

Metylonaltrekson (Relistor®) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, sierpień 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

VP Valeant Sp. z o.o. Sp. j.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez VP Valeant Sp. z o.o. Sp. j.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel pracy	8
2 Metody	9
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	9
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	9
2.3 Strategia ekstrakcji danych	12
2.4 Ocena jakości informacji	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	13
3 Wyniki przeglądu systematycznego	14
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych	14
3.1.1 Opracowania pierwotne	14
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	15
3.1.3 Opracowania wtórne	17
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	19
3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	21
3.4 Badania efektywności praktycznej zidentyfikowane w trakcie przeglądu	24
3.5 Ocena jakości informacji	25
3.5.1 Badania pierwotne	25
3.5.2 Opracowania wtórne	26
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	26
4 Analiza wyników badań pierwotnych	28
4.1 Skuteczność leczenia	29
4.1.1 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego	30
4.1.2 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego	31
4.1.3 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego	32
4.1.4 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 3 dni terapii	33
4.1.5 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 3 dni terapii	34
4.1.6 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4, a maksymalnie 7, dawki produktu leczniczego	35
4.1.7 Średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1, oraz tygodnia 2	36

4.1.8	Średnia liczba wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2	36
4.1.9	Odsetek pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania.....	37
4.1.10	Odsetek pacjentów z ≥ 3 wypróżnieniami bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia.....	37
4.1.11	Mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki	38
4.1.12	Jakość życia	38
4.2	Profil bezpieczeństwa	42
4.2.1	Zdarzenia niepożądane — niezależnie od stopnia nasilenia.....	43
4.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	51
4.3	Analiza post-hoc Janku 2016	55
5	Poszerzona analiza skuteczności	59
5.1	Wyniki z fazy niezaślepionej	59
5.1.1	Średnia indywidualna odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego	59
5.1.2	Mediana czasu do wypróżnienia wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ciągu 4 godzin ...	59
5.1.3	Poprawa w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem	60
5.1.4	Liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia 60	60
5.1.5	Liczba dni z wypróżnieniem w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia.....	61
6	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	62
6.1	Wyniki z fazy niezaślepionej dla metylonal treksonu	62
6.1.1	Zdarzenia niepożądane niezależne od stopnia nasilenia	62
6.1.2	Poważne zdarzenia niepożądane	63
6.2	PSUR (Periodic safety update report).....	63
6.3	Zakres wskazania EMA	65
6.4	European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	65
6.5	VigiAccess	66
7	Analiza wyników efektywności praktycznej	68
7.1	Merchan 2017	68
7.2	Sawh 2012	68
8	Dyskusja i ograniczenia	70
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	70
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia	76
8.2.1	Ograniczenia analizy	76
8.2.2	Ograniczenia dostępnych danych.....	77
8.3	Wyniki innych analiz	78
8.4	Sita do wodów.....	79
9	Wnioski	81
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		82

Identyfikacja opracowań pierwotnych	82
Identyfikacja badań efektywności praktycznej	84
Identyfikacja opracowań wtórnych	86
Aneks 2. Prace włączone do opracowania	88
Badania pierwotne	88
Badania efektywności praktycznej	89
Opracowania wtórne	89
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	90
Badania pierwotne	90
Badania efektywności praktycznej	93
Opracowania wtórne	93
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	97
clinicaltrials.gov	97
clinicaltrialsregister.eu	97
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	98
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	100
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania	102
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	103
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań	105
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego	106
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR	108
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych	113
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	114
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	116
Spis rysunków	122
Spis tabel	124
Bibliografia	127

Wykaz skrótów i akronimów

AOTM/T	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
m. c.	masa ciała
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MHRA	brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków (ang. <i>Medicines & Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MNTX	metylonaltrekson
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie
n. d.	nie dotyczy
n. r.	nie raportowano
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	istotność statystyczna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	<i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
TGA	australijaska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (ang. <i>Therapeutic Goods Administration</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest analiza efektywności klinicznej, tj. ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania metylonaltreksonu (Relistor[®]) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali wg Cochrane, natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR. O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych. W przypadku dużej heterogeniczności badań, przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza Excel 2016.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 3 badania randomizowane (Thomas 2008, Slatkin 2009, Bull 2015) oceniające bezpieczeństwo i skuteczność metylonaltreksonu oraz 2 badania retrospektywne (Merchan 2017, Sawh 2012), które opisano w celu poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Wyniki analizy wykazały dla ocenianych punktów końcowych istotne statystycznie różnice na korzyść metylonaltreksonu skojarzonego z leczeniem standardowym względem placebo podawanego z leczeniem standardowym w zakresie:

- odsetka pacjentów osiagających wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego, ██████████ dla pierwszej dawki (odsetki te były również istotnie wyższe w kolejnych dniach terapii);
- odsetka pacjentów osiagających wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego, ██████████ dla pierwszej dawki (odsetki te były również istotnie wyższe w kolejnych dniach terapii);
- odsetka pacjentów osiagających wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego, ██████████;
- odsetka pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4 a maksymalnie 7 dawek produktu leczniczego, ██████████;
- odsetka pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania, ██████████;
- średniej liczby wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku w przypadku stosowania środków doraźnych dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2., odpowiednio ██████████;

- średnie liczby wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku w przypadku braku środków do rąnych dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2., odpowiednio [redacted];
- odsetka pacjentów z ≥ 3 wypróżnieniami bez stosowania środków do rąnych w ciągu tygodnia, [redacted];
- mediany czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki, w zależności od badania i masy ciała pacjentów od 0,8 do 6,3 godzin po stronie metylonaltreksonu oraz od 22,2 do >48 godzin po stronie placebo.

W zakresie jakości życia odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonaltreksion + leczenie standardowe w odniesieniu do samego leczenia standardowego pod względem liczby pacjentów, u których nastąpiła poprawa stanu zdrowia/perystaltyki jelit ocenianych w skali GCIC. Wyniki istotne statystycznie odnotowano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans jak i różnica ryzyka m.in. dla:

- poprawy perystaltyki jelit dla dnia 7. [redacted w przypadku oceny wykonywanej przez pacjenta oraz [redacted w przypadku oceny wykonywanej przez lekarza].
- poprawy perystaltyki jelit dla dnia 14. [redacted w przypadku oceny wykonywanej przez pacjenta].

