



## Rekomendacja nr 123/2018

z dnia 5 grudnia 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Palexia (tapentadol) we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji oraz nowotworach złośliwych

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produkt leczniczy Palexia (tapentadol) we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji oraz nowotworach złośliwych po warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Analiza kliniczna została oparta o badania randomizowane z grupami kontrolnymi, w których porównywano bezpośrednio tapentadol z morfiną, która została uznana za komparator dla wnioskowanej technologii lekowej. Nie było jednak możliwości bezpośredniego porównania tapentadolu z drugim wybranym komparatorem, oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu, w związku z czym, wykonano porównanie pośrednie z zastosowaniem wspólnego komparatora. Z odnalezionych badań wynika, że tapentadol nie wykazuje wyższej skuteczności w stosunku do komparatorów. We wszystkich punktach końcowych odnoszących się do zmiany nasilenia bólu, nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania tapentadolu w dawce 200 mg z morfiną w dawce 60 mg. Wykazano natomiast różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii w dawce 100 mg w stosunku do morfiny w dawce 60 mg. W analizie pośredniej tapentadolu oraz oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W ramach analizy skuteczności, nie odnaleziono badań bezpośrednio odnoszących się do osób z rozpoznanym nowotworem złośliwym.

Warto jednak zwrócić uwagę na wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej, które wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa w zakresie wymiotów, nudności oraz zawrotów głowy. W analizie bezpośredniej odnotowano istotną statystycznie niższą szansę wystąpienia powyższych punktów końcowych w grupie stosującej tapentadol,



w porównaniu do morfiny. Natomiast, wyniki pośredniego porównania z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu nie wskazują na istotny statystycznie spadek występowania tych zdarzeń, wskazują jedynie na niższe odsetki pacjentów u których one wystąpiły w grupach przyjmujących tapentadol. Fakt ten może mieć znaczenie w przypadku pacjentów, u których występują umiarkowane i silne wymioty po zastosowaniu innych leków opioidowych.

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych jako złoty standard terapeutyczny zaleca morfinę, wśród leków pierwszego wyboru pojawia się również oksykodon. Część wytycznych zaleca także tapentadol, zazwyczaj opisując go jako lek o podobnej skuteczności do morfiny i oksykodonu.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy cechują się znacznymi ograniczeniami, w związku z czym wnioskowanie na ich podstawie może być niewiarygodne. Wskazują one na efektywność kosztową wnioskowanej technologii lekowej w stosunku do „uśrednionego komparatora” (zbiorcza kalkulacja obejmująca koszty i efekty obu komparatorów). Obliczenia własne Agencji wskazują jednak, że po wykonaniu analizy oddzielnie dla każdego komparatora oraz uwzględnieniu porawidłowych odpłatności, technologia ta nie jest efektywna kosztowo w stosunku do oksykodonu.

Podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, analiza wpływu na budżet, również cechuje się znacznymi ograniczeniami wynikającymi przede wszystkim ze sposobu oszacowania populacji, co uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie na temat potencjalnych kosztów, jakie może ponieść płatnik publiczny.

W związku z ograniczeniami wskazanymi w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet oraz niewykazaniem wyższości w ramach skuteczności, należy pogłębić instrument dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej technologii był nie wyższy niż koszt stosowania aktualnie refundowanych alternatywnych technologii.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Palexia (tapentadolum), tabletki powlekane, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865802, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi: [redacted];
- Palexia, (tapentadolum), tabletki powlekane, 75 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865840, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi: [redacted];
- Palexia, (tapentadolum), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865871, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi: [redacted];

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

Proponowana odpłatność w ramach nowej grupy limitowej:

- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń – 50%;
- we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu: nowotwory złośliwe – bezpłatnie.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Ból ostry (ICD-10: R52.0)

Ból określany jest jako nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnie zagrażającym uszkodzeniem ciała albo opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia. Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegająco-ochronne działanie.

Biorąc pod uwagę kryteria czasowe, można wyróżnić ból ostry i przewlekły. O bólu przewlekłym mówi się wtedy, gdy trwa dłużej niż 3 miesiące lub utrzymuje się mimo wygojenia tkanek i wymaga regularnej terapii przeciwbólowej. Ból ostry pojawia się nagle, posiada zazwyczaj wyraźną przyczynę i lokalizację – uszkodzenie tkanki, zagrożenie uszkodzenia ciała lub choroba, zarówno skóry, jak i głębiej położonych tkanek.

Ból towarzyszący nowotworom jest różnorodny, podobnie jak mechanizmy jego powstawania. Może on mieć charakter ostry, przewlekły lub — najczęściej — przewlekły, przebiegający z zaostrzeniami. Określenie „ból nowotworowy” odnosi się do bólów spowodowanych jakimkolwiek procesem nowotworowym, powstałych jako konsekwencja leczenia lub obydwu tych sytuacji jednocześnie.

