

Rekomendacja nr 40/2016

z dnia 13 lipca 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Targin,
Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl.
o przedłużonym uwalnianiu, 10+2,5 mg. 60 szt.; Targin, Oxycodoni
hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl. o przedłużonym
uwalnianiu, 20+10 mg. 60 szt.; Targin, Oxycodoni hydrochloridum +
Naloxoni hydrochloridum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40+20
mg. 60 szt.; Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni
hydrochloridum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg. 60 szt.
we wskazaniu silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może
być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych
leków przeciwbólowych**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg + 2,5 mg, EAN 5909990741878;
- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg + 5 mg, EAN 5909990741366;
- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg + 10 mg, EAN 5909990741472;
- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg + 20 mg, EAN;

we wskazaniu silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej – 150.4. *Opioidowe leki przeciwbólne – oksykodon w połączeniach.*

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie finansowaniem leku Targin we wskazaniu silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Przedstawione w ramach analizy klinicznej dowody naukowe wskazują, że terapia oksykodon+nalokson charakteryzuje się podobną skutecznością analgetyczną co stosowanie samego oksykodonu. Natomiast w przypadku skuteczności przeciwwzaparciowej, stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu ze stosowaniem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzaparciowym, wiąże się z istotną statystycznie przewagą w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: indeks funkcjonowania jelit (BFI), ocena objawów zaparc przez chorego, zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego, spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs), doraźne postępowanie przeciwwzaparciowe, częstość wypróżnień, skuteczność leczenia w ocenie lekarza.

Dane przedstawione przez wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej, wskazują że terapia z zastosowaniem oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz z zastosowaniem standardowej praktyki przeciwwzaparciowej charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

Przedstawione w ramach analizy ekonomicznej oszacowania wnioskodawcy wskazują na kosztową efektywność wnioskowanej technologii.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka, wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego w wysokości 1,6 mln PLN w 1 roku oraz 2,1 mln PLN w 2 roku. Jednakże, brak jest dokładnych danych dotyczących wielkości populacji docelowej i możliwe jest, że liczba pacjentów u których będzie stosowany Targin będzie wyższa niż ta oszacowana przez wnioskodawcę. Dlatego też zasadnym wydaje się zaimplementowanie mechanizmu podziału ryzyka, który pozwoliłby zabezpieczyć budżet płatnika przed niespodziewanym wzrostem liczby zrefundowanych opakowań leku Targin np. poprzez określenie maksymalnej ilości opakowań, które zostaną objęte refundacją, a powyżej tej wartości koszt omawianego leku będzie w pełni pokryty przez wnioskodawcę.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg + 2,5 mg, EAN 5909990741878 – proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg + 5 mg, EAN 5909990741366 – proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg + 10 mg, EAN 5909990741472 – proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg + 20 mg, EAN 5909990741595 – proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej

grupy limitowej – 150.4. *Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach*. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

O bólu przewlekłym mówi się wtedy, gdy chory odczuwa dolegliwości bólowe dłużej niż 3 miesiące lub gdy utrzymują się one mimo wygojenia uszkodzonych tkanek. Wielu badaczy określa ból przewlekły jako chorobę samą w sobie, wymagającą wielokierunkowego postępowania terapeutycznego. U pacjentów cierpiących z powodu bólu przewlekłego występują podobne mechanizmy powodujące obniżenie jakości życia, obejmujące zaburzenia fizjologiczne, psychologiczne i społeczne. Ich nasilenie zależy od czasu trwania bólu i stopnia jego natężenia, a nie od przyczyny powstania bólu.