W ramach metaanalizy w zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi niezależnymi od stopnia nasilenia dla prawie wszystkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami z grupy metylonaltreksonu oraz grupy placebo. Jedynie w zakresie bólu brzucha odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących placebo w odniesieniu do metylonaltreksonu, w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans. W ramach metaanalizy w zakresie odsetka pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Analizy post-hoc Janku 2016, która objęła dane z badań Slatkin 2009 oraz Bull 2015, wykazała, że leczenie metylonaltreksionem, a zwłaszcza odpowiedź na leczenie metylonaltreksionem, wiąże się z wydłużonym przeżyciem pacjentów, co potwierdziło testowaną hipotezę odnośnie wpływu działającego obwodowo antagonisty opioidowego receptora mi na łagodzenie postępu choroby u pacjentów z rakiem. Redukcja ryzyka zgonu dla pacjentów stosujących metylonaltreksion wynosiła w tym badaniu 37% [HR=0,63 (95% CI: 0,42; 0,95)], zaś redukcja ryzyka zgonu dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie aż 58% [HR=0,42 (95% CI: 0,26; 0,68)]. W analizie podkreślono, że włączone badania nie miały na celu wykazania różnic w przeżyciu pacjentów. Ponadto oba badania trwały tylko kilka tygodni i 58% pacjentów było cenzorowanych w momencie ostatniej obserwacji, co mogło przyczynić się do wysokiego ryzyka błędów związanego z niekompletnym zestawem danych.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie metylonaltreksonu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum. Terapia metylonaltreksionem skojarzonym z leczeniem standardowym jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii samym leczeniem standardowym. Z punktu widzenia klinicznego szczególnie istotny jest szybkość działania terapii metylonaltreksionem - w większości przypadków wypróżnienie następuje przed upływem 4 godzin od podania leku.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania metylonaltreksonu (Relistor[®]) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Relistor].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z zaparciem wywołanym opioidami w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.
Intencja (I)	Relistor [®] (metylonaltrekson)
Komparatory (C)	Naturalny przebieg choroby
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none">▪ odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 lub 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego;▪ odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin;▪ średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku;▪ odsetek pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania;▪ poprawa w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem;▪ wpływ na jakość życia.▪ w zakresie bezpieczeństwa: działania niepożądane raportowane w badaniach niezależnie od stopnia nasilenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">▪ badania randomizowane z grupą kontrolną;▪ opracowania wtórne;▪ badania oceniające efektywność praktyczną.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 03.06.2019.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z poopoioidowym zaparciem objęci leczeniem paliatywnym.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, tj. pacjenci nieobjęci leczeniem paliatywnym. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Metylonal trekson podawany podskórnie, w skojarzeniu z leczeniem standardowym w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • 8 mg (dla pacjentów ważących 38-61 kg); • 12 mg (dla pacjentów ważących 62-114 kg); • dawkowanie proporcjonalne do masy ciała (0,15 mg/kg) w przypadku pacjentów, którzy nie mieszczą się w powyższych zakresach masy ciała. 	Interwencja inna niż metylonal trekson podawany podskórnie.
Komparatory	Leczenie standardowe.	Leczenie spoza zakresu leczenia standardowego.
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków do rąnnych w ciągu 4 lub 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego; • odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków do rąnnych w ciągu 4 godzin; • średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku; • odsetek pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania; • poprawa w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem; • wpływ na jakość życia. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia. 	Brak danych do tyjących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Badania fazy open-label badań pierwotnych (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase)</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy</p>	<p>Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne)</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanym metodzie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii)</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase)</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonano mniej niż 2 badaczy</p> <p>Odpowiedzi na badania</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji</p>

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence):</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne • retrospektywne • obserwacyjne • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów) 	<p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo)</p> <p>Opisy przypadków</p> <p>Prace poglądowe</p> <p>Odpowiedzi na badania</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji</p>

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych¹. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

¹ <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza Excel 2016.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie tabelarycznej. Ponadto, o ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii metylonal treksonem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 859 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 31 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 8 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 3 RCT.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa metylonal treksonu włączono:

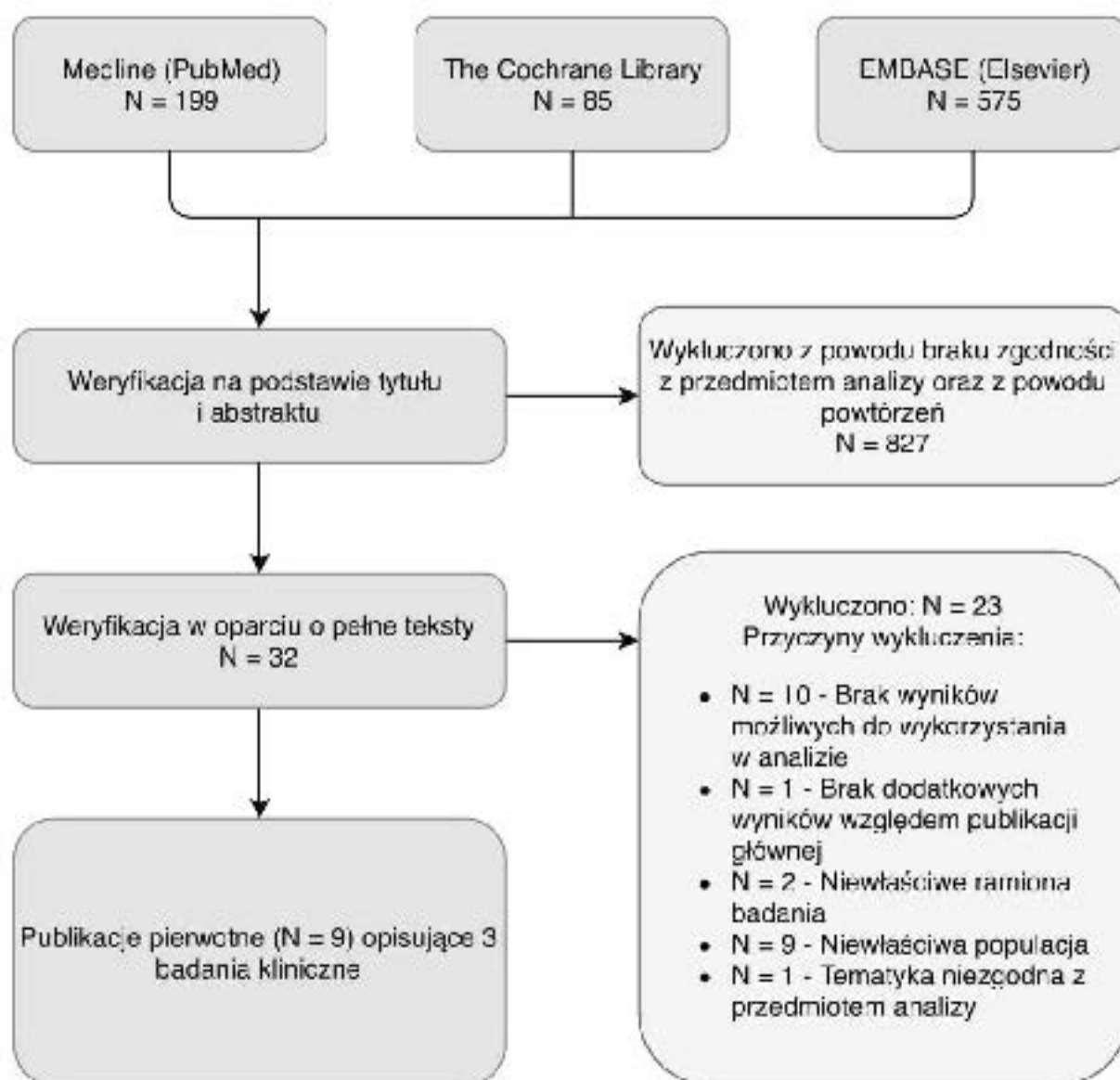
- Bull 2015 – porównanie metylonal treksonu z placebo;
- Thomas 2008 – porównanie metylonal treksonu z placebo;
- Slatkin 2009 – porównanie metylonal treksonu z placebo.

