprenorfina, metadon).

Źródło: raport AOTM-OT-433-8/2011

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Targin, 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu, 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861</li><li>• Targin, 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu, 10 + 5 mg, EAN 5909990741359</li><li>• Targin, 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu, 20 + 10 mg, EAN 5909990741465</li></ul>
<b>Substancja czynna</b>	chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Oksykodon i nalokson wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych $\kappa$ , $\mu$ i $\delta$ w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych i wywiera wpływ na łagodzenie bólu, wiążąc się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziaływującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych. Ze względu na wyraźny metabolizm pierwszego przejścia, dostępność biologiczna naloksonu po podaniu doustnym wynosi < 3%, dlatego jest mało prawdopodobne istotne klinicznie oddziaływanie ogólnoustrojowe. Ze względu na miejscowy antagonizm konkurencyjny naloksonu w jelitach względem działania oksykodonu, w którym uczestniczą receptory opioidowe, nalokson powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami.

Źródło: ChPL Targin, dokumentacja wniosku

Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa URPL z dnia 12 kwietnia 2013 r., w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zarejestrowane są także produkty lecznicze Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu w dawce 40 + 20 mg (EAN 5909990741588) i 60 tab. o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 5 + 2,5 mg (EAN 5909990741878), 10 + 5 mg (EAN 5909990741366), 20 + 10 mg (EAN 5909990741472), 40 + 20 mg (EAN 5909990741595).

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	niecentralna
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	29.10.2009
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	nowotwory złośliwe
<b>Dawka i schemat dawkowania</b>	Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u dorosłych pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów wynosi 10 mg + 5 mg chlorowodoru oksykodonu/chlorowodoru naloksonu co 12 godzin.
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	Silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą</li><li>• wsze kie sytuacje, w których przeciwwskazane jest stosowanie opioidów</li><li>• ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem narządów i tkanek i (lub) hiperkapnia</li><li>• ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc</li><li>• serce płucne</li><li>• ciężka astma oskrzelowa</li><li>• niedrożność porażenna jelit nie spowodowana przez opioidy</li><li>• umiarkowana do ciężkiej niewydolność wątroby</li></ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Źródło: ChPL Targin, dokumentacja wniosku

Targin, ani też żaden inny lek stanowiący połączenie oksykodonu i naloksonu nie został zarejestrowany przez FDA.

Źródło: [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda)

Wnioskowane wskazanie częściowo pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym. Nie wszyscy chorzy z nowotworem złośliwym doświadczają silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych a także nie każdy silny ból jest pochodzenia nowotworowego. Przekazane analizy farmakoekonomiczne dotyczą zastosowania leku Targin w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, osobno w bólu nowotworowym i w bólu nienowotworowym.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Targin, 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu, 5 + 2,5 mg – [redacted] PLN</li><li>• Targin, 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu, 10 + 5 mg – [redacted] PLN</li><li>• Targin, 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu, 20 + 10 mg – [redacted] PLN</li></ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	[redacted]
<b>Grupa limitowa</b>	[redacted]
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

Źródło: ChPL Targin, dokumentacja wniosku

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 10-11 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych *cancer pain* i *opioids*, a uzupełniając Targin, Targinact, Targiniq, *oxycodone* i *naloxone*. Wyszukiwanie uzupełniono o rekomendacje odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego i polskie rekomendacje dotyczące terapii nowotworów Polskiej Unii Onkologii. Z uwagi na znaczną liczbę wyników wyszukiwanie ograniczono do publikacji wydanych po 2010 r. Ograniczenie nie dotyczyło rekomendacji polskich. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 10 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia bólu nowotworowego i jedną opisującą postępowania u chorych z zaparciami stolca w medycynie paliatywnej, w tym wywołanych stosowaniem opioidów.

Wszystkie rekomendacje dotyczące postępowania przeciwbólowego zalecają zastosowanie silnych opioidów w przypadku silnego bólu nowotworowego. Wskazywanym w rekomendacjach lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. Ponadto rekomendacje najczęściej wymieniają doustny oksykodon, doustny hydromorfon, doustny metadon i przezskórny fentanyl. Preferowana jest doustna droga podania. Ponadto rekomendacje zwracają uwagę na trudności w stosowaniu metadonu.

Nalokson wymieniany jest w kontekście zwalczania depresji oddechowej i świądu wywołanych opioidami oraz przeciwdziałania skutkom przedawkowania opioidów. Rekomendacje różnią się w ocenie połączenia oksykodonu i naloksonu. Trzy rekomendacje wskazują, że jest to nowa opcja terapeutyczna wymagająca dalszych badań (KCE 2013<sup>2</sup>, EAPC 2012, ESMO 2012), dwie uznają, że terapia zmniejsza zaparcia przy zachowaniu działania przeciwbólowego (SEOM 2012, PTMP 2009), a jedna odradza jej stosowanie w miejsce morfiny i postępowania przeciwaparciowego (Prescrire 2013). Pozostałe rekomendacje nie odnosiły się do połączenia oksykodonu i naloksonu. Rekomendacja PUO 2011 nie zaleca kojarzenia leków agonistycznych z antagonistami lub częściowymi agonistami, wymieniając jako przykład takiego połączenia morfinę i nalokson.