Według opinii ekspertów populacja chorych kwalifikujących się do leczenia silnymi opioidami w bólu nienowotworowym jest w Polsce znacznie większa niż populacja, w której stosuje się takie leczenie obecnie. Oszacowania dotyczące liczby osób kwalifikujących się do leczenia słabymi lub silnymi opioidami w przebiegu neuralgii półpaścowej wynoszą 5-10 tys. osób, a w przebiegu polineuropatii cukrzycowej 10-20 tys. osób. Eksperti wskazywali na trudności w oszacowaniu liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia silnymi opioidami w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów i bólów krzyża. Jeden z ekspertów przytoczył dane epidemiologiczne z oszacowaniem populacji na podstawie publikacji Breivik 2006, według tych oszacowań liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia wynosi 90 122. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że do obliczeń eksperta została włączona cała populacja Polski i wszyscy pacjenci odczuwający ból, bez względu na jego przyczynę, tymczasem lek miałby być refundowany tylko u osób dorosłych.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie, we wskazaniu obejmującym ból nienowotworowy, są finansowane ze środków publicznych w Polsce następujące opioidy:

- buprenorphinum,
- dihydrocodeinum,
- fentanylum,
- morphinum,
- oxycodonum,
- tramadolium,
- tramadolium + paracetamolium.

Jednakże, za bezpośredni komparator do wnioskowanej technologii należy uznać oksykodon stosowany wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciovym (PPZ), gdzie oksykodon jest refundowany, natomiast PPZ dostępne dla pacjentów odpłatnie. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, wybór ten odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną.

Opis wnioskowanego świadczenia

Oksykodon (OKS) i nalokson (NAL) wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mu i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych w tych receptorach 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.

Zarejestrowane wskazanie leku Targin zgodnie z jego Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) to:

- silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Natomiast wnioskowane wskazanie to:

- silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Zgodnie z powyższym, wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie do zarejestrowanego, ograniczając populację pacjentów do tych, u których występuje silny, przewlekły ból nienowotworowy.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem lek Targin jest finansowany we wskazaniu:

- ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 10 badań:

- 4 randomizowane i podwójnie zaślepienie:
 - Löwenstein 2009 – w badaniu wzięło udział 265 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak opisu metody randomizacji);
 - Meissner 2009 (wraz z publikacją Nadstawek 2008) – w badaniu wzięło udział 202 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak opisu metody zaślepienia);
 - Simpson 2008 – w badaniu wzięło udział 322 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak opisu metody randomizacji);
 - Vondrackova 2008 – w badaniu wzięło udział 304 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak opisu metody randomizacji);

- 1 badanie prospektywne, z randomizacją, otwarte, z zaślepieniem oceny punktów końcowych (PROBE – ang. *prospective, randomized, open-label, blinded endpoint*):
 - Ueberall 2016 (publikacje Ueberall 2016, Ueberall 2015a i Ueberall 2015b) – w badaniu wzięto udział 601 pacjentów, okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Dla kohorty poddanej randomizacji, wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak opisu metody randomizacji), a dla kohorty nierandomizowanej ocena w skali NOS wynosiła 9 na 9. Wyniki podano dla kohorty randomizowanej (RND), nierandomizowanej (nRND) oraz łącznie (RND+nRND).
- 5 badań obserwacyjnych:
 - jednoramienne:
 - Poelaert 2015 – do badania włączono 68 pacjentów, okres obserwacji wynosił co najmniej 30 dni dla pacjentów przyjmujących OKS±PPZ, a dla OKS+NAL±PPZ mediana okresu wynosiła 91 dni (zakres 7-127). Wiarygodność metodologiczną oceniono na 8 na 9 w skali NOS oraz 4 na 8 w skali NICE;
 - Gatti 2013 – do badania włączono 1051 pacjentów, okres obserwacji wynosił 2 miesiące. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 6 na 9 w skali NOS oraz 6 na 8 w skali NICE;
 - Schutter 2010 – do badania włączono 7 836 pacjentów, okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 na 9 w skali NOS oraz 6 na 8 w skali NICE.
 - dwuramienne:
 - Rychlik 2012 (wraz z publikacją Rychlik 2011) – do badania włączono 560 pacjentów, okres obserwacji wynosił 12 miesięcy (dla publikacji Rychlik 2011 – 6 miesięcy). Wiarygodność metodologiczną oceniono na 6 na 9 w skali NOS;
 - trójramienne:
 - Hesselbarth 2014 – do badania włączono 320 pacjentów, okres obserwacji wynosił 4-6 tygodni. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 7 na 9 w skali NOS.