A także wyniki z otwartych faz zidentyfikowanych badań pierwotnych mających na celu umożliwienie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <http://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 859 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 2 prace pełnotekstowe, które opisywały 2 badania retrospektywne dotyczące zastosowania metylonal treksonu w analizowanej populacji.

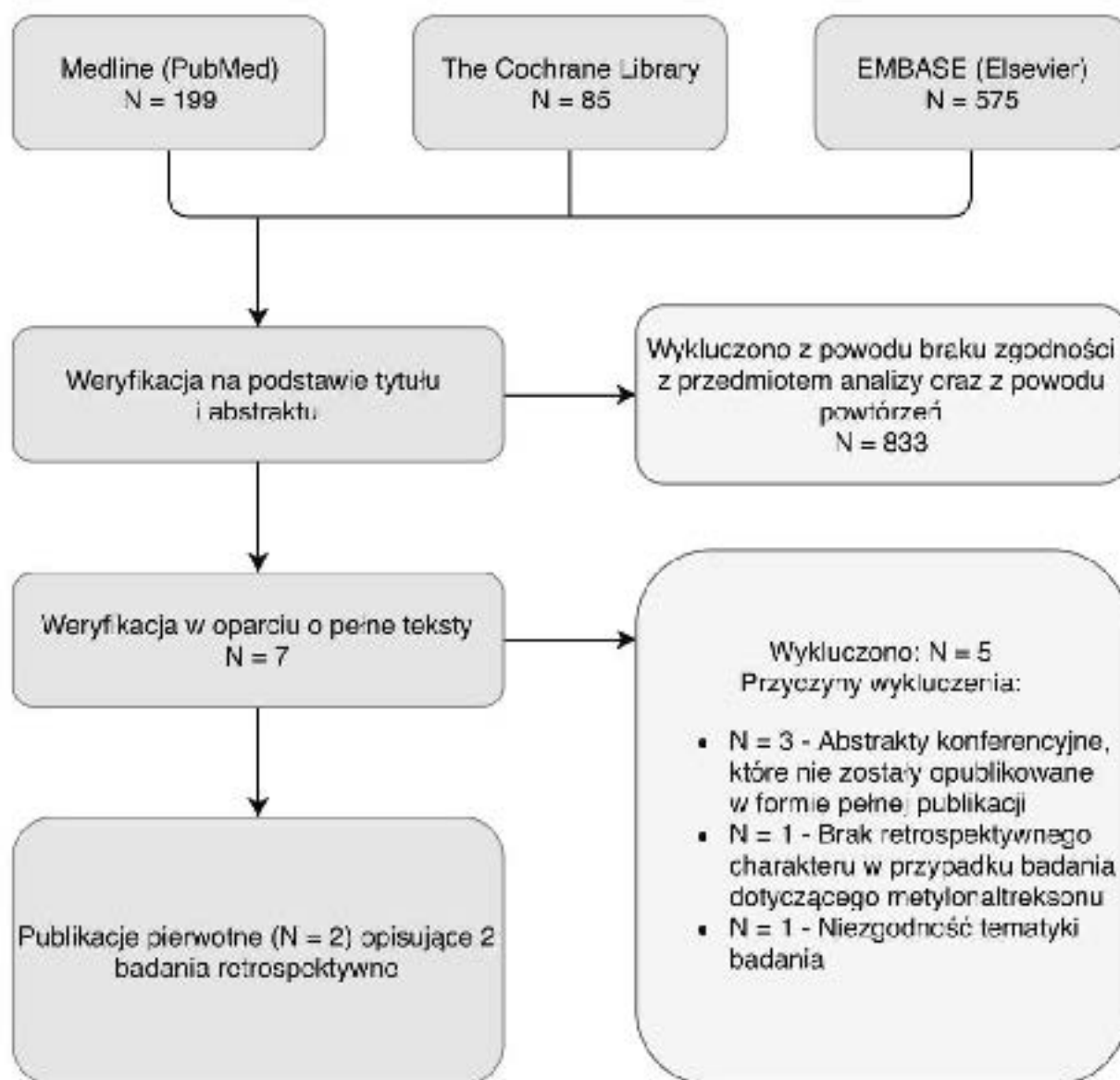
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej metylonal treksonu włączono dwa badania retrospektywne:

- Merchan 2017;
- Sawh 2012.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwania baz danych 859 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 26 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 2 prace pełnotekstowe, które dotyczyły zastosowania metylonaltreksonu w analizowanej populacji.

