



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 205/2013 z dnia 30 września 2013 r.
w sprawie oceny leku Paldoten (tramadol+paracetamol)
(EAN: 5909990806294) we wskazaniach: nowotwory złośliwe,
objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu

Rada uważa za nieuzasadnione wydawanie zgody na refundowanie leku Paldoten (tramadol+paracetamol) (EAN: 5909990806294) we wskazaniach: nowotwory złośliwe, objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Uzasadnienie

Brak jest w pełni przekonujących wyników badań wskazujących na wyraźną przewagę korzyści wynikających z łącznego działania preparatów wchodzących w skład Paldotenu, w porównaniu z oddzielnym ich stosowaniem w omawianym wskazaniu. Lek nie jest refundowany niemal we wszystkich krajach UE.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Paldoten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., EAN: 5909990806294,
- Paldoten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., EAN: 5909990806287.

we wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Kategoria dostępności refundacyjnej: Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń we wskazaniu: objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu (poziom odpłatności 30%); lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wskazaniu: nowotwory złośliwe (poziom odpłatności: bezpłatny).

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje [REDAKTOWANE].

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Paldoten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., EAN: 5909990806294.

Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegawczo-ochronne działanie Według danych raportu GUS „Stan Zdrowia ludności w 2009 roku” 56% osób odpowiedziało, że w ciągu ostatnich 4 tygodni odczuwali ból lub dyskomfort fizyczny. Zwykle był to ból niewielki (24,4%) lub umiarkowany (22,2%). Ból w chorobie nowotworowej dotyczy 3% spośród wszystkich chorych odczuwających ból. Z powodu bólu nowotworowego cierpi około 9 mln chorych na świecie, w tym 200 000 w Polsce. Ból występuje u 51% chorych na nowotwór we wszystkich



fazach, z czego u 74% pacjentów w fazie zaawansowanej i aż do 100% w terminalnej fazie choroby nowotworowej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol (TRAM) jest czystym, niewybiórczo działającym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol posiada również działanie przeciwkaszlowe. Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu (PAR) jest nieznan i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Produkt leczniczy Padolten uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w sierpniu 2010 roku we wskazaniu: objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród interwencji rekomendowanych do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wytycznych oraz opinii ankietowanych ekspertów najczęściej zaleca się: nieopiodolwe leki przeciwbólowe (paracetamol, ibuprofen, diklofenak) oraz słabe opioidy (tramadol, kodeina, dihydrokodeina, hydrokodon).

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR (tramadol i paracetamol w produkcie łączonym) vs. TRAM+PAR (tramadol oraz paracetamol, oddzielne produkty) w leczeniu bólu po operacji chirurgicznej ręki została przedstawiona w publikacji Sawaddiruk 2010. Ocenianym punktem końcowym badania było nasilenie bólu mierzone w 10-stopniowej skali VRS, które w obu grupach znacząco zmniejszało się i ustąpiło w czasie 32-48 godzin po operacji. W grupie pacjentów otrzymujących TRAM/PAR średnia ocena natężenia bólu była mniejsza niż w grupie otrzymującej [redacted]. Dla większości analizowanych punktów pomiarów różnica w średnim nasileniu bólu była istotna statystycznie (oprócz 0-6 godz.) na korzyść TRAM/PAR.

Do analizy oceniającej skuteczność kliniczną TRAM/PAR vs. [redacted] włączone zostały 3 badania randomizowane Rawal 2011, Perrot 2006 oraz Fricke 2004. Uczestnicy badania Perrot 2006 cierpieli na ból dolnej części pleców. Nasilenie bólu w skali VAS (0-100) po zastosowaniu leczenia zmniejszyło się dla TRAM/PAR z [redacted]

[redacted] Zmniejszenie nasilenia bólu mierzone w 5-stopniowej skali VRS przez [redacted] z grupy TRAM/PAR oraz [redacted]