W powyższych badaniach do oceny efektywności użyto następujących wskaźników:

- jakość życia związana z bólem (QLIP – ang. *quality-of-life impairment by pain*) – na wynik składa się 7 pytań, dotyczących: samopoczucia, długości snu, okresowego wzoru bólu, aktywności, nastroju, możliwości uśmierzenia bólu, obecności bólu i/lub zdarzeń niepożądanych. Na każde z pytań można odpowiedzieć w skali 0-40 punktów, gdzie 0- największe możliwe upośledzenie, 40- brak upośledzenia;
- stopień niepełnosprawności związanej z bólem (mPDI – ang. *modified pain disability index*) – 10 punktowa numeryczna skala NRS (0- brak ograniczeń w codziennym życiu, 10- największe możliwe ograniczenia) i ocenę prowadzi się w stosunku do 7 aspektów: dom i rodzina, rekreacja, aktywność społeczna, praca zawodowa, dbanie o siebie, sen, ogólna jakość życia;
- skala do oceny nasilenia bólu (LBPIX – ang. *Low Back Pain Intensity Index*) – wynik kalkuluje się jako średnia arytmetyczna najlżejszego, średniego i najcięższego nasileniu bólu w ciągu 24 godzin. Pomiaru dokonuje się na 100 mm wizualnej skali analogowej (ang. VAS – *visual analogue scale*), gdzie 0- brak bólu, 10- najgorszy możliwy ból;
- Krótki inwentarz bólu (BPI-SF – ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*) – kwestionariusz oceniający jakość życia związaną z nasileniem bólu na podstawie samooceny chorego. W skali

tej stosuje się, za wyjątkiem oceny % ulgi w bólu, numeryczną skalę 10 punktową, gdzie 0 - brak wpływu bólu na określony czynnik, 10 – całkowity wpływ;

- MPSS (ang. *Mainz Pain Staging System*) – moguncki system klasyfikacji bólu, w którym przeprowadza się ocenę nasilenia bólu na podstawie informacji uzyskanych w czasie rozmowy z chorym, liczby przyjmowanych tabletek oraz korzystania z usług medycznych. W zależności od udzielonej odpowiedzi na poszczególne pytania osoba przeprowadzająca wywiad przyznaje odpowiedni kod zgodny z treścią uzyskanej odpowiedzi i wzorcem odpowiedzi dla kwestionariusza MPSS. Im wyższy numer kodu tym gorszy jest stan chorego;
- Skala intensywności nasilenia bólu PIS (NRS) – służy do oceny bólu u chorych za pomocą 11 punktowej skali oceny średniego nasilenia bólu (0- brak bólu, 10- najgorszy możliwy ból);
- Kwestionariusz objawów zaparcia w ocenie chorego (PAC-SYM – ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*) – składa się z 12 punktów służących do oceny objawów zaparcia, ocenianych w 5-stopniowej skali Likerta (gdzie: 0 - brak objawu, 1 - łagodny, 2 - umiarkowany, 3 - ciężki, 4 - bardzo ciężki) w czasie ostatnich 7 dni. przed wypełnieniem kwestionariusza;
- Skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta (PGIC – ang. *Patients' Global Impression of Change*) – skala oceniająca postrzeganie skuteczności leczenia przez chorego. Składa się z 7 poziomów: bardzo duża poprawa; duża poprawa; minimalna poprawa; bez zmian; minimalne pogorszenie; znaczne pogorszenie.