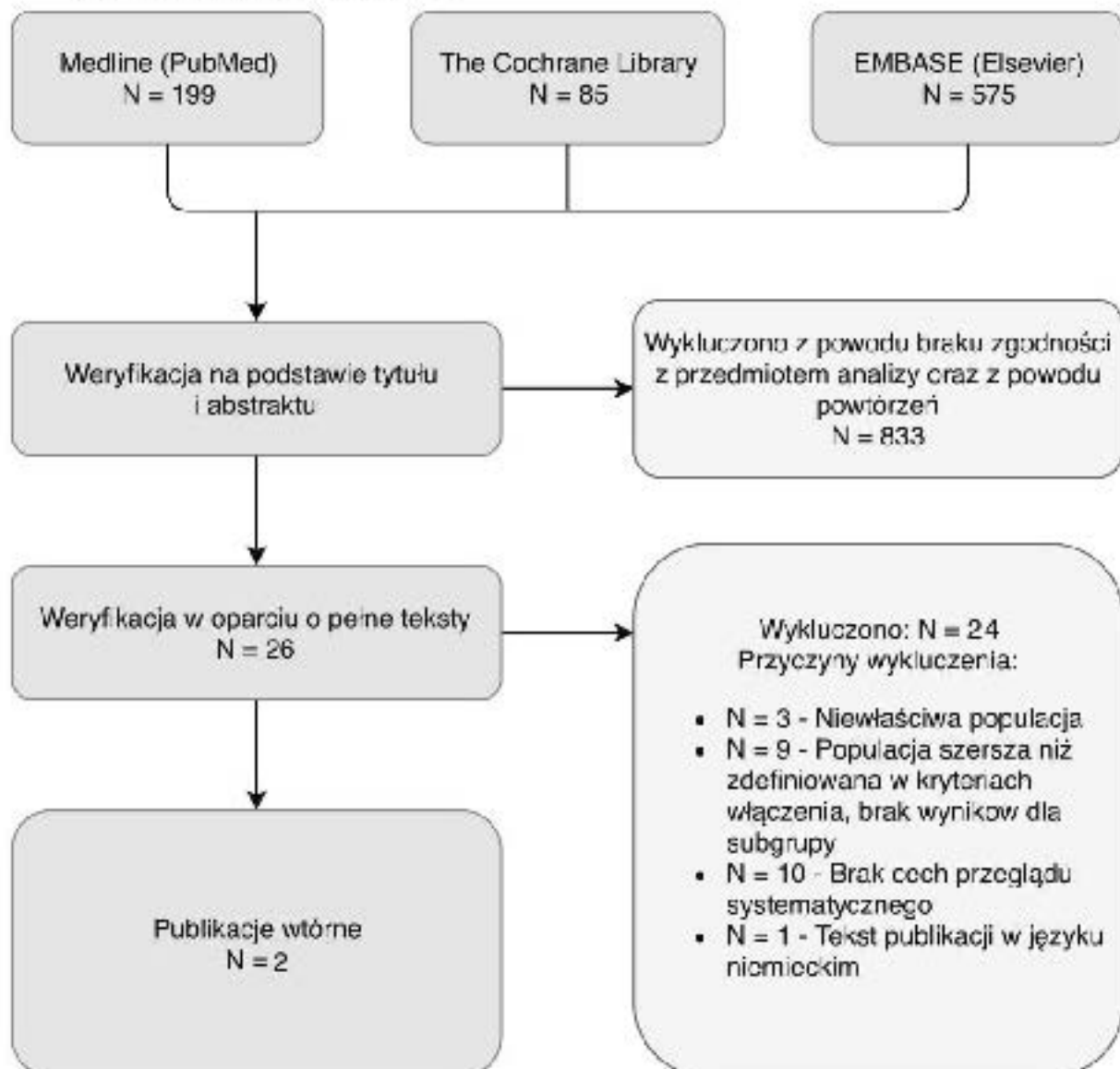
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Candy 2018;
- Siemens 2016.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo metylonu treksonu w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

Baz danych	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Gardly 2018	Przegląd finansowany przez Marie Curie Care, Wielka Brytania.	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa antagonistów receptorów opioidowych typu μ w leczeniu popopoidowych zażarciach czynności jelit u osób dorosłych na nie i osób otrzymujących opiekę paliatywną.</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, CINAHL, Web of Science, rejestry badań klinicznych strony regulacyjne</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 0 kwiecień 2017 r.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z rakiem lub objęci opieką paliatywną, przyjmujący opioidy, z zażarciem czynności jelit, które nie ustąpiło po przyjęciu środków przeciwydzielających i/lub przeciwozłonowych antagonistów receptorów opioidowych typu μ.</p> <p>Intencjonalna Antagoniści receptorów opioidowych typu μ u pacjentów z chorobą nowotworową – na lemedani i na loksone podawane doustnie w skojarzeniu z leżeniem opioidowym (przeciwbólowym), u pacjentów objętych leżeniem paliatywnym – metylon treksone podawane rywnie wstrzyknięciu).</p> <p>Metodyka: Do przeglądu włączono tylko randomizowane badania kontrolne (RCT), w których oceniano antagonistów receptorów opioidowych typu μ. W grupie porównawczej (kontrolnej) może być stosowana placebo (tabletki bez substancji czynnej), zwykłe leżenie lub inna terapia. Dane z badania występującej jakości i podobieństwie połączone w metaanalizę w celu wyznaczenia efektu zbieżnego. Zastosowano model stałego efektu („fixed-effect”). W przypadku braku statystycznej heterogeniczności użyto model efektów losowych („random-effect”). W ramach metaanalizy dokonano porównania metylonu treksonu z placebo oraz oksykodone + na loksone z oksykodone m.</p>	<p>Włączone badania: Ahmedzai 2012, Bull 2015, Dupiron 2017, Katakami 2017, Fortenoy 2008, Slatkin 2009, Sykes 1996, Thomas 2008</p> <p>Wyniki: Głównym punktem końcowym była skuteczność (odpowiedź na leżenie w zakresie wypróżnień) oraz bezpieczeństwo.</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź w ciągu pierwszych 24 godzin między dniem 1. i 14. po pierwszej dawce (odpowiedź mogła być mierzona przy użyciu walidowanej skali, takiej jak 3-elementowy indeks funkcji jelit (EFI) dotyczący jakości defekacji lub odzucia niepełnego opróżnienia jelit); • Wpływ na niezję (wpływ mógł być zmierzony poprzez zażarcie bowo nie na środki przeciwbólowe, objawy odstawienia opioidów i intensywność bólu). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powężne zdarzenia niepożądane; • rodzaj i rodzaj zdarzeń niepożądanych. <p>Metylon treksone w porównaniu z placebo wywołał więcej wypróżnień w ciągu 24 godzin [RR = 2,77 (95% CI: 1,91; 4,04)] oraz w ciągu dwóch tygodni [RR = 9,98 (95% CI: 4,96; 20,09)]. Dziesięć pacjentów, którzy w ciągu 24 godzin od pierwszej dawki uzyskali wypróżnienie bez stosowania środków dożniowych wyniosła 59,1% w grupie metylonu treksone rui</p>