Ze względu na mechanizm powstawania, ból można podzielić na:

- ból fizjologiczny – ostry (np. ułknięcie), ustępuje w chwili ustania działania bodźca bólowego, ostrzega przed zagrażającym uszkodzeniem;
- ból patologiczny – przewlekły, wiąże się z procesem chorobowym lub zranieniem, powodującym uszkodzenie tkanek; uwalniające się z uszkodzonych tkanek substancje są źródłem nowych impulsów bólowych, podtrzymujących uczucie bólu pomimo ustania działania pierwotnego bodźca bólowego.

Bóle u pacjentów z chorobą nowotworową mogą być spowodowane następującymi przyczynami:

- bezpośrednio przez guz nowotworowy, na skutek ucisku, naciekania i niszczenia tkanek i narządów w jego otoczeniu (70-75%); są to „bóle nowotworowe” w ścisłym znaczeniu tego terminu;
- pośrednio przez chorobę nowotworową (np. w przypadku odleżyn lub kandydozy jamy ustnej) (5-20%);
- przez leczenie przeciwnowotworowe (np. bóle po mastektomii, polineuropatie obwodowe po chemioterapii) (10-25%);
- schorzeniami współistniejącymi (np. chorobą zwyrodnieniową stawów) (3-10%).

Bóle ostre w tej grupie chorych są z reguły następstwem bolesnych procedur diagnostycznych i leczniczych, ale mogą też być spowodowane bezpośrednio przez nowotwór (np. w wyniku złamania patologicznego w miejscu przerzutu do kości) lub choroby współistniejącej.

Ból występujący w czasie uszkodzenia lub choroby inicjuje odpowiedź OUN, która pomaga ustrojowi utrzymać homeostazę w okresie rozwoju procesu patologicznego. Reakcje te dotyczą przede wszystkim zmian w układzie krążenia oraz oddychania. Jednakże utrzymywanie się tych zmian przez dłuższy czas, powoduje występowanie wielu powikłań. Powikłania te w znacznej mierze wynikają ze zmian neuroendokrynych oraz aktywacji układu współczulnego i mogą dotyczyć układu krążenia, oddechowego i przewodu pokarmowego. Zwiększa się także ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz zaburzeń procesu gojenia się ran.

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), 56% populacji w wieku 15 lat i starszym w okresie ostatnich 4 tygodni poprzedzających badanie odczuwało ból lub dyskomfort fizyczny. Z czego silny lub wyjątkowo silny ból deklarowało 10% populacji.

Najczęściej ból deklarowały osoby najstarsze tj. powyżej 80 roku życia (92%), 88% osób w grupie 70-79 lat, 75% 60-latków, 70% 50-latków oraz ponad połowa osób w grupie 40-49 lat. Według danych GUS, kobiety częściej odczuwają ból lub dyskomfort fizyczny, tj. 61% vs 51% mężczyzn. Ponadto kobiety częściej odczuwały ból o natężeniu silnym i wyjątkowo silnym (11,8% kobiet i 7,6 % mężczyzn). (GUS 2009).

Wg Polska Unia Onkologii (PUO) 2013 ból nowotworowy dotyczy 75% chorych na zaawansowane nowotwory co oznacza, iż problem ten dotyczy w Polsce około od 50 do 64 tys. nowych chorych na nowotwory złośliwe. W Polsce żyje 200 tysięcy pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych. Częstość występowania bólu, zależy od rodzaju nowotworu, np. ból z nowotworem trzustki występuje u 100% populacji, z chłoniakiem u 20-69% a z białaczką 5-58%.

W przeważającej większości przypadków prawidłowo prowadzone postępowanie przeciwbólowe oraz procesy naturalnego zdrowienia tkanek sprawiają, że ostry ból zwykle zanika po upływie kilku lub kilkunastu dni. Jednakże w przypadku braku lub też nieskutecznego leczenia przeciwbólowego utrzymujący się ból powoduje narastanie zmian patofizjologicznych w OUN i ostra postać bólu może się przekształcić w przewlekły zespół bólowy (np. przetrwały ból pooperacyjny lub pourazowy).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Palexia we wnioskowanym wskazaniu wskazano oksykodon o przedłużonym uwalnianiu i morfinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Wybór morfiny IR (MOR IR) w postaci tabletek, jako komparatora nie budzi zastrzeżeń. Morfina jest obecnie refundowana i wskazywana jest jako złoty standard w leczeniu bólu we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych oraz jako technologia alternatywna dla tapentadolu przez ekspertów klinicznych. Wybranie postaci tabletki IR jest adekwatne do postaci, w jakiej występuje oceniana interwencja.

W przypadku drugiego z komparatorów – oksykodonu (OXY ER), należy zwrócić uwagę, że eksperci kliniczni jako alternatywę dla tapentadolu wskazali formę o natychmiastowym uwalnianiu (IR), a nie przyjętą przez wnioskodawcę formę o przedłużonym uwalnianiu (ER). Wybór oksykodonu ER jako komparatora wynika jednak z faktu, że jest on obecnie refundowany w odróżnieniu do oksykodonu IR.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Palexia w postaci tabletek powlekanych zawiera substancję czynną chlorowoderek tapentadolu (TAP IR) w dawkach 50 mg, 75 mg i 100 mg. Lek jest podawany doustnie.