Skuteczność na podstawie badań randomizowanych

W żadnym z badań nie wykazano istotnego statystycznie wpływu terapii OKS+NAL+PLC±PPZ w porównaniu z OKS +PLC±PPZ na skuteczność analgetyczną, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak:

- ocena nasilenia bólu w skali PIS;
- czas do wystąpienia bólu w skali PIS;
- ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF;
- doraźne stosowanie analgetyku.

Natomiast w odniesieniu do oceny skuteczności przeciwzaparaciowej, dla większości punktów końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii, względem komparatora. Obejmowały one:

- indeks funkcjonowania jelit (BFI);
- ocena objawów zaparc przez chorego;
- zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego;
- spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs);
- doraźne postępowanie przeciwzaparaciowe;
- częstość wypróżnień;
- skuteczność leczenia w ocenie lekarza.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w większości przypadków dla punktu końcowego odnoszącego się do skuteczności leczenia w ocenie chorego (jedynie dla dawki 40 mg wykazano różnicę istotną statystycznie).

Skuteczność na podstawie badania PROBE

W odniesieniu do skuteczności analgetycznej, zgodnie z danymi w badaniu typu PROBE, wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii, względem komparatora dla następujących punktów końcowych:

- jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D;
- jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-12;
- jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP;
- stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI
 - odsetek chorych z poprawą o co najmniej 50% (dla kohorty RND oraz RND + nRND);
- ocena nasilenia bólu w skali LBPIX:
 - zmiana i zmiana %;
 - odsetek chorych z poprawą:
 - poprawa LBPIX $\geq 50\%$ (dla kohort RND oraz RND+nRND);
 - poprawa LBPIX do wartości założonych lub większa;
- ocena nasilenia bólu w skali VAS.

W odniesieniu do skuteczności analgetycznej, zgodnie z danymi w badaniu typu PROBE, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla następujących punktów końcowych:

- stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI:
 - odsetek chorych z poprawą o co najmniej 50% (dla kohorty nRND);
 - zmiana i zmiana %;
- ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – odsetek chorych z poprawą LBPIX $\geq 50\%$ (dla kohorty nRND).

W odniesieniu do skuteczności przeciwzaparciowej, zgodnie z danymi w badaniu typu PROBE, wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii, względem komparatora dla wszystkich punktów końcowych, tj.:

- indeks funkcjonowania jelit (BFI);
- spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs);
- doraźne postępowanie przeciwzaparciowe.

Dodatkowo w powyższym badaniu oceniano ogólną skuteczność leczenia, zgodnie z którą wnioskowana technologia była istotnie statystycznie lepsza od komparatora w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie – rozumiana jako spełnienie poniższych kryteriów:
 - ukończenie 12-tygodniowego okresu leczenia bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które powodowałyby konieczność zakończenia udziału w badaniu;
 - co najmniej 50% poprawa w aspektach: nasilenie bólu, funkcjonowanie, jakość życia;
 - pogorszenie BFI o 50% lub mniej;
- zadowolenie lekarza z leczenia;
- stan zdrowia chorych – w czasie 12 tygodni oceniano odsetek chorych, u których stan zdrowia uległ bardzo dużej lub dużej poprawie.

Skuteczność praktyczna

Wyniki z badania obserwacyjnego Poelaert 2015 wskazują na istotną statystycznie poprawę po zastosowaniu OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ w odniesieniu do jakości życia, skuteczności analgetycznej i przeciwwzparciowej.

Na podstawie wyników z badań Schutter 2010, Hesselbarth 2014 i Rychlik 2012 (w tym publikacja Rychlik 2011) zaobserwowano poprawę jakości życia (w przypadku badania Hesselbarth 2014 istotną statystycznie) w czasie odpowiednio 4 tygodni, 4-6 tygodni oraz 6 i 12 miesięcy, zarówno w kwestionariuszu BPI-SF, SF-36 jak i EQ5D. W przypadku kwestionariusza BPI-SF poprawa była znamienne klinicznie.