				<p>19,1% w grupie placebo. Nie wykazało wpływu na stopień uśmierzania bólu.</p> <p>Metylona trelson nie zwiększył prawdopodobieństwa wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego [RR = 0,59 (95% CI: 0,38; 0,93)]. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odsetku uczestników doświadczających zdarzenia niepożądanego [(RR = 1,17 (95% CI: 0,94; 1,45))].</p> <p>Metylona trelson zwiększył prawdopodobieństwo występowania bólu brzucha i wzdęć.</p> <p>Wnioski</p> <p>Wyniki przeglądu wskazują, że metylona trelson wpływa na poprawę czynności jelit u osób otrzymujących leczenie paliatywne i nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki tego przeglądu należy interpretować ostrożnie, gdyż nie uzyskano ich na podstawie dowodów wysokiej jakości.</p>
Styczeń 2016	Bazki informacji dotyczącej finansowania przeglądu.	<p>Cel</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa metylona trelsonu w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u dorosłych pacjentów.</p> <p>Przeszukałem bazy MEDLINE (poprzez Ovid), MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations (poprzez Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed and EMBASE (poprzez DIALOG)</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem 0 kwiecień 2014 r. (wszystkie bazy); dodatkowo przeszukałem bazy PubMed z okresu od stycznia 2014 r. do 21 grudnia 2015 r.</p>	<p>Populacja</p> <p>Dorośli pacjenci z zaparciami wywołanymi opioidami.</p> <p>Intervencja</p> <p>Metylona trelson</p> <p>Metodyka</p> <p>Do przeglądu włączono randomizowane badania kontrolne (RCT) I i II fazy oraz randomizowane badania o jasno określonym okresie leczenia dotyczące czasu dawkowania, w których oceniano metylona trelson stosowany w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami. W grupie porównawczej (kontrolnej) może być stosowane placebo, inna terapia opojowa lub ten sam lek w innej dawce. W przypadku publikacji pochodzących z dodatkowego przeszukania PubMed uwzględniono również streszczenia i plakaty z materiałów konferencyjnych przypiętych przez nie kryteriów włączenia. Przeprowadzono metaanalizę danych.</p> <p>Współczynniki ryzyka (RR) i 95% przedziały ufności (CI) obliczono za pomocą metody Mantel-Haenszela oraz modelu stałego efektu („fixed-effect”). Do przeprowadzenia dyfuzji danych metaanalizy użyto programu RevMan 5.3.</p>	<p>Włączone badania</p> <p>Bull 2015, Arisizian 2012, Rauck 2012, Mahra 2011, Slatkin 2009, Fortenoy 2008, Thomas 2008</p> <p>Wyniki</p> <p>(wyniki odnoszące się do populacji zdefiniowanej przez kryteria włączenia do niniejszej analizy dotyczą jedynie punktu końcowego ocenianego występowania bólu brzucha)</p> <p>Wyniki podzielono na trzy typy wyników: o białkowy miarę wyniku (np. czas do wypróżnienia), wyniki zgłaszane przez pacjenta (np. wysięk) i globalne miary obojętne (np. dolegliwość za parcie).</p>

				<p>Metaanaliza wykazała, że wśród pacjentów stosujących metylornitrekson osiągniętych było więcej wypróżnień w ciągu 4 godzin po pierwszej dawce niż wśród pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki przeglądu wskazują, że pacjenci stosujący MHTX osiągnęli wyższą częstotliwość wypróżnień i potrzebowali mniej czasu na przeczyszczenie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Ponadto pacjenci otrzymujący metylornitrekson mieli tendencję do uzyskiwania lepszych wyników w wynikach zgłaszanych przez pacjentówi globalnych miar obciążenia.</p> <p>Metaanaliza bez placebo wykazała, że pacjenci stosujący MHTX częściej doświadczają bólu brzucha niż pacjenci stosujący placebo.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej analizy dla subgroupi (pacjentów z chorobami nowotworowymi) w zakresie występowania bólu brzucha wskazują na częstsze występowanie bólu w grupie metylornitreksonu niż placebo [RR = 2,39 (95% CI: 1,07; 5,34)].</p> <p>Zbliżone wyniki osiągnięto w grupie pacjentów z nie nowotworowymi chorobami [RR = 2,35 (95% CI: 0,75; 7,36)].</p> <p>Występowanie bólu brzucha w grupie metylornitreksonu względem pacjentów przyjmujących placebo jest stałe dla subgroupi obejmującej pacjentów nowotworowych oraz nie nowotworowych.</p> <p>Wnioski</p> <p>Metylornitrekson badany w populacji chorych z poopoiadowym zaparciem (bez wyszczególnienia subgroupi chorych leczonych paliatywnie) wykazał wpływ na wzrost częstotliwości wypróżnień oraz na fakt, że pacjenci potrzebowali mniej czasu na wypróżnienie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Wyniki przeprowadzonej analizy dla subgroupi (pacjentów z chorobami nowotworowymi) w zakresie występowania bólu brzucha wskazują na częstsze występowanie bólu w grupie metylornitreksonu niż placebo.</p>
--	--	--	--	---