Tapentadol jest silnie działającą substancją przeciwbólową z właściwościami agonisty receptora opioidowego  $\mu$  i dodatkowymi właściwościami hamowania wychwyty zwrotnego noradrenaliny. Tapentadol wywołuje działanie przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów.

Produkt leczniczy Palexia jest wskazany do leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Należy uznać wnioskowane wskazania za tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym biorąc pod uwagę ich zakres. Zróżnicowanie wskazań we wniosku refundacyjnym wynika z wnioskowanej kategorii dostępności warunkującej poziom odpłatności pacjenta za lek. W przypadku wskazania nowotwory złośliwe należy mieć na uwadze, że ból nie musi koniecznie być pochodzenia nowotworowego, jednak

fakt stwierdzenia nowotworu złośliwego będzie uprawniał pacjenta do bezpłatnego dostępu do leku jeśli jego zastosowanie będzie zasadne.

### **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 uwzględniono badania randomizowane z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial, RCT):

- porównujące bezpośrednio TAP IR vs MOR IR:
  - Kleinert 2008 – badanie wieloośrodkowe, 8-ramienne; stosowane interwencje: TAP IR (25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg), MOR IR (60 mg), Ibuprofen (400 mg), PLC; liczba pacjentów: 400; okres obserwacji: 24 h (schemat pojedyncze dawki);
- wykorzystane do porównania pośredniego TAP IR vs MOR IR:
  - Stegmann 2008 – badanie wieloośrodkowe, 4-ramienne; stosowane interwencje: TAP IR (50 mg, 100 mg), OXY IR (10 mg), PLC; liczba pacjentów: 269; okres obserwacji: 72 h;
  - Daniels 2009a – badanie wieloośrodkowe, 4-ramienne; stosowane interwencje: TAP IR (50 mg, 75 mg); OXY IR (10 mg); liczba pacjentów: 901; okres obserwacji: 72 h;
  - Richards 2013 – badanie wieloośrodkowe, 3-ramienne; stosowane interwencje: MOR IR (12 mg), OXY IR (8 mg), produkt złożony: MOR (12 mg) + OXY (8 mg); liczba pacjentów: 522; okres obserwacji: 48 h;
- Wykorzystane do porównania pośredniego TAP IR vs OXY ER
  - Gammaitoni 2003 – badanie jednoośrodkowe, 3-ramienne; stosowane interwencje: OXY (10 mg) + paracetamol (325 mg), OXY CR (20 mg), PLC; liczba pacjentów: 150; okres obserwacji: 6 h (schemat pojedynczej dawki).

Ocena jakości badań randomizowanych została wykonana za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędów systematycznego. W większości badań ryzyko popełnienia błędów było niskie jednakże w części badań nieznanym było ryzyko popełnienia błędów w ramach domen:

- Metody randomizacji – w badaniu Gammaitoni 2003;
- Ukrycia kodu randomizacji – w badaniach Kleinert 2008, Segmann 2008, Daniels 2009a, Gammaitoni 2003;
- Zaślepienia oceny efektów – w badaniach Kleinert 2008, Stegmann 2008, Richards 2013, Gammaitoni 2003.

Wysokie ryzyko popełnienia błędów zidentyfikowano w badaniu Richards 2013 w ramach domeny selektywnego raportowania.

Oceniane punkty końcowe (wybrane):

- TOTPAR – całkowita redukcja bólu (ang. total pain relief) definiowana jest jako summaryczne zmniejszenie nasilenia bólu za pomocą 5-punktowej skali, gdzie wartość 0 – brak; 1 – małe; 2 – niewielkie; 3 – znaczne; 4 – całkowite. Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość TOTPAR w ciągu 12 h (TOTPAR) lub w ciągu 6 h (TOTPAR-6) po przyjęciu leku (ale przed przyjęciem ratunkowej dawki leku);
- SPID – suma różnic nasilenia bólu (ang. sum of the pain intensity difference) jest strategią łączenia wielkości ulgi i czasu trwania w jednym wyniku. Oblicza się ją przez sumę ważonej czasem różnicy natężenia bólu (różnica między obecnym bólem a bólem początkowym (ang. baseline)) pomnożonej przez przedział czasu między ocenami. Ocena odbywa się w czasie 24 h od danych wejściowych;
- SPRID – summaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (ang. summed pain relief intensity difference);
- PPID – wartość szczytowa („peak”) sumy różnicy w nasileniu bólu, określana jako średnia najwyższa godzinowa wartość PID (różnica w intensywności bólu względem wartości wyjściowej) dla każdego pacjenta.