W badaniu Rawal 2011 udział wzięli pacjenci z patologicznym stanem struktur kostnych lub więzadeł ręki zakwalifikowani do operacji chirurgicznej. W dniu przeprowadzenia operacji według [redacted] pacjentów przyjmujących TRAM/PAR oraz [redacted] satysfakcja z terapii była przynajmniej dobra. Taką samą ocenę dzień po zabiegu chirurgicznym odnotowano dla [redacted] osób z grupy TRAM/PAR oraz [redacted]. Kolejnym punktem ocenianym w analizie było nasilenie bólu w 11-punktowej skali NRS. Średnie nasilenie bólu 10 minut po rozluźnieniu opaski uciskowej oraz wieczorem w dniu zabiegu wyniosło w grupie TRAM/PAR, kolejno [redacted]

Badanie Fricke 2004 oceniało skuteczność działania TRAM/PAR i [redacted] w zwalczaniu bólu u pacjentów poddanych zabiegowi ekstrakcji zębów. Leki były podawane ok. 145 minut po zabiegu. Ocenianym punktem końcowym była suma różnic w nasileniu bólu (SPID) mierzona w 4-stopniowej skali Likerta (0-3). Dla okresu obserwacji 0-6 godz. wyniki wyniosły TRAM/PAR: [redacted]

Do badań jednoramiennych oceniających skuteczność produktu złożonego TRAM/PAR w leczeniu bólu nowotworowego włączono publikacje Liu 2012 oraz Ho 2010. W badaniu Liu 2012 celem terapii było zmniejszenie bólu neuropatycznego o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, spowodowanego stosowaniem oksaliplatyny u chorych na nowotwory. 24 godziny po zastosowanej interwencji TRAM/PAR odsetek pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym

W badaniu Ho 2010 uczestniczyło 59 chorych na nowotwór, którzy byli leczeni stałymi dziennymi dawkami słabych lub silnych opioidów. TRAM/PAR zastosowano jako terapię leczenia bólu przebijającego o nasileniu co najmniej umiarkowanym. W wyniku zastosowanej interwencji osiągnięto następujące wyniki: czas do zmniejszenia nasilenia bólu nowotworowego wyniósł natomiast średni stopień nasilenia bólu w momencie odczucia jego zmniejszenia wyniósł

Skuteczność praktyczna

Wyniki dla skuteczność praktycznej produktu złożonego TRAM/PAR zostały przedstawione w publikacji Serrie 2011. Okres obserwacji trwał 30 dni. Lek TRAM/PAR stosowano średnio przez 18,0 dni (SD=13,3). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,7 (SD=1,2). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena natężenie bólu w 11-stopniowej skali NRS. Ból oceniano na początku badania oraz podczas kontrolnej wizyty po 30 dniach przyjmowania leku. Redukcja nasilenia bólu dla TRAM/PAR

Nasilenia bólu przedstawiono także w podziale na grupy wiekowe. Istotnie statystyczne różnice odnotowano we wszystkich podgrupach. Największe różnice osiągnięto wśród osób najmłodszych. Drugorzędowym punktem końcowym, analizowanym w badaniu Serrie 2011 było zmniejszenie nasilenia bólu oceniane w 5-stopniowej skali VRS. Większość z pacjentów oceniła je jako Pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu Serrie 2011 oceniali terapię TRAM/PAR według 4-stopniowej skali VRS.

Publikacja Mejjad 2006 opisuje skuteczność praktyczną TRAM/PAR wśród pacjentów w wieku 65 lat i więcej. Przepisany lek przyjmowano średnio przez 27,9 dnia (mediana 30 dni). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,9 (SD=1,4). Ból oceniano na początku badania oraz podczas kontrolnej wizyty po 30 dniach przyjmowania leku. Redukcja nasilenia bólu dla TRAM/PAR

W badaniu Mejjad 2006 oceniona została także całkowita kliniczna zmiana odczuwania bólu według pacjenta. Wyniki zostały przedstawione w 7-stopniowej skali VRS Większość z uczestników badania zmianę odczuwania bólu określiła jako

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Sawaddiruk 2010 po 48 godzinnym okresie obserwacji nie wystąpiły żadne poważne działania niepożądane. Zaobserwowano jedynie przypadki wystąpienia pacjentów w grupie TRAM/PAR i

W badaniu Perrot 2006 u pacjentów zanotowano łącznie zdarzeń niepożądanych (w grupie TRAM/PAR oraz

zdarzeń niepożądanych z grupy TRAM/PAR miało łagodny przebieg, natomiast w grupie [REDACTED] Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym przebiegu stanowiło [REDACTED] dla TRAM/PAR oraz [REDACTED].