---

<sup>2</sup>



Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu ból nowotworowy

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EAI 2013	<p>Pacjenci z bólem nowotworowym od łagodnego do umiarkowanego – analgetyki nieopiodowe.</p> <p>Pacjenci z bólem nowotworowym od umiarkowanego do silnego lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem analgetyków nieopiodowych – słaby opioid (np. kodeina, tramadol, propoksyfen), zwykle w połączeniu z analgetykiem nieopiodowym (np. aspiryną lub paracetamolem).</p> <p>Pacjenci z silnym bólem nowotworowym lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem słabych opioidów – silny opioid (np. morfina, fentanyl, oksykodon, metadon, buprenorfina, hydromorfon).</p> <p>Opioidy powinny być podawane w najmniej inwazyjny i najbezpieczniejszy sposób. W większości przypadków pacjenci wymagają dwóch lub więcej dróg podania w trakcie terapii. Doustna droga podania jest preferowana w trakcie rutynowego postępowania. Alternatywne drogi podania są konieczne w przypadku pacjentów z zaburzeniami połykania, zaburzeniami układu pokarmowego, wymagających osiągnięcia bardzo szybkiego efektu przeciwbólowego lub nietolerujących drogi doustnej.</p> <p>Zaparcie jest najczęstszym działaniem niepożądanym przewlekłej terapii opioidowej. Zaleca się profilaktyczne stosowanie środków przeczyszczających.</p> <p><b>Rekomendacja wymienia nalokson w kontekście zwalczania depresji oddechowej wywołanej opioidami.</b></p>
Belgia	KCE 2013	<p>Pacjenci z bólem nowotworowym od łagodnego do umiarkowanego, po niepowodzeniu terapii paracetamolem/niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi – słaby opioid (kodeina, tramadol). Włączenie silnych opioidów w tej grupie pacjentów prowadzi do lepszej kontroli bólu kosztem nasilenia działań niepożądanych.</p> <p>Pacjenci z bólem nowotworowym od umiarkowanego do silnego – silny opioid. Lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina („złoty standard”). Doustna morfina wykazuje podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak inne silne opioidy (doustny oksykodon, doustny metadon, doustny hydromorfon, przezskórny fentanyl), których użycie można rozważyć w zależności od indywidualnej tolerancji terapii. Na podstawie dostępnej literatury nie jest możliwe porównanie wymienionych opioidów i przezskórnej buprenorfiny, ale nadal można rozważyć tę opcję terapeutyczną. Możliwa jest rotacja opioidów w celu osiągnięcia najlepszych efektów terapeutycznych.</p> <p>Doustne podawanie opioidów jest preferowane, proste i skuteczne. Inne drogi podania można rozważyć w zależności od stanu i preferencji pacjenta.</p> <p><b>Rekomendacja wymienia badanie porównujące oksykodon + nalokson z oksykodonom (Ahmedzai 2012), w którym wykazano podobną efektywność przy zmniejszonej częstości zaparć. Dowody oceniono jako bardzo słabe, wskazano na wysokie ryzyko błędów i zalecono przeprowadzenie kolejnych badań.</b></p>
USA	NCCN 2013	<p>Opioidy stanowią podstawę terapii w bólu nowotworowym, od umiarkowanego do silnego. Zalecane opioidy: morfina, hydromorfon, fentanyl, leworfanol, metadon, oksykodon, hydrokodon, oksymorfon, kodeina. Niezalecane: petydyna, pentazocyna, na bufina, butorfanol. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu metadonu, z uwagi na długi i nieprzewidywalny okres półtrwania. Możliwa jest rotacja opioidów w celu osiągnięcia najlepszych efektów terapeutycznych.</p> <p>Działania niepożądane opioidów są powszechne i zwykle przemijające, z wyjątkiem zaparcia. Zaleca się profilaktyczne stosowanie środków przeczyszczających.</p> <p>Najpowszechniejsza jest doustna droga podania opioidów. W zależności od preferencji i stanu pacjenta można rozważyć inne drogi podania.</p> <p><b>Rekomendacja wymienia nalokson w kontekście działań niepożądanych takich jak świąd i depresja oddechowa.</b></p>
Francja	Prescrire 2013	<p>Rekomendacja nie zaleca stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem. Preferowaną terapią pozostaje morfina wraz z postępowaniem przeciwzaparciowym.</p> <p>Zwrócono uwagę na brak badania porównującego oksykodon + nalokson z morfina + terapia przeciwzaparciowa. Dowody naukowe wykazujące przewagę oksykodonu + naloksonu w zapobieganiu zaparciom wywołanym opioidami uznano za niewystarczające.</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EAPC 2012	<p>Pacjenci z bólem nowotworowym od łagodnego do umiarkowanego lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem analgetyków nieopioidowych – włączenie kodeiny, tramadolu, hydrokodonu, alternatywnie niskich dawek morfiny, oksykodonu lub hydromorfonu.</p> <p>Pacjenci z bólem nowotworowym od umiarkowanego do silnego – doustna morfina, oksykodon lub hydromorfon. Brak istotnych różnic między tymi terapiami. Z uwagi na skomplikowaną farmakokinetykę i nieprzewidywalny okres półtrwania metadon powinien być używany pod kontrolą specjalistów mających doświadczenie w jego stosowaniu.</p> <p>Można rozważyć rotację opioidów w przypadku niezadowolających efektów przeciwbólowych oraz ciężkich i/lub niedających się kontrolować działań niepożądanych.</p> <p>Przezskórny fentanyl i buprenorfina mogą być preferowaną opcją terapeutyczną dla części pacjentów (np. niemogących połykać).</p> <p>Zaleca się rutynowe stosowanie środków przeczyszczających w leczeniu i zapobieganiu zaparciom wywołanym opioidami. Żaden środek przeczyszczający nie jest preferowany.</p> <p><b>Rekomendacja wymienia oksykodon + nalokson wśród nowych leków wymagających dalszych badań.</b></p>
Anglia i Walia	NICE 2012	<p>Pacjenci wymagający leczenia silnymi opioidami – lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. Kolejne linie leczenia nie są przedmiotem rekomendacji. W przypadku przeciwwskazań do podawania doustnego należy rozważyć opioidy podawane przezskórnie lub dożylnie.</p> <p>Terapia przeciwwzparciowa jest zalecana u wszystkich pacjentów przyjmujących silne opioidy.</p> <p><b>Rekomendacja nie wymienia naloksonu.</b></p>
Hiszpania	SEOM 2012	<p>Łagodny ból nowotworowy – analgetyki nieopioidowe: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne.</p> <p>Umiarkowany ból nowotworowy – analgetyki nieopioidowe w połączeniu z kodeiną lub tramadolem.</p> <p>Silny ból nowotworowy – silne opioidy: standardem postępowania jest doustna morfina. Podobny efekt terapeutyczny mają doustny oksykodon i hydromorfon. Metadon stanowi potencjalną alternatywę, ale jest trudny w stosowaniu. Przezskórny fentanyl i buprenorfina znajdują zastosowanie u pacjentów z trudnościami w przelicytaniu, nietolerujących morfiny lub mających inne problemy z przyjmowaniem doustnych leków przeciwbólowych. Rekomendacja wymienia ponadto tapentadol.</p> <p>Zapobieganie działaniom niepożądanym: należy zawsze stosować leki przeciwwymiotne i przeciwwzparciowe.</p> <p><b>Rekomendacja wymienia połączenie oksykodonu z niskimi dawkami naloksonu jako terapię zmniejszającą zaparcia, przy zachowaniu działania przeciwbólowego. Ponadto nalokson znajduje zastosowanie w przypadku przedawkowania opioidów.</b></p>
Europa	ESMO 2012	<p>Łagodny ból nowotworowy – analgetyki nieopioidowe: paracetamol i/lub niesteroidowe leki przeciwzapalne.</p> <p>Umiarkowany ból nowotworowy – analgetyki nieopioidowe w połączeniu ze słabym opioidem, np. kodeiną, dihydrokodeiną lub tramadolem.</p> <p>Silny ból nowotworowy – lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. Najczęściej używanymi w Europie silnymi opioidami są: morfina, metadon, oksykodon, hydromorfon, fentanyl, alfentanyl, buprenorfina, heroina, leworfanol i oksymorfon. Brak badań wysokiej jakości wykazujących przewagę innych silnych opioidów nad morfiną.</p> <p>Zaleca się rutynowe stosowanie środków przeczyszczających w zapobieganiu zaparciom wywołanych opioidami. Ponadto zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych i zapobiegającym nudnościom.</p> <p><b>Połączenie oksykodonu i naloksonu jest efektywne przeciwbólowo i prawdopodobnie związane z mniejszym nasileniem działań niepożądanych. Konieczne są dalsze badania wśród pacjentów z bólem nowotworowym. Dożylne podanie naloksonu znajduje zastosowanie w przypadku przedawkowania opioidów.</b></p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kolumbia Brytyjska (Kanada)	BCCA 2011	<p>Ból nowotworowy – w pierwszej linii morfina, hydromorfon i oksykodon; w przypadku konieczności zmiany opioidu dodatkowo fentanyl i metadon. Zaleca się stosowanie terapii przeciwzaparciowych.</p> <p><b>Rekomendacja nie wymienia naloksonu.</b></p>
Polska	PUO 2011	<p>Rekomendacja dotyczy postępowania w bólach nowotworowych.</p> <p>Należy stosować leki silniejsze (wyższego stopnia), kiedy słabsze przestają być skuteczne. Obecnie przeważa pogląd, że nie jest konieczne wykorzystywanie leków kolejnych stopni drabiny. Leki przeciwbólowe i ich dawkowanie powinno się dobierać odpowiednio do natężenia bólu i ich skuteczności. Należy zmienić opioid na inny, podany w równoważnej dawce w przypadku utraty skuteczności lub nasilania działań niepożądanych (tzw. „rotacja opioidów”). Należy kojarzyć leki o różnych mechanizmach działania (np. analgetyki nieopioioidowe z opioioidami).</p> <p>I stopień – analgetyki nieopioioidowe: paracetamol, ibuprofen, diklofenak, ketoprofen i metamizol.  II stopień – słabe opioioidy: dihydrokodeina, kodeina i tramadol.  III stopień – silne opioioidy: morfina, fentanyl, metadon, oksykodon.</p> <p>Należy zapobieganie i leczyć niepożądane działania leków przeciwbólowych (przede wszystkim zaparcia). Należy wybierać najdogodniejszą drogę podania leków – chory powinien współdecydować w kwestii sposobu leczenia.</p> <p>Oprócz wymienionych leków w leczeniu bólów nowotworowych stosowane są także środki, które wzmagają efekt przeciwbólowy analgetyków, wykazują działanie przeciwbólowe w niektórych rodzajach bólu lub redukują objawy nasilające odczuwanie bólu (leki uzupełniające, adjuwantowe).</p> <p>Postępowanie w zaparciu stolca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dołączenie preparatów makrogoli — raczej niewskazane jest stosowanie laktulozy ze względu na towarzyszące wzdęcie, ale niekiedy (osoby starsze, łagodniejszy efekt przeczyszczający) jest zasadne.</li> <li>• Ocena innych przyczyn zaparcia (odwodnienie, nadużywanie leków przeciwwymiotnych).</li> <li>• Podanie obwodowo działających antagonistów receptorów opioioidowych (w Polsce dostępny metylonaltrekson — iniekcje podskórne).</li> </ul> <p><b>Kojarzenie leków agonistycznych z antagonistami lub częściowymi agonistami (np. morfina, fentanyl z buprenorfiną lub morfina, fentanyl z naloksonem) nie ma dobrze udokumentowanych zastosowań i nie jest zalecane.</b></p>
Polska	PTMP 2009	<p>Rekomendacja dotyczy postępowania u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej.</p> <p>U pacjentów objętych opieką paliatywną należy ocenić ryzyko wystąpienia zaparcia stolca i wdrożyć adekwatne do stanu ogólnego chorego postępowanie profilaktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecenia dietetyczne (zwiększenie ilości przyjmowanych warzyw i owoców),</li> <li>• zwiększenie ilości przyjmowanych płynów,</li> <li>• zwiększenie aktywności fizycznej,</li> <li>• pozycja siedząca podczas oddawania stolca (stosowanie fotela z sedesem),</li> <li>• zapewnienie intymnych warunków defekacji.</li> </ul>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		U pacjentów leczonych opioidami należy stosować profilaktycznie leki przeczyszczające i prokinetyczne (metoklopramid lub domperidon). Inną metodą zmniejszenia częstości występowania zaparcia stolca u chorych wymagających podawania silnych opioidów jest stosowanie preparatu złożonego z opioidu oraz antagonisty receptorów opioidowych. W Europie dostępny jest preparat złożony z oksykodonu i naloksonu w proporcji 2 : 1, w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu obu leków (preparat Targin). <b>Oksykodon/nalokson zapewnia analgezję podobną do oksykodonu, z poprawą w zakresie wypróżnień.</b>