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

- OR (ang. Odds ratio) – iloraz szans;
- MD (ang. mean difference) – różnica średnich;
- NNT (ang. number needed to treat) – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Porównanie bezpośrednie TAP IR (100/200) vs MOR IR

W badaniu Kleinert 2008, w ramach oceny natężenia bólu u pacjentów po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy odnotowano istotną statystycznie:

- Różnicę w odniesieniu do punktu końcowego SPID-8 po 8 godzinach od podania leku na niekorzyść TAP IR 100: MD= -2,9 (95% CI: -5,72; -0,08);
- Różnicę w odniesieniu do punktu końcowego SPRID-8 po 8 godzinach od podania leku na niekorzyść TAP IR 100: MD= -5,2 (95% CI: -10,17; -0,23);
- 4-krotnie wyższą szansę wystąpienia wyższego odsetka pacjentów doświadczających 50% zmniejszenia nasilenia bólu w grupie otrzymującej TAP IR 200 niż w grupie otrzymującej MOR IR: OR= 4,00 (95% CI: 1,43; 11,19).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównań:

- TAP IR 100 vs MOR IR w punktach końcowych:
  - TOTPAR-8, TOTPAR-4, SPID-4, SPRID-4, PPR, PPID oraz odsetku pacjentów doświadczających 50% zmniejszenia nasilenia.
- TAP IR 200 vs MOR IR w punktach końcowych:
  - TOTPAR-8, TOTPAR-4, SPID-8, SPID-4, SPRID-4, SPRID-8, PPR, PPID.

##### Porównanie pośrednie TAP IR 50 vs MOR IR

Porównanie zostało wykonane na podstawie badań Daniels 2009a, Richards 2013 i Stegmann 2008 w populacji pacjentów, którzy przeszli jednostronną bunionektomię. Zostało ono wykonane przez

wspólny komparator OXY IR. Nie było możliwości porównania punktów końcowych odnoszących się do oceny natężenia bólu.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych:

- Zastosowanie leków ratunkowych drugiej linii;
- Odpowiedź na leczenie ( $\geq 30\%$ ).

#### Porównanie pośrednie TAP IR 75 vs OXY ER

Porównanie zostało wykonane na podstawie badań Kleinert 2008 (populacja pacjentów po chirurgicznym usunięciu zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy) oraz badania Gammaitoni 2003 (pacjenci z utrzymującym się bólem zębów trzonowych żuchwy). Zostało ono wykonane przez wspólny komparator placebo (PLC).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych:

- TOTPAR, SPID, SPRID, PPID.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniach nie odnotowano przypadków zgonów.

#### Porównanie bezpośrednie TAP IR (100/200) vs MOR IR 60

W badaniu Kleinert 2008 odnotowano istotnie statystycznie w 24 godzinnym czasie obserwacji:

- niższą szansę wystąpienia punktu końcowego:
  - Zawroty głowy o 68% w grupie TAP IR 100 w porównaniu do grupy MOR IR 60 – OR=0,42 (95% CI: 0,19; 0,94);
  - Nudności o 92% w grupie TAP IR 100 w porównaniu do grupy MOR IR 60 – OR= 0,08 (95% CI: 0,03; 0,22);
  - Wymioty:
    - o 95% w grupie TAP IR 100 w porównaniu do grupy MOR IR 60 – OR=0,05 (95% CI: 0,01; 0,17);
    - o 61% w grupie TAP IR 200 w porównaniu do grupy MOR IR 60 – OR=0,39 (95% CI: 0,18; 0,88).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania:

- TAP IR 100 vs MOR IR 60 w ramach punktów końcowych:
  - AEs (Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)) ogółem, ból głowy, senność, świąd;
- TAP IR 200 vs MOR IR 60 w ramach punktów końcowych:
  - AEs ogółem, zawroty głowy, nudności, ból głowy, senność, świąd.

#### Porównanie pośrednie TAP IR 50 vs MOR IR

Z porównania pośredniego TAP IR vs MOR IR (Daniels 2009a, Richards 2013, Stegmann 2008) wynika, że w grupie TAP IR zaobserwowano: mniejszy odsetek występowania nudności, wymiotów i bólów głowy w porównaniu do MOR IR, a wykazane różnice były istotne statystycznie, co potwierdza wnioski pochodzące z badania Kleinert 2008.

#### Porównanie pośrednie TAP IR 75 vs OXY ER

Z porównania pośredniego TAP IR vs OXY CR (Kleinert 2008, Gammaitoni 2003) wynika, że w grupie TAP IR zaobserwowano niższe odsetki pacjentów, u których wystąpiły nudności lub wymioty. Nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie.

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Palexia, wskazują na zdarzenia niepożądane zgłaszane:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ): działania niepożądane ze strony żołądka i jelit (nudności, wymioty), a także zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy, senność, bóle głowy).

Na przeszukiwanych stronach EMA (European Medicines Agency) oraz URPLWMIpB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Palexia.

Na stronie FDA odnaleziono następujące informacje:

- Leki opioidowe takie jak tapentadol mogą wchodzić w interakcje z antydepresantami oraz z lekami na migrenę powodując poważną reakcję ze strony centralnego układu nerwowego (zespół serotoninowy). W przypadku wystąpienia takich objawów jak: pobudzenie; halucynacje; szybkie tętno; gorączka; nadmierne pocenie; drżenie; skurcze mięśni lub sztywność; kłopoty z koordynacją; i/lub nudności, wymioty lub biegunka należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską;
- Przyjmowanie opioidów może prowadzić do rzadkiego, ale poważnego stanu, w którym nadnercza nie wytwarzają odpowiedniej ilości kortyzolu. Pacjenci powinni zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią objawy niewydolności nadnerczy, takie jak nudności, wymioty, utrata apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi;
- Długotrwałe stosowanie opioidów może wiązać się ze zmniejszonym poziomem hormonów płciowych i objawami, takimi jak zmniejszenie libido, impotencja lub niepłodność.

### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących tapentadol z oksykodonem ER, który został określony, jako komparator dla wnioskowanej technologii. Przeprowadzono porównanie pośrednie, które z uwagi na charakter metody cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

Należy wskazać, że w przypadku porównania pośredniego TAP IR vs OXY ER występowały pewne różnice pomiędzy badaniami odnoszące się do: okresu obserwacji (8 vs 6 godzin) czy definicji punktów końcowych na które przekładał się czas obserwacji.

Podobnie w przypadku porównania pośredniego dla TAP IR vs MOR IR pomiędzy badaniami występowały różnice w zakresie: dawkowania OXY IR (dawka w 2 badaniach wynosiła 10 mg zaś w jednym 8 mg), okresu obserwacji (w 2 badaniach 72 godz. a w 1 badaniu 48 godz.), czy definicji punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, dla której jednak przeprowadzono porównanie pośrednie). Dla części punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie analizy pośredniej.

Na niepewność analizy wpływa:

- W publikacji Daniels 2009a pacjenci z nowotworami zdiagnozowanymi w ciągu ostatnich dwóch lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) byli wykluczani z badania, co jest istotnym ograniczeniem biorąc pod uwagę wnioskowane wskazania, które uwzględniają pacjentów z nowotworami złośliwymi; Ponadto ocena efektywności terapii została przeprowadzona na wąskich grupach pacjentów z wybranymi przyczynami bólu – byli to pacjenci po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy, pacjenci którzy przeszli jednostronną bunionektomię (usunięcie nadmiaru tkanki kostnej z okolicy bocznej stawu śródstopno – palcowego) oraz pacjenci z utrzymującym się bólem zębów trzonowych żuchwy. Natomiast w praktyce klinicznej bardzo prawdopodobnym jest, że



przyczyny bólu będą wykraczać poza te uwzględnione w badaniach klinicznych i nie jest wykluczona możliwość zastosowania ocenianej technologii w szerszej populacji.

- W badaniu Kleinert 2008 nie porównywano dawek ekwianalgetycznych tapentadolu i morfiny (należy wskazać że na 60 mg morfiny przypada 150 mg tapentadolu, natomiast w badaniu najbardziej zbliżonymi dawkami były 100 i 200 mg tapentadolu), co może mieć wpływ na odnotowywane efekty terapii.
- brak odnalezionych badań, w których stosowany był tapentadol IR u pacjentów z nowotworami złośliwymi.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### 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.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

*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.*

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Przyjęto 3-dniowy horyzont czasowy.

W analizie uwzględniono koszty leków (TAP IR, MOR IR, OXY ER) oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności/wymioty, zaparcia).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tapentadolu w miejsce komparatora uśrednionego jest tańsze i bezpieczniejsze (różnice efektów zdrowotnych szacowano jedynie w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa).

Oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania TAP IR vs komparator uśredniony (MOR IR + OXY ER) wyniósł w perspektywie płatnika publicznego:

- [redacted] zł/QALY w wariancie z RSS;
- -1 531 083 zł/QALY w wariancie bez RSS.

Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, co wskazuje na efektywność kosztową ocenianej technologii. Wartość ujemna ICUR wynika z uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych morfiny przewyższających znacząco koszt samego leku.

Wszystkie testowane w ramach analizy wrażliwości scenariusze potwierdziły wnioski z analizy podstawowej wykazując, że terapia TAP IR jest tańsza i bezpieczniejsza od terapii z komparatorem uśrednionym (MOR IR + OXY ER), a ICUR nie przekracza wartości progu opłacalności.

Największy wpływ na zmianę wartości ICUR ma przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności dla nudności/wymiotów: po przyjęciu wartości minimalnej (0,40) ICUR wzrasta o [redacted] do [redacted] zł/QALY (perspektywa NFZ, wariant z RSS), natomiast po przyjęciu wartości maksymalnej (0,77) ICUR spada o [redacted] do [redacted] zł/QALY (perspektywa NFZ, wariant z RSS).

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej TAP IR względem komparatora uśrednionego, przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności wynosi wg obliczeń wnioskodawcy 100%.

#### Ograniczenia

Kluczowymi ograniczeniami analizy jest przeprowadzenie porównania z „uśrednionym” komparatorem. Powyższe założenie nie może zostać zaakceptowane przez Agencję ze względu na fakt, że MOR IR oraz OXY ER nie są tożsamymi interwencjami, a jakość dowodów wykorzystywanych w analizie klinicznej różni się od siebie w odniesieniu do tych dwóch interwencji. Inna zatem też jest siła dowodów dla poszczególnych porównań.

