



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.
w sprawie oceny leku Targin (chlorowoderek oksykodonu +
chlorowoderek naloksonu) EAN 5909990741861
we wskazaniu: nowotwory złośliwe

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) EAN 5909990741861 we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Lek powinien być stosowany u pacjentów z chorobą nowotworową odczuwających nasilone bóle i wymagających silnych środków przeciwbólowych, u których ze względu na stwierdzone uporczywe i nie poddające się profilaktyce zaparcia, nie można stosować powszechnie stosowanych opioidów w dużych dawkach.

Ze względu na wysoką cenę leku w porównaniu do innych środków przeciwbólowych i dość dużą grupę pacjentów, która może być jego beneficjentem

Uzasadnienie

Występowanie zaparć u chorych leczonych silnymi opioidami takimi jak morfina czy oksykodon stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Preparat Targin zawiera dwie substancje czynne, oksykodon i nalokson. Ten pierwszy działa jak agonista receptorów opioidowych i wywiera wpływ na łagodzenie bólu zaś ten drugi powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami. Aczkolwiek lek stanowi alternatywę dla dotychczasowych terapii, to nie przedstawia dostatecznie dużej przewagi klinicznej uzasadniającej wysokie koszty tego leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) we wskazaniu nowotwory złośliwe. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako [redacted] następujących dawek i opakowań:

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



- Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 20 + 10 mg, EAN 5909990741465

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu), 30 tab. o przedłużonym uwalnianiu 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861.

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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Targin (grupa farmakoterapeutyczna: oksykodon w połączeniach, kod ATC: N02AA55) zawiera dwie substancje czynne, oksykodon i nalokson, wykazujące powinowactwo do receptorów opioidowych κ , μ i δ 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, oddziałującym 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.

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.

Alternatywne technologie medyczne



Skuteczność kliniczna



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Brak badań oceniających skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Targin są: zmniejszenie apetytu do utraty apetytu, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, uderzenia 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹ W nawiasach kwadratowych podano wyniki analizy w scenariuszach maksymalnym i minimalnym.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

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 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 postępowanie u chorych z zaparciami stolca w medycynie paliatywnej, w tym wywołanymi 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 dalszych badań: EAPC 2012, ESMO 2012 oraz KCE 2013,

Dwie uznają, że terapia zmniejsza zaparcia przy zachowaniu działania przeciwbólowego (SEOM 2012, PTMP 2009), a jedna odradza jej stosowanie w miejsce morfiny i postępowania przeciwwzparciowego (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.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że produkt leczniczy Targin jest środkiem o potencjalnie wysokim znaczeniu społecznym w związku z faktem, iż leczenie przeciwbólowe lekami opioidowymi jest nierozłącznie związane z występowaniem zaparć, które przyczyniają się do znacznego pogorszenia jakości życia pacjentów, a także nawet do rezygnacji z leczenia. Należy jednakże wziąć pod uwagę, że dostępne dane kliniczne nie są zbyt bogate i nie porównują produktu do standardowej terapii tzn. morfina w połączeniu z typowymi lekami

przeczyszczającymi. Efektywność leczenia była oceniana przez dosyć krótki czas (4 tygodnie), u pacjentów o niejasnym statusie pod względem oporności na standardową terapię przeczyszczającą. Ponadto w przypadku pacjentów przyjmujących wysokie dawki opioidów istnieje ryzyko pojawienia się zespołu abstynencyjnego i zniesienia efektu przeciwbólowego, co ma szczególnie istotne znaczenie w przypadku chorych z chorobą nowotworową. Co więcej, w chwili obecnej na rynku znajduje się nierefundowany dotychczas środek o antagonistycznym działaniu na receptory opioidowe, nie przechodzący przez barierę krew-mózg – metylnaltrekson (Relistor).

Jednakże, mając na uwadze pozytywne rekomendacje polskich ekspertów dotyczące potrzeby dostępności silnie działającego opioidu o niższym ryzyku wywoływania zapań, pomimo wątpliwości wymienionych powyżej, Rada rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Targin, [REDACTED]

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-4350-27/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Targin (chlorowoderek oksykodonu + chlorowoderek naloksonu) we wskazaniu ból nowotworowy, tabletki 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861, tabletki 10 + 5 mg, EAN 5909990741359, tabletki 20 + 10 mg, EAN 5909990741465, styczeń 2013 r.

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 (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.