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu ból nowotworowy w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
dr n med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz konsultant krajowa w dziedzinie medycyny paliatywnej	Brak jest obecnie analogicznej technologii medycznej do ocenianej. Odpowiedni kiem jest stosowanie analgetyków opioidowych oraz profilaktyki przeciwzaparciowej. Ze względu na niską skuteczność leków przeczyszczających, terapia wymaga uzupełniania leczeniem interwencyjnym (wlewki doodbytnicze, manualne wydobycie kamieni kałowych), które jest postępowaniem ratunkowym, bolesnym i obciążonym ryzykiem hipotonii.	Zastosowanie ocenianej technologii medycznej pozwoli na uniknięcie w części przypadków konieczności postępowania interwencyjnego.	Morfina doustna (nie uwzględniając postępowania przeciwzaparciowego).	Brak aktualnie dostępnych technologii skutecznych w odniesieniu do analgezji i działania przeciwzaparciowego. Wszystkie dostępne analgetyki opioidowe wywołują lub nasilają zaparcie stolca.	Rekomendowaną technologią jest technologia oceniana.
	W bólu nowotworowym: doustna forma morfiny, oksykodonu, metadonu, transdermalny fentanyl i buprenorfina; techniki interwencyjne.	Każda ze stosowanych obecnie w Polsce technologii lekowych może być zastąpiona.	W Polsce nie ma obecnie technologii, którą można by porównać z lekiem Targin. Targin to pierwsza kombinacja agonisty z antagonistą. Najtańszym agonistą jest morfina, najtańszym agonistą nalokson.	W Polsce nie ma obecnie technologii, którą można bezpośrednio porównać z lekiem Targin.	Zgodnie z drabiną analgenetyczną WHO (najbardziej) rekomendowaną technologią jest morfina, jednak trudno jest porównać morfinę do kombinacji oksykodon-nalokson.
	Morfina 25% Oksykodon 10% Fentanyl przezskórny 30% Buprenorfina przezskórna 35% Metadon 1%	Morfina Oksykodon	Morfina	Morfina, oksykodon, metadon	Morfina Oksykodon
	Opisana (rozdział 11. <i>Opinie ekspertów</i> ) przeze mnie profilaktyka zaparcia powinna być wdrażana w prawie każdym przypadku leczenia chorego opioidami. Nie są mi znane dane, u ilu procent chorych w Polsce trzeba intensyfikować	Wnioskowana technologia powinna: - przede wszystkim wyeliminować interwencje typu: ręczne wydobycie stolca - nie tylko bolesne i trudne dla chorego, ale wymagające odpowiedniego przygotowania	Ekspert nie wskazała najtańszej technologii.	Ekspert nie wskazała najskuteczniejszej technologii.	Ekspert nie wskazała technologii rekomendowanej.

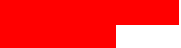
Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	postępowanie farmakologiczne z powodu ujawnienia się i utrzymywania się zaparcia po włączeniu opioidów pomimo profilaktyki.	przeciwbólowego i sedacyjnego; wlewki i czopki; - zmniejszyć liczbę/dawkę doustnych leków przeczyszczających oraz zwiększyć ich efektywność; - być może u niektórych chorych (u których zaparcie zależy przede wszystkim od opioidu) umożliwić nawet odstawienie leków przeczyszczających; - poprawić jakość łagodzenia bólu i jakość życia chorego.			
	Opioidy są podstawą farmakoterapii bólu przewlekłego (1986). Wytyczne WHO 1986, 1992, EAPC 2012, ESMO 2012 pierwszym wyborem dla silnego bólu jest morfina lub oksykodon lub hydromorfon w postaciach wyłącznie doustnych. Liczba pacjentów, w przypadku których leki te mogą mieć zastosowanie jest taki sam jak pierwotne szacunki dla leku Targin, czyli ok. 35 tys. osób. Leczenie bólu przewlekłego wymaga indywidualizacji terapii, czasem rotacji pomiędzy opioidami, zatem w rzeczywistości odsetki rozkładają się pomiędzy obecne na rynku opioidy (z wyjątkiem hydromorfonu, który nie jest dostępny w Polsce). Aktualnie nie jest możliwe, aby stwierdzić jaki odsetek pacjentów stosuje dany silny opioid. Należy podkreślić, że żaden z tych opioidów jako monoterapia nie oferuje korzyści klinicznych jakie posiada lek Targin.	Obecnie nie ma leków złożonych z agonisty i antagonisty opioidowego w leczeniu bólu dla polskich pacjentów. Lek Targin wypełnia lukę i „brak aktywnego leczenia” zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów, którzy zmuszeni są do przerwania leczenia silnymi opioidami z powodu nasilonych zaparć (aby nie ryzykować przerwania ściany jelita, zalegania kamieni kałowych, bliznowacenia).	Najtańszym opioidem jest najstarszy analgetyk – morfina, do której należy dodać stosowanie zabiegów i środków przeciw zaparciom – ich charakter zależy od nasilenia PZFJ i zaparć, mogą to być najprostsze (i najtańsze) doustne środki przeciwaparciowe - takie jak laktuloza (nie wskazane do leczenia przewlekłego), poprzez płukanki, lewatywy, manualne usuwanie stolca i zabiegi odbarczenia niedrożności jelit.	Opioidy są podstawą farmakoterapii bólu od wielu lat. Wytyczne WHO 1986, EAPC 2012 i ESMO 2012 wskazują morfinę, oksykodon i hydromorfon jako równoprawne leki pierwszego wyboru, przy czym hydromorfon jest w Polsce niedostępny zatem nie może stanowić punktu odniesienia. Prewencja zaparć jest podstawowym działaniem i koniecznością (zaleconą przez wytyczne) przy stosowaniu każdego opioidu.	Polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej i Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, nie różnią się od wytycznych światowych w tym zakresie, zatem obowiązują zasady wspomniane wcześniej WHO 1986, EAPC 2012 i ESMO 2012. Wytyczne te zaznaczają, że oksykodon+nalokson to nowa opcja terapeutyczna.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> leki dostępne na receptę										
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724819	149.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	9,9	12,67	6,62	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	6,05
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724918		14,04	19,75	19,75			0
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725014		25,92	35,02	35,02			0
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725113		52,92	66,2	66,2			0
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	5909990476237		28,08	34,63	19,86			14,77
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990476336		50,76	63,35	59,58			3,77
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909990476435		109,62	129,75	119,16			10,59
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	60 tabl.	5909990476534		172,8	199,88	198,6			1,28
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	5909990476633		334,8	375,8	375,8			0
	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990743827		16,2	20,2	9,93			10,27
	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990743926		19,44	26,89	26,89			0
	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744022		30,67	42,06	42,06			0
	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744121		56,16	72,24	72,24			0
Vendal retard, tabl. powl. o przedl. uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744220	90,72	112,87	112,87	0				