Należy także wskazać, że model przedłożony przez wnioskodawcę nie uwzględnia opisanej przez wnioskodawcę struktury pacjentów leczonych TAP IR po objęciu go refundacją, tj. ok. [redacted]

[redacted] – wykorzystany w analizie koszt dawki TAP IR uwzględnia jedynie drugie z wnioskowanych wskazań, w którym TAP IR refundowany jest w wysokości 50%. W związku z tym koszt TAP IR w analizie prowadzonej z perspektywy NFZ jest znacznie zaniżony nie uwzględnia bowiem wydawania produktu leczniczego Palexia bezpłatnie pacjentom onkologicznym.

Wartość użyteczności stanu zdrowia przypisana leczeniu nudności/wymiotów obarczona jest dużą niepewnością. W badaniach wykorzystanych w analizie ekonomicznej została jedynie podana ogólna informacja o występowaniu umiarkowanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym nudności i wymiotów. Natomiast w publikacji Ługowska 2012 oszacowano koszty leczenia nudności/wymiotów w stopniu 3., wynikających ze stosowania dakarbazyny w leczeniu czerniaka stadium III/IV. Nie podano jednak składowych oszacowanego kosztu, ani okresu w jakim koszt ten jest ponoszony.

Dodatkowo, w analizach wnioskodawcy założono, że stosowane postacie oksykodonu (ER i IR) są równorzędne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza wyników badań, w których porównywano TAP IR z OXY IR wykazała, że TAP IR jest bezpieczniejszy od OXY IR w zakresie powodowania zapań. Na podstawie założenia o równorzędności OXY ER i OXY IR przyjęto, że TAP IR jest bezpieczniejszy pod względem powodowania zapań również od OXY ER. Jednak wskazano, że założenie jest obarczone dużą niepewnością. W przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniu pośrednim TAP IR i OXY ER nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie omawianego parametru. W związku z powyższym brak jest dowodów na większe bezpieczeństwo TAP IR względem OXY ER.

Warto zauważyć, że istnieje pewna niespójność w podejściu w analizie ekonomicznej (AE) i analizie wpływu na budżet (BIA) odnosząca się do czasu trwania leczenia. W AE uwzględniono 3-dniowy horyzont dla terapii przeciwbólowej, natomiast w BIA w ramach obliczeń dot. populacji docelowej uwzględniono, że leczenie epizodu bólu ostrego trwa średnio 5 dni.

Ponadto należy podkreślić, że wszelkie ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy, skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, dawkowania oraz czasu trwania terapii stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W związku z zastosowaniem przez wnioskodawcę komparatora „uśrednionego”, Agencja przeprowadziła oddzielną analizę dla morfiny oraz oddzielną dla oksykodonu. Ponadto w dołączonym przez wnioskodawcę modelu nie uwzględniono dwóch wnioskowanych poziomów odpłatności a jedynie odpłatność 50%, co również zostało uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji.

Stosowanie tapentadolu w miejsce morfiny jest tańsze i bezpieczniejsze (różnice efektów zdrowotnych szacowano jedynie w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa). Oszacowany ICUR dla porównania TAP IR vs MOR IR wyniósł:

- w perspektywie płatnika publicznego:
  - ██████████ zł/QALY w wariancie z RSS;
  - -2 147 030 zł/QALYw wariancie bez RSS.
- w perspektywie wspólnej:
  - ██████████ zł/QALY w wariancie z RSS;
  - -2 074 136 zł/QALYw wariancie bez RSS.

Powyższe wartości znajdują się poniżej progu opłacalności.

Stosowanie tapentadolu w miejsce oksykodonu jest droższe i bezpieczniejsze (różnice efektów zdrowotnych szacowano jedynie w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa). Oszacowany ICUR dla porównania TAP IR vs OXY ER wyniósł:

- w perspektywie płatnika publicznego:
  - ██████████ /QALY w wariancie z RSS;
  - 522 471 zł/QALYw wariancie bez RSS.
- W perspektywie wspólnej:
  - ██████████ /QALY w wariancie z RSS;
  - 411 587 zł/QALYw wariancie bez RSS.

Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, w związku z czym zmienia to wnioskowanie względem analizy podstawowej wnioskodawcy.

W związku z brakiem dowodów na większe bezpieczeństwo TAP IR względem OXY ER, przedstawiono zestawienie kosztów porównywanych technologii, na podstawie modelu dostarczonego przez wnioskodawcę.

Koszt TAP IR jest ██████████ od kosztu OXY ER ██████████ w perspektywie NFZ i ██████████ w perspektywie wspólnej.

**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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)**

*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 omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**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, analiza 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.*

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy pacjenta.

W analizie przyjęto 3 letni horyzont czasowy. Wnioskodawca założył, że liczba pacjentów, u których terapia produktem leczniczym Palexia (tapentadol) będzie stosowana to:

- 18 413 pacjentów w 1 roku;
- 21 746 pacjentów w 2 roku;
- 23 748 pacjentów w 3 roku.

W analizie uwzględniono następujące koszty: koszty produktu leczniczego Palexia, koszty innych silnych opioidów stosowanych w populacji docelowej, bez uwzględniania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (w przeciwieństwie do analizy ekonomicznej gdzie zostały one uwzględnione).