Z kolei na podstawie badań Hesselbarth 2014, Gatti 2013, Schutter 2010 oraz publikacji Rychlik 2011 potwierdzona została również skuteczność analgetyczna, w wielu przypadkach istotna klinicznie, terapii oksykodonom w połączeniu z naloksonem (kwestionariusze BPI-SF, MPSS i PIS (NRS), doraźne przyjmowanie analgetyku), a także jej skuteczność przeciwwzparciowa (BFI, PAC-SYM, doraźne postępowanie przeciwwzparciowe).

Akceptacja terapii przez chorego w ocenie lekarza, a także skuteczność terapii ogółem zarówno w ocenie chorego jak i lekarza była oceniana przez większość chorych (≥73-74%) jako dobra lub bardzo dobra, ponadto ponad 80% chorych postrzegało terapię jako powodującą dużą lub bardzo dużą poprawę (ocena w skali PGIC).

Bezpieczeństwo

Analiza wnioskodawcy wykazała, że terapia oksykodonom w połączeniu z naloksonem charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w zakresie zawrotów głowy oraz zapań niż standardowa terapia przeciwwzparciowa w połączeniu z oksykodonom w czasie 12 tyg. (metaanalizy wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 oraz Vondrackova 2008).

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa stosowania oksykodonu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym PPZ wykazała w większości punktów końcowych brak istotnych statystycznych różnic. Stwierdzono natomiast częstsze występowanie rwy kulszowej w grupie przyjmującej oksykodon w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu w połączeniu ze standardowym PPZ, przy czym częstość tego zdarzenia była bardzo niska, a parametr określający liczbę pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (NNH – ang. *number needed to harm*) miał wysoką wartość.

W przypadku badania Meissner 2009 określono częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, łagodnych zdarzeń niepożądanych ogółem, umiarkowanych zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 4 tygodni. Istotne statystycznie różnice zostały zaobserwowane w przypadku częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 4 tygodni na korzyść grupy kontrolnej. W przypadku pozostałych grup zaburzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

W badaniu Ueberall 2016 raportowano zarówno działania jak i zdarzenia niepożądane. W przypadku działań niepożądanych stwierdzono statystycznie istotne rzadsze występowanie nudności i zapań u chorych otrzymujących OKS+NAL±PPZ (w przypadku kohorty chorych nie poddanych randomizacji oraz podczas analizy łącznej kohort randomizowanej i nierandomizowanej). Z kolei zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej OKS±PPZ niż w grupie stosującej leczenie OKS+NAL±PPZ. Ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano u żadnego chorego biorącego udział w badaniu.

Profil bezpieczeństwa leku Targin przedstawiony w ADRReports oraz w ChPL był zgodny z profilem bezpieczeństwa zobrazowanym na podstawie odnalezionych badań klinicznych.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- utrata chorych w badaniach Ueberall 2016 oraz Meissner 2009, wynosiła ponad 20%, może to stanowić ograniczenie we wnioskowaniu na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii;
- brak informacji na temat zastosowanej dodatkowej terapii przeciwbólowej i przeciwzaparciowej (lub o zastosowanym rodzaju terapii) w przypadku części badań. Brak informacji o lekach jakie były dodatkowo stosowane utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności wnioskowanej terapii. Sposób leczenia pacjentów w badaniu mógł nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika;
- niezgodność populacji w badaniach względem populacji wnioskowanej:
 - pod względem rodzaju bólu - w części badań (Poelaert 2015, Hesselbarth 2014, Rychlik 2012) włączani byli pacjenci z bólem nowotworowym, a wnioskowane wskazanie obejmuje ból nienowotworowy;
 - pod względem nasilenia bólu - w badaniach Ueberall 2016, Hesselbarth 2014, Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 włączano chorych, którzy mieli ból umiarkowany lub silny, a populacja docelowa obejmuje pacjentów z bólem silnym;
- do faz podtrzymujących w badaniach włączano jedynie chorych, u których wykazano pozytywną odpowiedź na dostosowaną do nich dawkę (badania Löwenstein 2009, Meissner 2009, Vondrackova 2008), dlatego należy zachować ostrożność przy wnioskowaniu na ich podstawie na temat skuteczności w całej populacji z bólem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedstawionego instrumentu podziału ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*) wnioskodawca zobowiązał się,

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności oraz kosztów i konsekwencji z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w jednorocznym horyzoncie czasowym.