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 3 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Akronim badania Thomas 2008 Źródło finansowania Progeria Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie III fazy: Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepienie, kontrolowane placebo Interwencja Metylonaftrekson podawany podskórnym w dawkach: 0,15 mg/kg m.a. lub 0,30 mg/kg m.a. w przypadku zwiększenia dawki w 2. tygodniu analizy Komparator Placebo podawane podskórnym Czas obserwacji 2 tygodnie fazy podwójnie zaslepienia następnie przedłużenie badania o 3- miesięczną fazę niezaslepienia Hipoteza Superiority - badanie zapropozowane tak, by wykazać wyższą metylonaftreksonu względem placebo w zakresie wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych</p>	<p>Źródło finansowania Wiek: 18 lat; Zaawansowana choroba, zdefiniowana jako choroba terminalna; Oczekiwana długość życia > 1 miesiąca; Przyjmowanie opioidów przez co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką metylonaftreksonu; Stabilny schemat dawkowania opiodów/środków przeciwwymiotnych przez co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem badania; Zaparcie wywołane opiodami (<3 wypróżnienia w ostatnim tygodniu i brak wypróżnienia w ciągu ostatnich 24 godzin lub 48 godzin); Negatywny wynik testu ciężarowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. Źródło finansowania Zaparcie, którego główną pryczyną nie jest przyjmowanie opioidów; Mechanizm niedrożności przewodu pokarmowego; Cewnik otrzewnowy; Aktywna klinicznie choroba uchyłkowa; Zakrzepica żył; Ostre chirurgiczne choroby jamy brzusznej; Stomia kolowa; Ciężka i/lub kamienie piersi; Ważniejsze leczenie metylonaftreksone; Udział w innych badaniach klinicznych w ciągu 30 dni przed badaniem przebiegowym do badania. Liczba pacjentów N = 133 (ITT) Interwencja: n = 62 Komparator: n = 71</p>	<p>Rewerso rządowy 0-dzietki pacjenci bez wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego; 0-dzietki pacjenci bez wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2. lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego; Pozostałe 0-dzietki pacjenci bez wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii (dni dni: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13); 0-dzietki pacjenci z 3 wypróżnieniami bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia</p>
<p>Akronim badania Eull 2015 Źródło finansowania Seelix Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie III/IV fazy: Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepienie, kontrolowane placebo Interwencja Metylonaftrekson (N = 116) podawany podskórnym w dawkach: 8 mg lub 12 mg Komparator Placebo podawane (N = 114) podskórnym Czas obserwacji</p>	<p>Źródło finansowania Wiek: 18 lat; Zaawansowana choroba, zdefiniowana jako choroba terminalna; Oczekiwana długość życia > 1 miesiąca; Zaparcie wywołane opiodami (<3 wypróżnienia w ostatnim tygodniu i brak wypróżnienia w ciągu ostatnich 24 godzin lub 48 godzin);</p>	<p>Rewerso rządowy 0-dzietki pacjenci bez wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin po 2. lub więcej podaniach spośród 4 pierwszych dawek (tj. w ciągu pierwszego tygodnia leczenia); Pozostałe</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>2 tygodnie fazy podwójnie zaślepionej a następnie przedłużenie badania o 10-miesięczną fazę niezślepioną</p> <p>Hipoteza Superiority - badanie za projektowa no tak, by wykazać wyższość metylonu trelsonu względem placebo w zakresie wypróbnienia bez stosowania środków doraźnych</p>	<p>Regularne przyjmowanie opioidów przez co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką metylonu trelsonu;</p> <p>Przyjmowanie środków przeciwbólowych.</p> <p>Wyłączenie ryzyka lub podejrzewania alergii na metylon trelson lub inne podobne związki (np. na trelson lub nalokson);</p> <p>Wskazania nieopiodowe: przewlekła niewydolność serca, niewydolność nerek, choroby wątroby, choroby układu oddechowego, choroby układu krążenia, choroby układu pokarmowego lub klinicznie znacząca aktywna choroba uchyłkowa;</p> <p>Zakaz spożycia alkoholu;</p> <p>Zakaz palenia tytoniu;</p> <p>0 pensja jełta 10 dni przed pierwszą dawką metylonu trelsonu;</p> <p>Stwierdzenie ciąży;</p> <p>Masa ciała <33 kg.</p> <p>Liczba pacjentów N = 130 (ITT)</p> <p>Interwencja: n = 116 Komparator: n = 114</p>	<p>0dsetek porażek wypróbnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego;</p> <p>0dsetek porażek wypróbnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania do najmiej 4. a maksymalnie 7. dawki produktu leczniczego;</p> <p>Średnia liczba wypróbnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2.;</p> <p>Średnia liczba wypróbnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2.;</p> <p>0dsetek porażek stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania.</p>
<p>Akronim badania Slatkin 2009 Źródło finansowania Frogeria Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie III fazy: Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo</p> <p>Interwencja Metylona trelson (N = 102) podawany podskórnie w dawkach: 0,15 mg/kg m.o. (N = 47) lub 0,30 mg/kg m.o. (N = 55)</p> <p>Komparator Placebo (N = 52) podawane podskórnie</p> <p>Czas obserwacji Faza podwójnie zaślepiona obejmująca podanie jednej dawki, a następnie przedłużenie badania (28-dniowa faza niezślepiona)</p> <p>Hipoteza Superiority - badanie za projektowa no tak, by wykazać wyższość metylonu trelsonu względem placebo w zakresie wypróbnienia bez stosowania środków doraźnych</p>	<p>Wyłączenie: Wiek < 18 lat; Zaawansowana choroba, zdefiniowana jako choroba terminalna; Oczekiwana długość życia: 1-6 miesięcy;</p> <p>Zaparcie wywołane opioidami;</p> <p>Stabilny schemat dawkowania opioidówi środków przeciwbólowych przez co najmniej 3 dni przed randomizacją;</p> <p>Stabilny, ustabilizowany schemat leczenia przeciwbólowego przez 3 dni przed leżeniem;</p> <p>Brak wypróbnienia w ciągu 48 godzin przed pierwszym podaniem leku;</p> <p>Stabilne parametry życiowe;</p> <p>Negatywny wynik testu ciążyowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz stosowanie skutecznej metody kontroli plodności.</p> <p>Wyłączenie: Ważniejsze leżenie metylon trelsonem, na trelsonem lub naloksonem;</p>	<p>Rewerso rządowy</p> <p>0dsetek porażek wypróbnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego;</p> <p>Rozstrzeżenie</p> <p>0dsetek porażek wypróbnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego;</p> <p>0ocena wskaźnika Clinical Global Impression of Change (CGIC);</p> <p>Poprawa w zakresie doległi wości z więznych z zaparcie (definiowane jako zmiana o co najmniej jedną kategorię w kierunku kategorii „brak doległi wości”).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Udział w innych badaniach dotyczących badanych produktów w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym do badania;</p> <p>Zapalenie, którego główną przyczyną nie jest przyjmowanie opioidów;</p> <p>Jakikolwiek proces chorobowy sugerujący niedrożność przewodu pokarmowego;</p> <p>Cewnik otrzewnowy;</p> <p>Chemioterapia;</p> <p>Dializoterapia;</p> <p>Aktywna klinicznie choroba uchyłkowa;</p> <p>Zakrzepnięcie naczyń;</p> <p>Ostre chirurgiczne choroby jamy brzusznej;</p> <p>Stomia kolowa;</p> <p>Gięździ lub kamienie piersią;</p> <p>Liczba pacjentów N = 154 (ITT) Interwencja: n = 102 Komparator: n = 52</p>	