Zgodnie z przyjętymi założeniami wnioskodawca oszacował, że finansowanie leku Palexia spowoduje wzrost wydatków w kolejnych latach:

- We wskazaniu ostry ból inny niż nowotworowy
  - o ok. 80 tys. zł, ok. 84 tys. zł oraz ok. 87 tys. zł (bez RSS);

- We wskazaniu ostry ból nowotworowy:

- o ok. 742 tys. zł, ok. 869 tys. zł oraz ok. 946 tys. zł (bez RSS);

- We wskazaniu ostry ból nowotworowy + ostry ból inny niż nowotworowy:

- o ok. 822 tys. zł, ok. 953 tys. zł oraz ok. 1 mln zł (bez RSS);

Spśród parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące efektu analgetycznego tapentadolu IR vs morfina IR: przyjęto stosunek 3:1 w scenariuszu maksymalnym oraz stosunek 2:1 w scenariuszu minimalnym (w wariancie podstawowym wynosił on 2,5:1). Powyższe założenia określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, który wskazał górną i dolną granicę zakresu dot. efektu analgetycznego tapentadolu.

### Ograniczenia

Największym ograniczeniem analizy jest fakt, że dla populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono wyłącznie liczbę pacjento-terapii zdefiniowaną jako iloraz prognozowanej liczby RDD (rzeczywiste dzienne dawki) oraz średniej liczby dni terapii tapentadolem IR. Wnioskodawca zaznaczył jednak, że wyznaczona w ramach analizy wpływu na budżet liczba pacjento-terapii z udziałem produktu leczniczego Palexia w przypadku wprowadzenia jego refundacji jest równoznaczna z liczebnością ww. populacji.

Niepewność założeń dotyczy również oszacowania przyszłych udziałów terapii opartej na tapentadolu w rynku leków w rozważanej populacji docelowej. Założenia co do zużycia leków i zmian udziałów w rynku przyjęto na podstawie opinii ekspertów oraz prognoz sprzedażowych wnioskodawcy. Ponadto wątpliwości wzbudza uzasadnienie utworzenia nowej grupy limitowej, ponieważ istnieje możliwość zakwalifikowania wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej (153.5, Opioidowe leki przeciwbólowe – tapentadol).

Ponadto szacowanie populacji w oparciu o liczbę pacjento-terapii, przy których założono, że pacjent z populacji docelowej doświadcza w ciągu roku 1 epizodu bólu ostrego, podczas którego stosuje RDD tapentadolu IR przez średnio 5 dni, jest obarczone dużą niepewnością zarówno ze względu na przyjęty średni czas trwania terapii, jak i przyjętą liczbę epizodów bólu ostrego. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy [redacted], a otrzymane przez Agencję stanowiska eksperckie wskazują na znacznie dłuższy czas trwania terapii u tych pacjentów (1-8 miesięcy) w związku z czym analiza jest niewiarygodna dla wskazanej populacji. Ponadto założono, że pacjenci onkologiczni będą doświadczać wyłącznie jednego epizodu bólu ostrego w ciągu roku, co wydaje się być mało wiarygodnym założeniem.

Warto również mieć na uwadze, że ograniczenia wymienione w analizach klinicznej oraz ekonomicznej stanowią ograniczenia dla analizy wpływu na budżet.

## **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

W związku z ograniczeniami wskazanymi w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet oraz niewykazaniem wyższości w ramach skuteczności, należy pogłębić instrument dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej technologii był nie wyższy niż koszt stosowania aktualnie refundowanych alternatywnych technologii.

## **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 w ocenianych wskazaniach.*

*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 (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem cyklosporyny ze środków publicznych stanowić będzie na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W konsekwencji nastąpiłby wzrost udziału w rynku leków tańszych, a następnie doszłoby do obniżenia podstaw limitu. Według wnioskodawcy popularyzacja wiedzy o tańszych odpowiednikach byłaby realizowana poprzez „udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu; ogłoszenia społeczne w mediach”. Należy jednak zwrócić uwagę, że koszty realizacji powyższego rozwiązania mogłyby okazać się wyższe od uzyskiwanych oszczędności.

W wyniku zastosowania powyższego rozwiązania, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy możliwe jest uzyskanie przez płatnika publicznego oszczędności wynoszących około 8,4 mln PLN rocznie, co pokrywa wydatki związane z objęciem refundacją wnioskowanego produktu leczniczego przedstawione w ramach analizy wpływu na budżet. Zdaniem Agencji zaproponowana analiza racjonalizacyjna nie jest rozwiązaniem dotyczącym refundacji leków w myśl ustawy o refundacji.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 wytyczne klinicznych w tym

- 1 odnoszącą się do leczenia bólu dotyczących bólu ostrego
  - ANZCA 2016 – Australia i Nowa Zelandia
- 7 odnoszących się do bólu nowotworowego:
  - PTBB, PTMP, PTO, PTMR, PTAiT 2017 (Polska)
  - Ciałkowska-Rysz 2014 (Polska)
  - ESMO 2012 (Europa)
  - NICE 2012 (aktualizacja 2016) Wielka Brytania

- SEOM 2017 (Hiszpania)
- 1 odnoszącą się do leczenia bólu pooperacyjnego:
  - APS 2016 (USA)

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych jako złoty standard terapeutyczny zaleca morfinę, wśród leków pierwszego wyboru pojawia się również oksykodon. Część wytycznych zaleca także tapentadol, zazwyczaj opisując go jako lek o podobnej skuteczności do morfiny i oksykodonu.