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne na receptę</b>										
	Sevredol, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	5909990336425	149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu	64,8	80,06	80,06	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724819	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	9,9	12,67	6,62	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia	ryczałt	9,25
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724918		14,04	19,75	19,75			3,2
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725014		25,92	35,02	35,02			3,2
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725113		52,92	66,2	66,2			3,2
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	5909990476237		28,08	34,63	19,86			17,97
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990476336		50,76	63,35	59,58			6,97
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909990476435		109,62	129,75	119,16			14,43
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	60 tabl.	5909990476534		172,8	199,88	198,6			7,68
	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	5909990476633		334,8	375,8	375,8			12,8
	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990743827		16,2	20,2	9,93			13,47
	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990743926	19,44	26,89	26,89	3,2			
	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744022	30,67	42,06	42,06	3,2			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne na receptę</b>										
	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744121		56,16	72,24	72,24			3,2
	Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744220		90,72	112,87	112,87			6,4
	Sevredol, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	5909990336425	149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu	64,8	80,06	80,06	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Oxycodonom	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643905	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	46,44	49,23	56,31	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia  We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,84
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643905		46,44	49,23	56,31			21,84
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643943		92,88	98,45	109,07			36,93
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643943		92,88	98,45	109,07			36,93
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644001		169,06	179,2	193,82			46,34
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644001		169,06	179,2	193,82			46,34
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644025		324	343,44	362,06			64,11
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644025		324	343,44	362,06			64,11
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644049		615,6	652,54	677,27			81,38
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644049		615,6	652,54	677,27			81,38
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg*	60 tabl. o przedl. uwalnianiu	5909990839469		28,86	30,59	37,67			3,2



Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne na receptę</b>										
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg*	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839469		28,86	30,59	37,67			3,2
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg*	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839643		57,72	61,18	71,8			3,2
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg*	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839643		57,72	61,18	71,8			3,2
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg*	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839780		115,42	122,35	136,97			3,2
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg*	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839780		115,42	122,35	136,97			3,2
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg*	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840038		230,85	244,7	263,31			3,41
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg*	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840038		230,85	244,7	263,31			3,41
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg*	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840182		461,7	489,4	514,14			6,83
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg*	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840182		461,7	489,4	514,14			6,83

\* Produkt leczniczy Oxydolor jest refundowany od 1.11.2013 r., tj. nie był refundowany w dniu składania wniosku (13.09.2013 r.).

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca wykazał, że komparatorami dla połączenia oksykodonu i nalokosnu jest [redacted]

Zestawienie wybranych komparatorów i kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów przedstawia tabela 9. [redacted]

[redacted]

[redacted] Na tej podstawie oceniono, że wybór komparatorów w analizie wnioskodawcy został przeprowadzony poprawnie.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	brak uwag
[redacted]	[redacted]	

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono publikację [redacted]

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło przeszukanie następujących baz danych:

- MEDLINE (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- EMBASE (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- The Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Ponadto przeszukano Center for Reviews and Dissemination, rejestry badań klinicznych National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register oraz strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA, FDA, URPL. Zwrócono się również z prośbą o udostępnienie raportu PSUR i przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w pracach przeglądowych i oryginalnych.

Data przeprowadzenia ostatniego wyszukiwania – 15.07.2013 r.

Selekcja badań była dokonywana niezależnie przez dwóch badaczy w oparciu o wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowano z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 19.11.2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Targin (oksykodon + nalokson) we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>I etap – wyszukiwanie przeglądów systematycznych</b>		
<b>Populacja</b>	dorośli chorzy z silnym bólem, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie <b>wnioskodawca włączył do analizy badania przeprowadzone u chorych z bólem niezależnie od etiologii</b> , natomiast wyniki przeglądu zostały przedstawione osobno dla chorych z bólem nowotworowym i nienowotworowym	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci
<b>Interwencja</b>	oksykodon w połączeniu z naloksonem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dowolnej dawce	inna niż wymieniona w kryteriach włączenia
<b>Typ badań</b>	opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, tj. przeglądy spełniające co najmniej 4 z 5 kryteriów Cooka, z lub bez metaanalizy) publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne
<b>II etap – wyszukiwanie badań pierwotnych</b>		
<b>Populacja</b>	jak w I etapie przeglądu	
<b>Interwencja</b>		
<b>Komparatory</b>	[redacted]	[redacted]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Punkty końcowe</b>	wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, nasilenie bólu, indeks funkcjonowania jelit oraz profil bezpieczeństwa	nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika, punkty dotyczące badania dawki itp.
<b>Typ badań</b>	badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez niej (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa opiniowanego leku), publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	badania wtórne, opisy przypadków tzw. case-series, badania eksperymentalne jednoramienne (także w przypadku kontynuacji do badań eksperymentalnych z grupą kontrolną, w których interwencja kontrolna zamieniana była na badaną i wszyscy chorych przyjmowali jednakową terapię – badania takie traktowano jako eksperymentalne jednoramienne), opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski
<b>III etap – wyszukiwanie badań pierwotnych do porównania pośredniego</b>		
<b>Populacja</b>	jak w I etapie przeglądu	
<b>Interwencja</b>		inne niż wymienione w kryteriach włączenia
<b>Komparatory</b>		
<b>Punkty końcowe</b>		
<b>Typ badań</b>	zgodna z badaniami bezpośrednimi włączonymi w II etapie przeglądu – badania randomizowane, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	z badaniami bezpośrednimi włączonymi w II etapie przeglądu, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy





Tabela 12. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu [redacted]

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

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

	<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

Źródło: analiza kliniczna wnioskodawcy, tabela 18., ss. 104-108



3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Nie dotyczy – do analizy włączono jedno badanie.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania [Redacted] zaprezentowano w tabelach 13-14. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono przez pogrubienie.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności badania [Redacted]

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

[Redacted content]

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności badania

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa [redacted]  
 [redacted] zaprezentowano w tabeli 15. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono przez pogrubienie.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania [redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL leku Targin wymienia następujące działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  pacjentów): zmniejszenie apetytu do utraty apetytu, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, senność, zawroty głowy pochodzenie błędnikowego, uderzenie gorąca, ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, świąd, reakcje skórne, nadmierne pocenie się i stany osłabienia. ChPL nie wymienia żadnego działania niepożądanego występującego bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów). Zgodnie z ChPL dla chlorowodorku oksykodonu znane są dodatkowo działania niepożądane występujące często: zmiany nastroju i zmiany osobowości, obniżenie aktywności, nadmierna aktywność psychomotoryczna, czkawka oraz bolesne lub utrudnione oddawanie moczu. Ponadto ChPL wskazuje, że chlorowoderek oksykodonu może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcze mięśni gładkich, a także hamować odruch kaszlu.

Wyniki uzupełniającej analizy bezpieczeństwa

zaprezentowano w tabeli 16. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań w populacji pacjentów z bólem nienowotworowym

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

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

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

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



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

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

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Źródło: analiza kliniczna wnioskodawcy, tabela 78., ss. 256-268

Wnioskodawca przedstawił także dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskane z trzech raportów PSUR. Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa.

[Redacted text block]

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej dla leku Targin (oksykodon + nalokson), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem nowotworowym oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, było wykonanie

porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Wnioskodawca włączył do analizy badania przeprowadzone u chorych z bólem niezależnie od etiologii, natomiast wyniki przeglądu zostały przedstawione osobno dla chorych z bólem nowotworowym i nienowotworowym.

[Redacted content]

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 19.11.2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Targin (oksykodon + nalokson) we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych w bazach Medline [redacted], odnajdując analizę [redacted]. Powtórzenie wyszukiwania pozwoliło zidentyfikować dodatkowo pominięty przez wnioskodawcę abstrakt konferencyjny Gerlier 2009. Obydwie analizy dotyczyły pacjentów z bólem nienowotworowym.

Tabela 17. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gerlier 2009 abstrakt konferencyjny  <u>źródła finansowania:</u> brak informacji	Belgia, Holandia	oksykodon + nalokson vs. oksykodon	analiza użyteczności kosztów perspektywa społeczna źródło danych o skuteczności: Simpson 2008 pacjenci z bólem nienowotworowym.	<u>3-miesięczny horyzont czasowy</u> Belgia – oksykodon + nalokson jest koszt-użyteczny, ICUR 16 389 EUR/QALYG, 63% prawdopodobieństwo koszt-użyteczności w probabilistycznej analizie wrażliwości Holandia – oksykodon + nalokson jest interwencją dominującą, 58% prawdopodobieństwo koszt-użyteczności w probabilistycznej analizie wrażliwości  <u>12-miesięczny horyzont czasowy</u> Belgia – oksykodon + nalokson jest koszt-użyteczny, ICUR 25 421 EUR/QALYG Holandia – oksykodon + nalokson jest koszt-użyteczny, ICUR 12 786 EUR/QALYG

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Targin (oksykodon + nalokson) w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Należy zaznaczyć, że analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – dla populacji pacjentów z bólem nowotworowym (wskazanie wnioskowane) i nienowotworowym.