W modelu wnioskodawca uwzględnił koszty opioidów i środków przeczyszczających.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy ICUR wynosił:

- z perspektywy NFZ:
 - bez uwzględnienia RSS – 62 678,68 PLN;
 - z uwzględnieniem RSS - ██████████ PLN;
- z perspektywy wspólnej:
 - bez uwzględnienia RSS – 60 387,32 PLN;
 - z uwzględnieniem RSS - ██████████ PLN.

Natomiast cena progowa wynosi:

- bez uwzględnienia RSS:
 - Targin 5 mg + 2,5 mg – 117,09 PLN;
 - Targin 10 mg + 5 mg – 234,18 PLN;
 - Targin 20 mg + 10 mg – 468,50 PLN;
 - Targin 40 mg + 20 mg – 945,16 PLN;
- z uwzględnieniem RSS:
 - Targin 5 mg + 2,5 mg – ██████████ PLN;
 - Targin 10 mg + 5 mg – ██████████ PLN;
 - Targin 20 mg + 10 mg – ██████████ PLN;
 - Targin 40 mg + 20 mg – ██████████ PLN.

W analizie wrażliwości uwzględniono 34 scenariusze przedstawione w wariantach z i bez RSS, w tym 4 dotyczące jakości życia, 12 dotyczących odsetka chorych z zaporami w kolejnych cyklach horyzontu czasowego dla OKS+NAL i 12 dla OKS, 2 dotyczące dobowej dawki OKS+NAL i 2 OKS oraz 2 dotyczące

przeciętnego kosztu środków przeczyszczających. Do zmiany wniosku (technologia staje się nieefektywna kosztowo) prowadziło przyjęcie założenia o wyższej dobowej dawce (120 mg) OKS+NAL.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- w modelu skonstruowanym przez wnioskodawcę, wartość jakości życia chorych wyznaczono dla populacji cierpiącej z powodu silnego bólu. Stanowiło to szerszą populację niż wnioskowana gdyż obejmowało ból zarówno nowotworowy, jak i nienowotworowy;
- ze względu na fakt, że w połowie badań klinicznych chorzy jako PPZ stosowali bisakodyl, a w pozostałych badaniach klinicznych PPZ było nieokreślone, przyjęto wycenę PPZ w oparciu o koszt stosowania bisakodylu.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił finansowe skutki leku Targin w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent). W analizie uwzględniono koszty opioidów. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w 1 roku wynosić będzie 10 342 oraz 14 183 w 2 roku.

Zgodnie z powyższymi założeniami lek Targin spowoduje wzrost wydatków o:

- z perspektywy NFZ:
 - bez uwzględnienia RSS: 1 599 859 w 1 roku, 2 102 886 w 2 roku;
 - z uwzględnieniem RSS: ████████ PLN w 1 roku, ████████ PLN w 2 roku;
- z perspektywy wspólnej:
 - bez uwzględnienia RSS: 1 561 041,89 w 1 roku, 2 051 507,81 w 2 roku;
 - z uwzględnieniem RSS: ████████ PLN w 1 roku, ████████ PLN.