Według polskich wytycznych PTBB/PTMP/PTO/PTMR/PTAiT 2017, powołujących się na wytyczne europejskie ESMO 2012, u chorych na nowotwory opioidami pierwszego wyboru w leczeniu bólu o umiarkowanym do silnego natężenia są morfina, oksykodon i hydromorfon. Wśród zalecanych opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO wymieniany jest także tapentadol. Według wytycznych tapentadol cechuje dobra tolerancja leczenia związana z ograniczonymi, w porównaniu do innych opioidów, działaniami niepożądanymi związanymi z wpływem na receptory opioidowe (szczególnie w zakresie negatywnego wpływu na czynność przewodu pokarmowego). Hiszpańskie wytyczne SEOM 2017 wskazują, że tapentadol jest skuteczną, dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego bólu nowotworowego. Zaznaczono w nich jednak, że ostatni przegląd obejmujący pacjentów nowotworowych (Carmona-Bayonas 2017) nie wykazał jednoznacznie wyższości tapentadolu nad opioidami starszej generacji. Także w australijsko-nowozelandzkich wytycznych ANZCA 2016 zwrócono uwagę, że dane dotyczące stosowania tapentadolu w leczeniu bólu nowotworowego są ograniczone. W wytycznych przywołano przegląd Cochrane – Wiffen 2015, konkludując, że zgodnie z jego wynikami skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu są porównywalne do morfiny i oksykodonu.

W przypadku bólu pooperacyjnego zgodnie z amerykańskimi wytycznymi APS 2016, jeśli konieczne jest stosowanie opioidów, zaleca się krótkodziałające opioidy doustne. Wg australijsko-nowozelandzkich wytycznych ANZCA 2016 szybszy efekt terapeutyczny niż inne opcje leczenia mogą dawać następujące leki: ketamina, opioidy (w szczególności tramadol i tapentadol), ligandy alpha-2-delta. Wytyczne te zalecają również doustne opioidy (preferowane leki krótkodziałające przyjmowane w regularnych odstępach czasu) w uśmierzaniu ostrego bólu mięśniowo-szkieletowego.

Ponadto odnaleziono rekomendację Prescrire 2014, dotyczącą tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (Palexia) i tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia SR), według której stosowanie tapentadolu w bólu ostrym i w bólu przewlekłym nie niesie ze sobą dodatkowych korzyści terapeutycznych. Efekt analgetyczny tapentadolu u pacjentów z bólem ostrym i bólem przewlekłym nie jest znany, ze względu na brak oceny, która cechowała by się wysoką jakością, a stosowanie tapentadolu wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla wszystkich opioidów. Lepszym rozwiązaniem wydaje się poleganie na dotychczas stosowanych opioidach.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, w odniesieniu do leku TAP IR we wskazaniu: ostry ból o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych odnaleziono:

- AWMSG 2011 (National Institute for Health and Care Excellence) – Walia;
- SMC 2012 (Scottish Medicines Consortium) – Szkocja;
- NCPE 2011 (National Centre for Pharmacoeconomics) – Irlandia.

Szkocka rekomendacja SMC 2012 i walijska AWMSG 2011 są negatywne z powodów formalnych – nieprzedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Irlandzka rekomendacja NCPE 2011, wg której tapentadol (Palexia) może być rozważony jako opcja terapeutyczna efektywna kosztowo, ale która powinna być zarezerwowana dla pacjentów nietolerujących aktualnie dostępnych silnych doustnych leków opioidowych, została oparta o wyniki oceny farmakoekonomicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu. Nie przeprowadzono pełnej

oceny tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z tego względu, że koszt nabycia leku jest niższy niż koszt nabycia komparatora – oksykodonu IR (Oxynorm).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Palexia jest finansowana w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych, w tym 1 z PKB per capita zbliżonym do Polski), z czego w 3 krajach finansowana jest wyłącznie dawka 50 mg. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.09.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.3462.2018.PB.2, PLR.4600.3461.2018.PB.2, PLR.4600.3464.2018.PB.2, PLR.4600.3463.2018.PB.2, PLR.4600.3465.2018.PB.2, PLR.4600.3466.2018.PB.2), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Palexia (tapentadol) we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji oraz nowotworach złośliwych na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku w sprawie oceny leku Palexia (tapentadol) we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku w sprawie oceny leku Palexia (tapentadol) we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe
2. Raport nr Nr: OT.4330.16.2018 Wniosek o objęcie refundacją leku Palexia (tapentadol) we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji oraz nowotwory złośliwe.