3.4 Badania efektywności praktycznej zidentyfikowane w trakcie przeglądu

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 badania retrospektywne, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 2 i które włączono do przeglądu badań efektywności praktycznej. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy. Analizę wyników efektywności praktycznej opisano w rozdziale 7.

Tab. 7. Charakterystyka badań skuteczności praktycznej włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Merafin 2017	Badanie retrospektywne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	100	48 h	Pacjenci przyjęci na oddział intensywnej opieki medycznej, u których występowało zapalenie wywołane opioidami	Doustnie podawany nalokson (N = 52); Podskórnie podawany metylornalokson (N = 52)
Sawh 2012	Badanie retrospektywne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	15	24 h	Pacjenci przyjęci na oddział intensywnej opieki medycznej, u których występowało zapalenie wywołane opioidami	Opieka standardowa (N = 8); Podskórnie podawany metylornalokson (N = 7)

3.5 Ocena jakości informacji

3.5.1 Badania pierwotne

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji;
- błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania);
- błąd detekcji;
- błąd utraty;
- błąd raportowania.

Przedstawiono także ogólną ocenę popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

Badania Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015 cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego, głównie ze względu na nieznanne ryzyko związane z selektywnym raportowaniem oraz zaślepieniem oceny efektów. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ocenę ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Błąd selekcji (ang. *selection bias*)

Wszystkie badania włączone do analizy opisano jako randomizowane:

- W badaniu Thomas 2008 pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia za pomocą systemu randomizacji wygenerowanego przez komputer;
- W badaniu Slatkin 2009 pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do jednej z trzech grup leczenia za pomocą systemu randomizacji wygenerowanego przez komputer. Randomizacja została przeprowadzona przez zewnętrznego statystyka;
- W badaniu Bull 2015 pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia.

Opis procesu poprawnego ukrycia kodu randomizacji przedstawiono w badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009. W badaniu Bull 2015 nie opisano metody ukrycia kodu randomizacji.

Błąd wykonania (ang. *performance bias*)

Wszystkie włączone do analizy badania cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem badaczy i pacjentów. Wszystkie badania włączone do niniejszej analizy były badaniami podwójnie zaślepienymi.

Błąd detekcji (ang. *detection bias*)

Wszystkie badania włączone do analizy cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny efektów, jednak ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych nie powinno mieć to wpływu na wiarygodność raportowanych wyników.

Błąd selekcji (ang. *attrition bias*)

W badaniach Slatkin 2009 oraz Bull 2015 analizę wyników przeprowadzono we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) (zarówno analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie wszystkich randomizowanych pacjentów lub w grupie, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę badanego leku). W badaniu Thomas 2008 jeden pacjent otrzymał metylonaltrekson w sposób niezaślepiony i został wykluczony z analizy ITT skuteczności leczenia. Pacjent ten został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa. We wszystkich badaniach odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania były zbilansowane pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletnych danych określono jako niskie dla wymienionych badań.

Błąd raportowania (ang. *reporting bias*)

We wszystkich badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem określono jako nieznane.

3.5.2 Opracowania wtórne

Opracowania wtórne Candy 2018 i Siemens 2016 oceniono w skali AMSTAR. Opracowanie Candy 2018 (przeгляд Cochrane), oceniano jako opracowanie wysokiej jakości, powyższe opracowanie otrzymało punkt w przypadku każdej z analizowanych domen. Natomiast opracowanie Siemens 2016, oceniono jako niskiej jakości. W przypadku powyższego opracowania, dla 3 z 7 krytycznych domen, konieczne było odjęcie punktów. Odjęcie punktu konieczne było w przypadku domeny dotyczącej kompleksowej strategii wyszukiwania literatury, autorzy przejrzyli jedynie bazę PubMed, przy czym należy podkreślić, że Siemens 2016 stanowi aktualizację przeglądu Siemens 2015, w przypadku którego autorzy wykonali kompleksowy przegląd (przejrzyli kilka baz danych oraz referencje odnalezionych opracowań). Punktu nie przyznano również w przypadku domeny dotyczącej zestawienia badań, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu oraz domeny dotyczącej oceny błędu publikacji.

Szczegółowe oceny poszczególnych domen zawarto w Aneksie 13.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniach, na których oparto analizę są odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego oraz odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego. Punkty końcowe uwzględnione w niniejszej analizie pokrywają się z efektami zdrowotnymi, które są istotne w przypadku zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie i odzwierciedlają klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