Ograniczenia analizy

U podstaw wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji jak najbliższe rzeczywistego, natomiast wartość przedstawiona przez wnioskodawcę może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego. Należałoby zwrócić uwagę na rozbieżności między liczbą populacji szacowaną na podstawie danych epidemiologicznych i na podstawie danych NFZ. Populacja docelowa, wskazana we wniosku na podstawie danych epidemiologicznych oszacowana została na ok. 9,8 tys., natomiast oszacowanie oparte na danych NFZ w wariancie prawdopodobnym oszacowane zostało na 5,2 tys. i 6 tys. odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. Wnioskodawca uwzględnił w swoich analizach prognozy dotyczące wzrostu sprzedaży analgetyków opioidowych i wzrostu udziału Targinu w sprzedaży. Można jednak przypuszczać, że liczba osób przyjmujących silne opioidy będzie wzrastać szybciej niż wskazują na to prognozy sprzedaży. Według danych z raportu ATOME (ang. Access to opioid medication in Europe – Dostęp do leków opioidowych w Europie) zużycie opioidów w Polsce jest jednym z najniższych w Europie. Podejmowanych jest zatem szereg inicjatyw mających na celu zwiększenie wykorzystania opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego. Biorąc pod uwagę wyżej wymienione argumenty można się spodziewać, że wzrost zużycia będzie bardziej dynamiczny niż wynika to z prognoz opartych na dotychczasowych danych sprzedażowych.

Natomiast na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, że w analizie wnioskodawcy założono, że opioidy są stosowane nie dłużej niż 90 dni. Wydaje się, że przyjęty okres leczenia opioidami jest zbyt krótki w przypadku leczenia bólu przewlekłego. Przykładowo, według publikacji Lisowska 2007 dotyczącej leczenia analgetykami opioidowymi pacjentów z chorobami reumatologicznymi w większości przypadków leczenie przekracza okres 6 miesięcy. Na uwagę zasługuje fakt, że według wytycznych Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB) 2016 sam okres ustalania dawki i kończenia leczenia może wynosić nawet do 2 miesięcy, a czas zakończenia leczenia do 3-4 miesięcy. Według publikacji Malec-Milewska 2012 leczenie opioidami może być długotrwałe, przy czym leczenie długotrwałe jest definiowane jako trwające dłużej niż 3 miesiące (Chou 2014).

Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę wątpliwości przedstawione powyżej oraz opinie ekspertów klinicznych, zdecydowano się na wykonanie obliczeń własnych na podstawie danych epidemiologicznych.

W modelu wnioskodawcy dokonano następujących zmian:

- wydłużono okres leczenia do 120 dni;
- na podstawie danych zaprezentowanych przez eksperta do wyliczeń dotyczących populacji pacjentów dodano odsetek pacjentów z bólem silnym (31%), zgodnie ze wskazaniem podanym w analizach wnioskodawcy;
- odsetek chorych przyjmujących silne opioidy przyjęto na podstawie średniej z 5 najwyższych odsetków osób przyjmujących silne opioidy w krajach europejskich uwzględnionych w publikacji Breivik 2006 (9,8%);

- odsetek chorych leczonych z powodu bólu nienowotworowego ustalono na poziomie 25%, zgodnie z oszacowaniem podanym przez eksperta klinicznego;
- dane epidemiologiczne oszacowane w sposób opisany powyżej wykorzystano w obliczeniach własnych Agencji;
- w wariancie minimalnym i maksymalnym przyjęto 10% odchylenie.

Zgodnie z powyższymi założeniami lek Targin spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ o:

- bez uwzględnienia RSS: 4 843 006 w 1 roku, 5 467 689 w 2 roku;
- z uwzględnieniem RSS: ██████████ PLN w 1 roku, ██████████ PLN w 2 roku;