#### Technika analityczna

Analiza kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności.

#### Porównywane interwencje

[redacted]

#### Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).



---

**Horyzont czasowy**

[Redacted]

**Dyskontowanie**

[Redacted]

**Koszty**

[Redacted]

**Model**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 18. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[REDACTED]  
 [REDACTED]

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – dla populacji pacjentów z bólem nowotworowym (wskazanie wnioskowane) i nienowotworowym.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.

Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Nie stwierdzono.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono sprawdzenie modelu wnioskodawcy poprzez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów, sprawdzenie wartości wejściowych parametrów oraz sprawdzenie poprawności programowania modelu. W dostarczonym modelu nie stwierdzono istotnych błędów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

Wnioskodawca przeprowadził też analizę probabilistyczną [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[redacted]  
[redacted]





## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Targin (oksykodon + nalokson) w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. W analizie wpływu na budżet uwzględniono populację pacjentów z bólem nowotworowym, zgodnie ze złożonym wnioskiem.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted]

#### Perspektywa

Pacjenta, NFZ i wspólna (pacjenta + NFZ)<sup>3</sup>.

#### Horyzont czasowy

Dwuletni (2014-2015).

#### Kluczowe założenia

[Redacted]

#### Koszty

[Redacted]

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted]

<sup>3</sup> W analizie weryfikacyjnej zaprezentowano wyniki z perspektywy NFZ i wspólnej.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

\* Patrz rozdział 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>4</sup> W nawiasach kwadratowych podano wyniki analizy w scenariuszach minimalnym i maksymalnym.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

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

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanego wskazania przedstawiono w tabeli 6, rozdział 3.1. *Alternatywne technologie medyczne.*

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 10 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach głównych agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych Targin, Targinact, Targiniq, *oxycodone* i *naloxone*. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o rekomendacje lokalne odnalezione przez wnioskodawcę. Łącznie odnaleziono osiem rekomendacji refundacyjnych, pięć negatywnych i trzy pozytywne (HAS 2011, PBAC 2010, MTAC 2009).

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CADTH 2012 Kanada	Targin (oksykodon + nalokson)  pacjenci z umiarkowanym i silnym bólem przewlekłym oraz zaparciem wywołanym opioidami (ból o różnej etiologii)	<b>Zalecenia:</b> <b>Komitet nie rekomenduje refundacji leku Targin.</b>  <b>Uzasadnienie:</b> Przewaga kliniczna połączenia oksykodonu z naloksonem nie została udowodniona. Brak badań RCT porównujących oksykodon + nalokson z tańszą terapią opioidową wraz z optymalnym leczeniem przeciwaparciowym.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
ELMMB 2011 Lancashire (Anglia)	Targinact (oksykodon + nalokson)  silny ból, który może być właściwie leczony jedynie opioidami (o różnej etiologii)	<u>Zalecenia:</u> <b>Targinact nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania.</b>  <u>Uzasadnienie:</u> Lek nie przedstawia dostatecznej przewagi klinicznej uzasadniającej wysokie koszty terapii. Zastosowanie oksykodonu powinno ograniczać się do pacjentów niemogących przyjmować doustnej morfiny. Bezpieczeństwo i efektywność leku nie była oceniana w populacji onkologicznej i/lub populacji pacjentów z przerzutami obecnymi w wątrobie. Lek nie został porównany z terapią innymi opioidami ± terapia przeciwwzparciowa. Zastosowanie leku Targinact prowadzi do poprawy funkcji jelit, ale terapia przeciwwzparciowa jest nadal konieczna u ok. 10% pacjentów. Zwrócono uwagę na krótki czas trwania dostępnych badań klinicznych. Maksymalna dzienna dawka oksykodonu + naloksonu wynosi 40 mg oksykodonu, po czym konieczne jest dodanie samego oksykodonu, aby zachować efekt przeciwbólowy. Wpływ takiego postępowania na funkcje jelit jest niejasny.
HAS 2011 Francja	Targinact (oksykodon + nalokson)  silny ból nowotworowy wymagający zastosowania silnych opioidów	<u>Zalecenia:</u> <b>Komitet rekomenduje refundację leku Targinact.</b>  <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano brak statystycznie istotnych różnic dla porównania leku Targinact i oksykodonu w populacji pacjentów z bólem nowotworowym. Bezpieczeństwo stosowania leku Targinact i oksykodonu wydaje się porównywalne. Spodziewane jest odniesienie korzyści społecznych z refundacji leku Targinact w bólu nowotworowym, ale ich wielkość jest trudna do oszacowania. Targinact stanowi alternatywę dla dotychczasowych terapii.
PBAC 2010 Australia	Targin (oksykodon + nalokson)  silny, obezwładniający ból nieodpowiadający na leczenie nienarkotycznymi lekami przeciwbólowymi (o różnej etiologii)	<u>Zalecenia:</u> <b>Komitet rekomenduje refundację leku Targin.</b>  <u>Uzasadnienie:</u> Komitet uznał stosunek kosztów i efektów zdrowotnych za wystarczający dla porównaniu Targinu z oksykodonom bez profilaktyki przeciwwzparciowej.
NCPE 2010 Irlandia	Targin (oksykodon + nalokson)  silny ból, który może być właściwie leczony jedynie opioidami (o różnej etiologii)	<u>Zalecenia:</u> <b>NCPE nie rekomenduje refundacji leku Targin.</b>  <u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja negatywna z uwagi na niepewność danych dotyczących użyteczności i znaczną różnicę w cenie leku Targin i oksykodonu.
NHS Wales 2010 Gwent (Walia)	Targinact (oksykodon + nalokson)  silny ból (o różnej etiologii)	<u>Zalecenia:</u> <b>Komitet nie rekomenduje standardowego przepisywania leku Targinact w podstawowej opiece zdrowotnej.</b>  <u>Uzasadnienie:</u> Przewaga leku Targinact nad standardowym postępowaniem nie została dowiedziona. Komitet zwrócił również uwagę na bezpieczeństwo długotrwałego stosowanie naloksonu, przerywanie terapii z powodu wystąpienia biegunki oraz aktualne ograniczenie przepisywania oksykodonu do specjalistów opieki paliatywnej i hematologów.
MTRAC 2009 Midlands (Anglia)	Targinact (oksykodon + nalokson)  pacjenci z silnym bólem i uporczywymi zaparciami wywołanymi opioidami pomimo systematycznej terapii przeciwwzparciowej (ból o różnej etiologii)	<u>Zalecenia:</u> <b>Komitet uznał, że lek Targinact może być stosowany w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.</b>  <u>Uzasadnienie:</u> Komitet ocenił, że dowody dotyczące efektywności i bezpieczeństwa stosowania leku Targinact są słabe, a terapią pierwszego wyboru jest opioid wraz z postępowaniem przeciwwzparciowym. Jednocześnie komitet uznał Targinact za terapię innowacyjną.
SMC 2009 Szkocja	Targinact (oksykodon + nalokson)	<u>Zalecenia:</u> <b>Refundacja leku Targinact nie jest rekomendowana.</b>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	silny ból, który może być właściwie leczony jedynie opioidami (o różnej etiologii)	<u>Uzasadnienie:</u> Terapia połączeniem oksykodonu i naloksonu nie zmieniła działania przeciwbólowego, a jednocześnie poprawiła funkcję jelit wśród pacjentów niestosujących leków przeciwzaparciowych. Jednakże niejasne są korzyści kliniczne z zastosowania leku Targinact wśród pacjentów stosujących terapię przeciwzaparciową. Ponadto wnioskodawca nie przedstawił dostatecznie wiarygodnej analizy ekonomicznej.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 10 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia bólu nowotworowego i jedną opisującą postępowania u chorych z zaparciami stolca w medycynie paliatywnej, w tym wywołanych stosowaniem opioidów. Rekomendacje różnią się w ocenie połączenia oksykodonu i naloksonu. Trzy rekomendacje wskazują, że jest to nowa opcja terapeutyczna wymagająca dalszych badań, dwie uznają, że terapia zmniejsza zaparcia przy zachowaniu działania przeciwbólowego, a jedna odradza jej stosowanie w miejsce morfiny i postępowania przeciwzaparciowego. Pozostałe rekomendacje kliniczne nie odnosiły się do połączenia oksykodonu i naloksonu. Jedna rekomendacja nie zaleca kojarzenia leków agonistycznych z antagonistami lub częściowymi agonistami, wymieniając jako przykład takiego połączenia morfinę i nalokson. Ponadto odnaleziono osiem rekomendacji refundacyjnych, w tym pięć negatywnych i trzy pozytywne. Zarówno rekomendacje kliniczne, jak i refundacyjne nie są zgodne w ocenie połączenia oksykodonu i naloksonu.

