



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 239/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną fentanylum w postaci do stosowania donosowego w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną fentanylum w postaci do stosowania donosowego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków.*

#### Uzasadnienie

*Ból przebijający u chorych na nowotwory jest definiowany jako przejściowy wzrost natężenia bólu, obserwowany u chorych ze skutecznie leczonym bólem podstawowym, najczęściej przy zastosowaniu analgetyków opioidowych. Ten specyficzny rodzaj bólu cechuje zazwyczaj: znaczne nasilenie (powyżej 5 w skali NRS), krótki czas epizodu (najczęściej ok. 45-60 minut) i szybki (od kilkudziesięciu sekund do kilkudziesięciu minut,) najczęściej do 10 minut, wzrost nasilenia bólu.*

*Leczenie bólu przebijającego powinno być wpisane w szerszy, kompleksowy plan postępowania z chorymi na nowotwory, który uwzględnia stan kliniczny i preferencje pacjentów.*

*Zgodnie z treścią zlecenia, ocenianą interwencją są produkty lecznicze zawierające substancję czynną fentanyl w postaci donosowej, we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków. Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, oddziałującym z receptorem opioidowym*



$\mu$  jako jego agonista, wykazujący niskie powinowactwo do receptorów opioidowych  $\delta$ -i  $\kappa$ . Podstawowym działaniem terapeutycznym jest zniesienie czucia bólu. Wtórnymi działaniami farmakologicznymi są depresja oddechowa, bradykardia, hipotermia, zaparcia, zwężenie źrenic, uzależnienie fizyczne i euforia.

W ramach przeprowadzonego przeglądu, odnaleziono przegląd systematyczny biblioteki Cochrane autorstwa Wiffen 2017, dotyczący oceny skuteczności działania przeciwbólowego i występowania działań niepożądanych opioidów, stosowanych w leczeniu bólu związanego z procesem nowotworowym u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 17 lat, w każdych możliwych opcjach terapeutycznych. Jednak w przeglądzie systematycznym Wiffen 2017 nie znaleziono żadnych publikacji z badań pierwotnych, spełniających zakładane kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano również protokołów z trwających badań klinicznych. W związku z powyższym, autorzy nie oceniali skuteczności ani niekorzystnych skutków opioidów w leczeniu bólu, związanego z rakiem u dzieci i młodzieży.

Odnaleziono także publikację, będącą opisem badania retrospektywnego Coombes 2017, w którym oceniano skuteczność fentanylu o szybkim czasie reakcji wraz ze stosowaną podstawową terapią przeciwbólową, opartą o doustne preparaty morfiny, w leczeniu bólu przebijającego związanego z chorobą nowotworową u dzieci.

Podstawowym ograniczeniem badania Coombes 2017 był jego typ; była to retrospektywna analiza przypadków z jednego ośrodka oraz wielkość próby. Forma fentanylu w postaci aerozolu donosowego stosowana była przez jedną pacjentkę w wieku 6 lat.

Odnaleziono również pracę przeglądową Triarico 2019, która nie została włączona do głównej części analizy, ze względu na fakt, że nie zamieszczono w publikacji danych dotyczących metodologii. Podstawowym celem przeglądu była analiza aspektów klinicznych, dotyczących opioidów donosowych stosowanych u dzieci z bólem przebijającym, towarzyszącym chorobom nowotworowym, wraz z opisem czynników anatomicznych, fizjologicznych, związanych z lekiem oraz wyrobami medycznymi. Autorzy pracy wskazują, że donosowa forma podania fentanylu jest zatwierdzona do leczenia przebijającego bólu nowotworowego u dorosłych, gdyż profil farmakokinetyczny podania donosowego wydaje się podobny jak po podaniu dożylnym. Biodostępność fentanylu po podaniu donosowym szacuje się na około 70–80%. Ponadto, autorzy powołują się na przegląd systematyczny Cochrane z 2014 r., dotyczący donosowego podania fentanylu poprzez atomizer, w którym wykazano, że może być skutecznym środkiem przeciwbólowym w leczeniu pacjentów z ostrym, umiarkowanym i silnym bólem, z minimalnym narażeniem dla dzieci. W badaniu wykazano, że fentanyl w postaci donosowej zapewnia

porównywalną kontrolę bólu, w porównaniu do postaci dożylniej i doustnej morfiny lub ketaminy, z korzystniejszym profilem działań niepożądanych. Autorzy podkreślają fakt, że obecnie jest brak pediatrycznych randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych dla fentanylu w postaci donosowej, jak również wskazują możliwość jego zastosowania w leczeniu bólu przebijającego u dzieci z chorobami nowotworowymi

Autorzy badania Coombes raportują działania niepożądane jako wyniki zbiorcze dla całej grupy pacjentów przyjmujących wszystkie formy fentanylu o szybkim początku działania (doustna, przezskórna, donosowa). Wśród działań niepożądanych najczęściej były raportowane senność [2 przypadki (8%)] i nudności [2 przypadki (8%)]; odnotowano również po jednym przypadku wymiotów, suchości ust, zaburzeń odczuwania smaku. Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych ani incydentów związanych ze stosowaniem fentanylu o szybkim początku działania.

Odnaleziono 6 rekomendacji, dotyczących postępowania w ostrym lub przebijającym bólu u dzieci z zastosowaniem substancji czynnej fentanylu: polskie PTBB z 2017 r. oraz wytyczne Ministerstwa Zdrowia z 2019 r., brytyjskie NICE 2016 oraz APPM 2020, francuskie HAS 2000, jak również amerykańskie CDC 2016. Część wytycznych nie odnosi się bezpośrednio do fentanylu (leki opioidowe), jako możliwości terapeutycznej lub nie zaleca zastosowania tej substancji czynnej we wnioskowanej populacji.

Zastosowanie fentanylu u dzieci, jeżeli jest opisywane, to ma miejsce w wyjątkowych sytuacjach klinicznych lub w dawkach stosowanych do uśmierzania bólu urazowego. Wytyczne wskazują na istotny proces miareczkowania, jako rekomendowanego sposobu określania skutecznej dawki wywołującej efekt przeciwbólowy. W populacji pediatrycznej dawki określa się w odniesieniu do masy ciała, uznając za wartość referencyjną 1-2 µg/kg m.c. (APPM 2020), z możliwością zwiększenia dawki w kolejnych epizodach bólu przebijającego.

W rekomendacjach podkreślony jest fakt ograniczonych dowodów oraz możliwości potencjalnego negatywnego wpływu na dzieci i młodzież w postaci kształtowania się uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla fentanylu w ocenianych wskazaniach.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. we wnioskowanym wskazaniu jakim jest leczenie bólu przebijającego u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe

*działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków obecnie nie ma refundowanych żadnych substancji czynnych.*

*W ramach analizy wpływu na budżet, odstąpiono od oszacowania kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego, związanego z finansowaniem wnioskowanej technologii, z uwagi na brak danych dotyczących dawkowania oraz spodziewanej częstości podania fentanylu u dzieci.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4320.26.2020 „Fentanyl w postaci do stosowania donosowego we wskazaniu: ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków”. Data ukończenia: 16 września 2020 r.