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na brak możliwości dokładne określenia populacji docelowej płatnik publiczny nie jest w stanie określić realnych wydatków z jakimi wiązać się będzie refundacja wnioskowanej technologii. Dlatego też w tej sytuacji zasadnym wydaje się zaproponowanie przez wnioskodawcę mechanizmu, który pozwoliłby zabezpieczyć budżet płatnika przed niespodziewanym wzrostem liczby pacjentów stosujących Targin, np. poprzez umowy uwzględniające ograniczenia zużycia zasobów (ang. *utilization caps*). Poziom od którego wnioskodawca pokrywałby pełen koszt leku powinien odpowiadać wielkości populacji zaprezentowanej przez niego w analizie wpływu na budżet.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie oparte na obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku, przy obejmowaniu refundacją, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

Wartość zmniejszenia wydatków, przedstawiona przez wnioskodawcę w ramach analizy racjonalizacyjnej, przewyższa dodatkowe wydatki spowodowane przez refundację leku Targin.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Agency Medical Director's Group (AMDG) 2015;
- Polskie Towarzystwo Badania Bólu – Polskie Towarzystwo Neurologiczne – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTBB-PTN-PTMR) 2015;
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) 2013;
- National Treatment Agency for Substance Misuse - National Health Service (NTA-NHS) 2013
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2013;

- Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej (PTMP) 2009.

Żadna z powyższych rekomendacji nie odnosiła się bezpośrednio do wnioskowanej technologii. Wskazywały one zalecany schemat postępowania w leczeniu bólu, gdzie jednym z elementów jest terapia oksykodonem.

Odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2015:
 - rekomendacja pozytywnie odnosiła się do zastosowania leku Targin w leczeniu silnego bólu i/lub bólu u pacjentów ze zwyrodnieniami kolana i biodra oraz w przewlekłym bólu dolnego odcinka kręgosłupa;
 - rekomendacja negatywnie odnosiła się do stosowania leku Targin w leczeniu silnego bólu i/lub bólu u pacjentów z innymi typami bólu nienowotworowego nieneuropatycznego, w szczególności przewlekłego reumatyzmu, reprezentowanego głównie przez reumatoidalne zapalenie stawów i zapalenia stawów kręgosłupa;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2015 – PBAC rekomenduje umieszczenie oksykodonu skojarzonego z naloksonem w dawkach 2,5 mg / 1,25 mg; 15 mg / 7,5 mg; 30 mg / 15 mg na liście leków refundowanych na tych samych warunkach jak dotychczas refundowane dawki. PBAC potwierdza swoją wcześniejszą rekomendację dla nowych dawek;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2012 – rekomendacja była negatywna ze względu na:
 - nie wykazanie przewagi klinicznej oksykodonu/naloksonu u pacjentów z umiarkowanym i silnym bólem oraz zaparciami poopiodowymi,
 - brak badań RCT porównujących oksykodon/nalokson z tańszym leczeniem opioidowym w kombinacji z leczeniem przeczyszczającym;
- National Centre for Pharmacoeconomics 2010 – po rewizji ceny wnioskowana technologia uzyskała refundację;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2009 – rekomendacja była negatywna: zgodnie z jej treścią, dodanie naloksonu do oksykodonu nie zaburza działania przeciwbólowego i usprawnia pracę jelit, w przypadku gdy pacjenci nie otrzymywali regularnego leczenia przeczyszczającego. Jednak korzyści kliniczne u pacjentów otrzymujących regularne leczenie przeczyszczające są niepewne, a producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej dla uzyskania akceptacji przez SMC.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Targin nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.04.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.779.2016.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg + 2,5 mg, EAN 5909990741878; Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg + 5 mg, EAN 5909990741366; Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg + 10 mg, EAN 5909990741472; Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg + 20 mg, EAN 5909990741595 we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 59/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) kod EAN: 5909990741366, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 60/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) kod EAN: 5909990741472, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) kod EAN: 5909990741595, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) kod EAN: 5909990741878, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) kod EAN: 5909990741366, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) kod EAN: 5909990741472, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) kod EAN: 5909990741595, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) kod EAN: 5909990741878, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych
5. Raport nr OT.4350.8.2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Targin (oksykodon + nalokson) we wskazaniu silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Analiza weryfikacyjna.