Tabela 32. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące połączenia oksykodonu i naloksonu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Belgia	KCE 2013		+		Wymagane dalsze badania. Dowody naukowe na podstawie badania Ahmedzai 2012, na którym opiera się analiza kliniczna wnioskodawcy, oceniono jako bardzo słabe i wskazano na wysokie ryzyko błędu.
	Francja	Prescrire 2013			+	Preferowana morfina wraz z postępowaniem przeciwzaparciowym.
	Europa	EAPC 2012		+		Wymagane dalsze badania.
	Europa	ESMO 2012		+		
	Hiszpania	SEOM 2012	+			
	Polska	PUO 2011			+	Niezalecane kojarzenie leków agonistycznych z antagonistami lub częściowymi agonistami (np. morfiny z naloksonem).
	Polska	PTMP 2009	+			
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CADTH 2012			+	Dotyczy bólu o różnej etiologii.
	Lancashire (Anglia)	ELMMB 2011			+	Dotyczy bólu o różnej etiologii. Dotyczy leku Targinact (oksykodon + nalokson)
	Francja	HAS 2011	+			Dotyczy bólu o różnej etiologii.
	Australia	PBAC 2010	+			
	Irlandia	NCPE 2010			+	
	Gwent (Walia)	NHS Wales 2010			+	Dotyczy bólu o różnej etiologii. Dotyczy leku Targinact (oksykodon + nalokson)
	Midlands (Anglia)	MTRAC 2009	+			
	Szkocja	SMC 2009			+	




---


## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



## 11. Opinie ekspertów

Tabela 33. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Targin we wskazaniu nowotwory złośliwe