W badaniu Rawal 2011 u [REDACTED] pacjentów z grupy TRAM/PAR zanotowano łącznie [REDACTED] przypadków zdarzeń niepożądanych, natomiast u [REDACTED]

W badaniu Fricke 2004 zdarzenia niepożądane wystąpiły u [REDACTED] osób w grupie TRAM/PAR oraz u [REDACTED]. Większość z nich miała przebieg łagodny do umiarkowanego. Do najczęstszych działań niepożądanych odpowiednio dla TRAM/PAR i [REDACTED]

W badaniu Ho 2010 u [REDACTED] pacjentów wystąpiła senność. W badaniu Liu 2012 u [REDACTED]. Nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Serrie 2011 zdarzenia niepożądane odnotowano wśród [REDACTED] Ich całkowita liczba wyniosła [REDACTED] charakter poważny. [REDACTED]

W publikacji Mejjad 2006 zdarzenia niepożądane wystąpiły [REDACTED] a ich łączna suma wyniosła [REDACTED] Żadne z nich nie zostało zakwalifikowane jako ciężkie. Większość miała łagodny [REDACTED] lub umiarkowany [REDACTED] charakter. Najczęstszym zanotowanym zdarzeniem niepożądany były [REDACTED]

Badanie obserwacyjne Tavassoli 2009 jest analizą wyników z bazy French Pharmacovigilance System, przedstawiającą częstości zgłaszania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii TRAM/PAR w trakcie 20-letniego okresu obserwacji. Liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła [REDACTED] Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej ([REDACTED])

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania w Polsce preparatu złożonego TRAM/PAR (Padolten) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego. W ramach analizy wnioskodawca porównał następujące interwencje:

- TRAM/PAR vs TRAM,
- TRAM/PAR vs TRAM+PAR.

Model przedstawiony przez wnioskodawcę opiera się na wynikach z publikacji Sawaddiruk 2010 (TRAM/PAR vs TRAM+PAR); Rawal 2011, Perrot 2006, (TRAM/PAR vs TRAM); Ho 2010, Liu 2012 (TRAM/PAR). Ocena opłacalności została przedstawiona dla każdego badania oddzielnie. W analizie uwzględniono tylko koszt leków. [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena konsekwencji finansowych związanych z refundacją ze środków publicznych preparatu Padolten (tramadol z paracetamolem) opakowania 30 tabl. i 60 tabl. w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie wnioskowanych wskazań.

Analiza wykonana została z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2014-2015). Rozważano scenariusze: „istniejący” – Padolten nie jest refundowany ze środków publicznych oraz „nowy” – Padolten (opak. 30 i 60 tabl.) jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie zgodnym ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od oszacowania wielkości populacji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted]

[Redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 2007 roku francuski HAS podtrzymał opinię o pozostawieniu produktu leczniczego Zaldiar (tożsamy z produktem Padolten) na liście leków refundowanych we wskazaniu: leczenie bólu od umiarkowanego do silnego. Z kolei szkocki SMC w roku 2006 w identycznym wskazaniu wydał negatywną rekomendację dla produktu Tramacet (tożsamy z produktem Padolten). W roku 2007 kanadyjski CEDAC również dla produktu leczniczego Tramacet wydał rekomendację negatywną dla wskazania: leczenie bólu ostrego bólu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-15/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Padolten® (tramadol / paracetamol) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, wrzesień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) 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: (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).