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz konsultant krajowa w dziedzinie medycyny paliatywnej	W chwili obecnej preparat Targin jest jedynym silnym analgetykiem opioidowym zapobiegającym, a nawet odwracającym efekt zapierający opioidów. Tradycyjne środki przeczyszczające są nieskuteczne. W tej sytuacji oceniany preparat jest jedyną dostępną technologią o udowodnionej skuteczności.	Oceniana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych jedynie w sytuacji nieproporcjonalnie wysokiej ceny.	Oceniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.
	Lek jest połączeniem analgetyku opioidowego oraz antagonisty, który z uwagi na swój profil farmakokinetyczny nie antagonizuje działania przeciwbólowego oksykodonu, natomiast pomaga w opanowaniu jednego z najbardziej uciążliwych objawów niepożądanych jakie występują podczas stosowania opioidów jakim jest zaparcie. Wystąpienie zaparcia powoduje nawet u 30% przypadków niemożność uzyskania skutecznej analgezji.	Ekspert nie wskazał argumentów przeciw finansowaniu.	Skuteczność Targinu została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych u pacjentów z bólem. Lek nie posiada swojego odpowiednika dostępnego na rynku polskim. Natomiast stosowanie leków przeczyszczających jako prewencji zaparć podczas podawania analgetyków opioidowych w znacznej części przypadków jest nieskuteczne, co więcej na leki te występuje zjawisko tachyfilaksji.
	Oksykodon/nalokson to jedyny preparat złożony, który zawiera w swoim składzie dwa leki: oksykodon – opioidowy lek przeciwbólowy i nalokson – antagonistę receptorów opioidowych, obydwa preparaty w postaci o kontrolowanym uwalnianiu. Unikalne połączenie preparatu zapewnia efekt przeciwbólowy i jednocześnie ogranicza istotnie niekorzystny wpływ oksykodonu na czynność przewodu pokarmowego, dzięki większemu powinowactwu naloksonu do receptorów opioidowych w obrębie przewodu pokarmowego. Kliniczne efekty takiego połączenia, to przede wszystkim rzadsze i mniej nasilone zaparcie stolca, a także rzadsze i mniej nasilone inne zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, określane mianem poopiodowych zaburzeń jelitowych. Objawy te obejmują m.in. suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo – przełykowy, wzdęcia, bóle brzucha i objawy związane z zaparciem stolca: bolesne i rzadkie oddawanie stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, krwawienia podczas defekacji	Ekspert nie wskazał argumentów przeciw finansowaniu.	W mojej opinii finansowanie ze środków publicznych preparatu oksykodon/nalokson przyczyni się do poprawy skuteczności i tolerancji leczenia przeciwbólowego u chorych na nowotwory, poprzez zmniejszenie liczby i nasilenia działań niepożądanych opioidów ze strony przewodu pokarmowego, spadku zużycia leków przeczyszczających, poprawy zdyscyplinowania chorych, a w konsekwencji poprawy jakości życia chorych na nowotwory, którzy wymagają podawania silnych opioidów z powodu bólu. Przeprowadzone w Wielkiej Brytanii analizy farmakoeconomiczne, wskazują na obniżenie całkowitych kosztów leczenia chorych wymagających podawania opioidów, dzięki wprowadzeniu preparatu złożonego oksykodon/nalokson
	Zaparcie stolca należy do najczęstszych dolegliwości u osób objętych opieką paliatywną. Zwykle współistnieje kilka przyczyn tego objawu. U osób z tej populacji, którzy nie są leczeni opioidami, częstość występowania zaparcia sięga 50%. Włączenie opioidów do leczenia powoduje znaczny wzrost ryzyka nasilenia/wystąpienia zaparcia, a częstość tego objawu u chorych leczonych opioidami ocenia się na powyżej 75%. Zgodnie z rekomendacjami w momencie przepisywania leków opioidowych, należy wdrożyć profilaktykę nefarmakologiczną i farmakologiczną zaparcia. Niestety powszechnie dostępne leki przeczyszczające (pobudzające perystaltykę lub rozmiękczające stolec)	Ekspert nie wskazała argumentów przeciwko finansowaniu.	W mojej opinii, preparat oksykodon/nalokson powinien być finansowany ze środków publicznych dla chorych na nowotwory leczonych opioidami, u których prawidłowo stosowane doustne środki przeczyszczające nie umożliwiają zadowalającej kontroli zaparcia. W efekcie pacjent cierpi z powodu dyskomfortu spowodowanego zaparciem lub nie można osiągnąć optymalnego łagodzenia bólu. W takim przypadku powinna istnieć możliwość zamiany pierwszego opioidu na preparat oksykodon/nalokson.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>odwracają jedynie skutki spowodowane opioidami, a nie mają wpływu na sam mechanizm powstawania zaparcia poopoidowego. W przypadku wystąpienia zaparcia, zaleca się postępowanie terapeutyczne. Opiera się ona na odpowiednim miareczkowaniu dawek doustnych leków przeczyszczających z obu grup (pobudzających perystaltykę i rozmiękczających stolec). W około 1/3 przypadków pomimo prawidłowego stosowania doustnych leków przeczyszczających, nie udaje się osiągnąć zadowalającej kontroli wypróżnień i będzie istniała konieczność sięgania po interwencje (czopki, wlewki, ręczne wydobycie stolca) tak, aby nie dopuścić do poważnych konsekwencji zaparcia. Znaczny procent chorych na tyle cierpi z powodu zaparcia, że pomimo bólu nie zgadza się na podwyższenie dawki opioidu. Niestety, w przeciwieństwie do niektórych objawów niepożądanych opioidów (takich jak nudności, wymioty, świąd, senność), nie obserwuje się rozwoju tolerancji na zaparcia. Trzeba więc uświadomić sobie, że zaparcia mogą rozwinąć się po 1, 2 dniach stosowania opioidów i występować praktycznie do końca terapii opioidami. Kryje się w tym kolejne wyzwanie terapeutyczne – doustne leki przeczyszczające, zgodnie z ich charakterystykami, najczęściej nie są zalecane do przewlekłego przyjmowania, a ich efekt w czasie nie był oceniany.</p> <p>Istnieje potrzeba umożliwienia dostępności preparatu zawierającego antagonistę opioidowego, który będzie działał miejscowo w przewodzie pokarmowym i zapobiegał niekorzystnym wpływom agonisty (analgetyku) opioidowego na receptory opioidowe w ścianie jelita i (hamowanie perystaltyki przewodu pokarmowego, zwiększanie napięcia zwieraczy odbytu, hamowanie sekrecji, zwiększanie wchłaniania wody i elektrolitów z jelita cienkiego i grubego).</p>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiadomo z praktyki i publikowanych badań klinicznych, że nawet niskie dawki analgetyków opioidowych mogą wywołać poopoidowe zaburzenia funkcji jelit (PZFJ).</li> <li>• Potrzeby kliniczne chorych onkologicznych z bólem średnim i silnym, wymagających analgetyków z II i III stopnia Drabiny Analgetycznej WHO potwierdzają kwestię zaparc, będących jednym z objawów PZFJ. Jest to poważny problem kliniczny dla dużej grupy pacjentów onkologicznych, a jednocześnie problem ten nie jest możliwy do rozwiązania w systemie opieki zdrowotnej z powodu braku refundacji.</li> <li>• PZFJ obniża skuteczność terapii bólu powodując niespełnienie oczekiwań pacjenta, pomijanie dawek leku a nawet odstawienie leku przeciwbólowego.</li> <li>• Zaparcie w PZFJ generuje dodatkowe bóle oraz obniża istotnie jakość życia pacjentów. Jakość życia jest skorelowana ze stopniem nasilenia objawów PZFJ – pacjenci z najsilniejszymi zaparciami są jednocześnie najmniej zadowoleni z terapii bólu i mają gorszą jakość życia w porównaniu do pacjentów, których objawy są umiarkowane, nieznaczne</li> </ul>	Nie znajdują.	<p>Lek Targin powinien być refundowany z uwagi na następujące argumenty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawowym celem terapii bólu jest skuteczne przyniesienie ulgi w cierpieniu. PZFJ obniża jakość życia i powoduje poważne zakłócenie w ciągłości terapii. Wobec tego cel terapii bólu może nie być osiągnięty. Ponadto zabezpieczenie przeciwbólowe pacjenta może wpływać na skuteczność przyczynowej terapii przeciwnowotworowej, należy stosować skuteczne leczenie przeciwbólowe. Lek Targin m.in. ze względu na optymalne spełnienie oczekiwań pacjenta, posiada skuteczność przeciwbólową wyższą niż dotychczasowe leki, gdyż żaden inny opioid nie posiada naloksonu, obniżającego negatywny wpływ agonisty na perystaltykę jelit (pogarszający jakość życia).</li> <li>• Zastosowanie leku Targin może mieć pozytywny aspekt ekonomiczny dla budżetu ochrony zdrowia i budżetu własnego pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) obecnie pacjenci leczeni opioidami stosują wysokie dawki mało skutecznych w tym przypadku środków przeciwzaparciowych (przykład: laktuloza, ok. 10 opakowań miesięcznie - 100 zł, szacunki własne) i jest to kwota obciążająca budżet własny pacjenta. Lekarz nie ma możliwości zaoferowania pacjentowi</li> </ul> </li> </ul>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>lub w ogóle nie występują.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska skuteczność środków przeciwwzparciowych w PZFJ oraz przeciwwskazania do ich przewlekłego stosowania.</li> <li>• Przyszłość powstania nowej grupy leków jako wyraz rozwoju medycyny bólu - obecnie prowadzone są prace nad połączeniem wszystkich opioidów z ich antagonistą – i opiniowany produkt jest pierwszym przedstawicielem tej grupy leków. Oczekuje się, że w przyszłości klasyczne opioidy zostaną zastąpione lekami złożonymi – kluczowa jest tu obecność antagonisty, który istotnie zmienia profil tolerancji leczenia opioidem przeciwdziałając powstaniu PZFJ. Droga do skutecznej i bardziej akceptowalnej dla pacjenta terapii bólu, jako podstawowym cel i oczywisty kierunek rozwoju w medycynie bólu.</li> <li>• Względy ekonomiczne: objawy PZFJ powodują konieczność stosowania środków przeczyszczających o niskiej skuteczności (niezasadny koszt) oraz wykonywania specyficznych zabiegów pielęgniarstwa i chirurgicznych (lewatywy, ręczne wydobywanie stolca, w ciężkiej postaci - leczenie chirurgiczne niedrożności jelit).</li> <li>• Względy etyczne: wskazanie obejmuje także pacjentów w schyłkowym okresie życia w opiece paliatywnej i w hospicjach. W tej sytuacji wspomniane wyżej zabiegi interwencyjne szczególnie obniżają jakość życia pacjentów i dehumanizują opiekę nad nimi.</li> </ul>		<p>opcji, która zmniejszy lub zredukuje objawy PZFJ, zatem stosowane środki przeciwwzparciowe to wydatek bezskuteczny i kosztowny;</p> <p>b) pacjenci cierpiący na ból w chorobie nowotworowej, szczególnie w zaawansowanej fazie choroby, to chorzy wymagający szczególnej opieki, kosztownej i czasochłonnej; badania ze Szwecji wykazały, iż opieka nad pacjentem z bólem nowotworowym oraz nasilonym PZFJ wymaga jeszcze większych nakładów finansowych - ok. 30% wyższe koszty leczenia w warunkach Europy zachodniej (hospitalizacje, wizyty lekarskie, zabiegi pielęgniarstwa) niż koszty opieki nad pacjentem pozbawionym nasilonego PZFJ. Działaniem opartym na faktach klinicznych byłoby refundowanie omawianej technologii u wszystkich pacjentów z bólem silnym (nie tylko z chorobą nowotworową), wymagającym zastosowania silnego opioidu. Jednak z uwagi na restrykcje budżetowe - refundowanie leku jedynie u pacjentów z bólem nowotworowym wydaje się nieodzowne i w pełni racjonalne oraz etyczne. Pacjenci, u których rozwinęło się zaparcie lub pełne PZFJ – a zatem są w bezpośrednim narażeniu na niezadawalające leczenie bólu, nie uzyskują redukcji zaparcia lub PZFJ w ciągu 7-14 dni stosowania klasycznych środków przeciwwzparciowych, nie pozostaje dla nich żadna inna alternatywa ty ko zastosowanie połączenia oksykodonu z naloksonem.</p>

Opinie ekspertów są zgodne – wnioskowany lek powinien być finansowany ze środków publicznych. Eksperci wskazywali na udowodnioną skuteczność kliniczną leku Targin, przy jednoczesnej nieskuteczności tradycyjnej terapii przeciwwzparciowej przy stosowaniu opioidów. Występowanie zaparcia ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów onkologicznych, często w schyłkowym okresie życia. Eksperci nie znaleźli argumentów przeciw finansowaniu lub wskazali, że lek nie powinien być finansowany jedynie w przypadku nieproporcjonalnie wysokiej ceny.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, 5 + 2,5 mg EAN 5909990741861, 10 + 5 mg EAN 5909990741359, 20 + 10 mg EAN 5909990741465, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu nowotwory złośliwe,

Produkt leczniczy Targin był już przedmiotem prac Agencji. W stanowisku nr 74/2011 z dnia 22.08.2011 r. Rada Konsultacyjna uznała za zasadne zakwalifikowanie leku Targin jako świadczenia gwarantowanego.

### Problem zdrowotny

Ból jest doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, które jest subiektywnie odbierane jako nieprzyjemne i wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Określenia „ból nowotworowy” używa się do opisu bólów uporczywych, względnie stałych i przewlekłych, towarzyszących leczeniu przeciwnowotworowemu i zaawansowanym stadium choroby.

Zaparcie stolca definiuje się jako zmniejszoną częstość wypróżnień (poniżej 3 na tydzień) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak: trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia. Zaparcie stolca wywołane opioidami oznacza zaparcie, którego prawdopodobną przyczyną jest stosowanie opioidów. W stosunku do występowania zaparć wywołanych opioidami nie obserwuje się rozwijania zjawiska tolerancji, nie mają one tendencji do ustępowania wraz z czasem stosowania opioidów, ale narastają.

Zaparcie stolca wywołane opioidami dotyczy ok. 70–90% chorych na nowotwory leczonych opioidami i stanowi poważny problem kliniczny, ponieważ często jest odporne na leczenie objawowe, a u ok. 90% chorych powoduje znaczne obniżenie jakości życia. W Polsce żyje około 200 tys. pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych.

70-90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie.

### Alternatywne technologie medyczne

### Skuteczność kliniczna

### Skuteczność praktyczna

Brak badań oceniających skuteczność praktyczną.

### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Targin jest zmniejszenie apetytu do utraty apetytu, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, senność, zawroty głowy pochodzenie błędnikowego, uderzenie gorąca, ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, świąd, reakcje skórne, nadmierne pocenie się i stany osłabienia. Ponadto ChPL wskazuje, że chlorowodorek oksykodonu może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcze mięśni gładkich, a także hamować odruch kaszlu.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted content]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted content]

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W dniach 10-11 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych *cancer pain* i *opioids*, a uzupełniająco Targin, Targinact, Targiniq, *oxycodone* i *naloxone*. Wyszukiwanie uzupełniono o rekomendacje odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego i polskie rekomendacje dotyczące terapii nowotworów Polskiej Unii Onkologii. Z uwagi na znaczną liczbę wyników wyszukiwanie ograniczono do publikacji wydanych po 2010 r. Ograniczenie nie dotyczyło rekomendacji polskich. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 10 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia bólu nowotworowego i jedną opisującą postępowania u chorych z zaparciami stolca w medycynie paliatywnej, w tym wywołanych stosowaniem opioidów.

Wszystkie rekomendacje dotyczące postępowania przeciwbólowego zalecają zastosowanie silnych opioidów w przypadku silnego bólu nowotworowego. Lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. Ponadto rekomendacje najczęściej wymieniają doustny oksykodon, doustny hydromorfon, doustny metadon i przezskórny fentanyl. Preferowana jest doustna droga podania. Ponadto rekomendacje zwracają uwagę na trudności w stosowaniu metadonu.

Nalokson wymieniany jest w kontekście zwalczania depresji oddechowej i świądu wywołanych opioidami oraz przeciwdziałania skutkom przedawkowania opioidów. Rekomendacje różnią się w ocenie połączenia oksykodonu i naloksonu. Trzy rekomendacje wskazują, że jest to nowa opcja terapeutyczna wymagająca

<sup>5</sup> W nawiasach kwadratowych podano wyniki analizy w scenariuszach maksymalnym i minimalnym.

---

dalszych badań (KCE 2013<sup>6</sup>, EAPC 2012, ESMO 2012), dwie uznają, że terapia zmniejsza zaparcia przy zachowaniu działania przeciwbólowego (SEOM 2012, PTMP 2009), a jedna odradza jej stosowanie w miejsce morfiny i postępowania przeciwaparciowego (Prescrire 2013). Pozostałe rekomendacje nie odnosiły się do połączenia oksykodonu i naloksonu. Rekomendacja PUO 2011 nie zaleca kojarzenia leków agonistycznych z antagonistami lub częściowymi agonistami, wymieniając jako przykład takiego połączenia morfinę i nalokson.

W dniu 10 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach głównych agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych Targin, Targinact, Targiniq, *oxycodone* i *naloxone*. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o rekomendacje lokalne odnalezione przez wnioskodawcę. Łącznie odnaleziono osiem rekomendacji refundacyjnych, w tym pięć negatywnych i trzy pozytywne (HAS 2011, PBAC 2010, MTAC 2009).

Zarówno rekomendacje kliniczne, jak i refundacyjne nie są zgodne w ocenie połączenia oksykodonu i naloksonu.

---

<sup>6</sup>



## 13. Źródła

AOTM-OT-433-8/2011	Targin® (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, raport nr AOTM-OT-433-8, Agencja Oceny Technologii Medycznych, 2011
BCCA 2011	Palliative Care for the Patient with Incurable Cancer or Advanced Disease, Part 2: Pain and Symptom Management Pain Management, British Columbia Cancer Agency, 2011
CADTH 2012	Oxycodone Hydrochloride/Naloxone Hydrochloride Resubmission, (Targin – Purdue Pharma), Indication: Relief of Moderate to Severe Pain and Opioid-Induced Constipation, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012
ChPL Targin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Targin
EAI 2013	Paez Borda A., F. Charnay-Sonnek et al., Guidelines on Pain Management & Palliative Care, European Association of Urology, 2013
EAPC 2012	Caraceni A., G. Hanks et al., Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC, Lancet Oncol 13, ss. e58–68, 2012
ELMMB 2011	Oxycodone/Naloxone (Targinact®), New Drug Recommendation, East Lancashire Medicines Management Board, 2011
ESMO 2012	Ripamonti C. I., D. Santini et al., Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 23 (dodatek 7), ss. vii139-vii154, 2012
Gerlier 2009	Gerlier L., M. Lamotte et al., Treatment of Moderate to Severe Pain with Oxycodone/Naloxone to Reduce Opioid-Induced Constipation: a Cost-Utility Analysis in Belgium and the Netherlands, Value in Health 12 (7), s. A348, 2009
HAS 2011	Targinact 5 mg/2.5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg, prolonged-release tablet, Transparency Committee Opinion, Haute Autorité de Santé, 2011
KCE 2013	Eyssen M., N. Benahmed et al., Supportive Treatment for Cancer – Part 3: Treatment of Pain: Most Common Practices, Belgian Health Care Knowledge Centre, 2013
MTRAC 2009	Oxycodone/Naloxone Prolonged Release Tablets (Targinact®), Verdict & Summary, Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee, 2009
NCCN 2013	Adult Cancer Pain, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, National Comprehensive Cancer Network, 2013
NCPE 2010	Cost-effectiveness of oral oxycodone/naloxone prolonged release tablet (Targin®) for severe pain, which can be adequately managed only with opioid analgesics, National Centre for Pharmacoeconomics, 2010
NHS Wales 2010	Minutes of the Gwent Partnership Medicines and Therapeutics Committee meeting held on Thursday 15 <sup>th</sup> April 2010 at 2.15pm in the Boardroom, Mamhilad House, Pontypool, NHS Wales, 2010
NICE 2012	Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012
PBAC 2010	Oxycodone hydrochloride with naloxone hydrochloride dihydrate, controlled release tablet, 5 mg-2.5 mg, 10 mg-5 mg, 20 mg-10 mg and 40 mg-20 mg, Targin®, Public Summary Document, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2010
Prescrire 2013	Oxycodone + naloxone, Prescrire International 22 (134), ss. 10-11, 2013
PTMP 2009	Leppert W., T. Dzierżanowski et al., Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Medycyna Paliatywna 1, ss. 1-10, 2009

<b>PUO 2011</b>	Jarosz J. red., Postępowanie w bólach nowotworowych, w: <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.</i> , Polska Unia Onkologii, tom 1, ss. 557-570, 2011
<b>SEOM 2012</b>	Virizuela J.A., Y. Escobar et al., <i>Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice</i> , Clinical and Translational Oncology 14(7), ss. 499-504, 2012
<b>SMC 2009</b>	<i>Oxycodone/naloxone 10mg/5mg and 20mg/10mg prolonged release tablets (Targinact®) No. (541/09)</i> , Scottish Medicines Consortium, 2009
<b>stanowisko A. Ciałkowska-Rysz</b>	Stanowisko eksperckie dr n. med. Aleksandry Ciałkowskiej-Rysz, konsultant krajowej w dziedzinie medycyny paliatywnej
<b>stanowisko</b>	Stanowisko eksperckie
<b>stanowisko</b>	Stanowisko eksperckie
<b>stanowisko</b>	Stanowisko eksperckie
<b>stanowisko</b>	Stanowisko eksperckie

## 14. Załączniki

- Zal. 1. et al., *Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, Analiza kliniczna*, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, grudzień 2013
- Zal. 2. et al., *Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, Analiza ekonomiczna*, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, grudzień 2013
- Zal. 3. , *Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, grudzień 2013
- Zal. 4. , *Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, Analiza racjonalizacyjna*, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, sierpień 2013
- Zal. 5. *Wyniki analizy progowej uwzględniając próg opłacalności aktualny na dzień 03.12.2013 r. Uzupełnienie do analizy ekonomicznej*, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, grudzień 2013