Podczas przeglądu systematycznego zidentyfikowano trzy badania RCT. We wszystkich włączonych do analizy badaniach ocenianą interwencją stanowił metylonaltrekson stosowany w skojarzeniu ze standardowymi środkami przeczyszczającymi (leczenie standardowe). W przypadku ramienia komparatora uwzględniono placebo również stosowane w skojarzeniu z leczeniem standardowym. W badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 analizowano dawkę 0,15 mg/kg masy ciała, natomiast w badaniu Bull 2015 uwzględniono stałe dawki metylonaltreksonu tj. 8 lub 12 mg, podawane w zależności od masy ciała pacjentów, czyli dawki zgodne z zapisami ChPL. W badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 stosowano dawki nie do końca zgodne z zapisami ChPL, tj. jak wspomniano powyżej wszystkim pacjentom niezależnie od masy ciała podawano dawkę 0,15 mg/kg, a powyższą dawkę powinni otrzymywać jedynie pacjenci z masą ciała <38 kg lub >114 kg. Przy czym po uwzględnieniu średniej masy ciała pacjentów włączonych do badań Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 tj. odpowiednio 68,5 kg [Lipman 2011] (ramię metylonaltreksonu) oraz 70,4 kg (ramię metylonaltreksonu 0,15 mg/kg), średnie dawki metylonaltreksonu wyniosły 10,3 mg w badaniu Thomas 2008 oraz 10,6 mg w badaniu Slatkin 2009, zatem mieściły się w zakresie dawek rekomendowanych przez ChPL tj. 8 lub 12 mg i zapewne część pacjentów z obu powyżej wymienionych badań otrzymywała prawidłowe dawki, w związku z czym powyższe badania uwzględniono jako źródło danych w analizie klinicznej. Ponadto oba badania tj. Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 stanowiły również główne źródła danych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa badania dotyczące efektywności praktycznej metylonaltreksonu w populacji pacjentów przyjętych na oddział intensywnej opieki medycznej, u których występowało zaparcie wywołane opioidami. Oba z włączonych badań (Mechan 2017 oraz Sawh 2012) były badaniami retrospektywnym dotyczącym leczenia zaparcia wywołanego opioidami.

Do analizy włączono dwa opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo metylonaltreksonu w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia.

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną. Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako umiarkowanie wysoką.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia metylonaltreksonu + leczenia standardowego względem samego leczenia standardowego. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

W analizie uwzględniono trzy badania pierwotne:

- Thomas 2008;
- Slatkin 2009;
- Bull 2015.

Populacja pacjentów uwzględnionych w wyżej wymienionych badaniach odpowiadała wnioskowanemu wskazaniu tj. do wszystkich powyżej wymienionych badań włączano leczonych paliatywnie dorosłych pacjentów (pacjenci z zaawansowanymi chorobami i krótką oczekiwaną długością życia), u których wystąpiły zaparcia poopiodowe. Dodatkowe kryteria włączenia do zidentyfikowanych badań pierwotnych stanowiły: niewystarczająca odpowiedź na dotychczas stosowane środki przeczyszczające (wszyscy pacjenci przed włączeniem do poszczególnych badań stosowali środki przeczyszczające i mimo stosowanych leków mieli problem z zaparciem) oraz niestosowanie innego antagonisty opioidowego (jako kryterium wyłączenia do analizowanych badań podano stosowanie innych antagonistów opioidowych w przypadku badania Bull 2015, wcześniejsze leczenie naltreksonem lub naloksonem w przypadku badania Slatkin 2009 oraz udział w innych badaniach klinicznych dotyczących badanych produktów innych niż metylonaltrekson w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym w przypadku badania Thomas 2008).

We wszystkich powyżej wymienionych badaniach ocenianą interwencją stanowił metylonaltrekson stosowany w skojarzeniu ze standardowymi środkami przeczyszczającymi (leczenie standardowe). W przypadku ramienia komparatora uwzględniono placebo również stosowane w skojarzeniu z leczeniem standardowym.

W przypadku badania Thomas 2008, uwzględniono wyniki pochodzące z dwutygodniowej, podwójnie zaślepionej fazy badania – w badaniu analizowano siedem dawek metylonaltreksonu. Podobnie w przypadku badania Bull 2015, horyzont podwójnie zaślepionej fazy wyniósł 14 dni. Jedynie w przypadku badania Slatkin 2009, w przypadku fazy podwójnie zaślepionej, analizowano pojedyncze podanie metylonaltreksonu (w Slatkin 2009 nie sprecyzowano dokładnie ile trwała faza podwójnie zaślepiona). W toku przeszukiwania baz nie zidentyfikowano żadnego badania z dłuższym horyzontem analizy, spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wszystkie powyżej wymienione badania posiadały otwarte kontynuacje badania (wyniki z faz otwartych analizowanych badań omówiono w rozdziałach dotyczących poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa).

W badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 analizowano dawkę 0,15 mg/kg masy ciała, natomiast w badaniu Bull 2015 uwzględniono stałe dawki metylonaltreksonu tj. 8 lub 12 mg, podawane w zależności od masy ciała pacjentów. W przypadku uwzględnienia średniej masy ciała pacjentów włączonych do badań Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 tj. odpowiednio 68,5 kg [Lipman 2011] (ramię metylonaltreksonu) oraz 70,4 kg (ramię metylonaltreksonu 0,15

mg/kg), średnie dawki metylonaltryksonu wyniosły 10,3 mg w badaniu Thomas 2008 oraz 10,6 mg w badaniu Slatkin 2009, zatem mieściły się w zakresie dawek rekomendowanych przez ChPL tj. 8 lub 12 mg i zapewne część pacjentów z obu powyżej wymienionych badań otrzymywała dawki zgodnie z zapisami ChPL, w związku z czym powyższe badania uwzględniono jako źródło danych. Ponadto oba badania tj. Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 stanowiły również główne źródła danych w zidentyfikowanych przeglądach system atycznych.

Dodatkowo w badaniu Thomas 2008, w dniu 9., 11. oraz 13., 32% pacjentów miało zwiększoną dawkę metylonaltryksonu do 0,30 mg/kg. Natomiast w badaniu Slatkin 2009 analizowano oddzielnie grupę pacjentów stosujących dawkę 0,15 mg/kg oraz 0,30 mg/kg. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, w analizie uwzględniono jedynie dane dla dawki 0,15 mg/kg (dawka zgodna z zapisami ChPL). Jak wspomniano powyżej, w badaniu Thomas 2008 analizowano łącznie pacjentów stosujących dawkę 0,15 mg/kg oraz 0,30 mg/kg, przy czym dawkę 0,30 stosowano jedynie w przypadku trzech ostatnich podań oraz przyjmowało ją zdecydowanie mniej pacjentów, co nie powinno wpłynąć negatywnie na wyniki badania.

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych [RFL (ang. rescue-free laxation)/RFMB (ang. rescue-free bowel movement)] w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego;
- odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych [RFL (ang. rescue-free laxation)/RFMB (ang. rescue-free bowel movement)] w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego;
- odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego;
- odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii (dla dni: 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13);
- odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii (dla dni: 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13);
- odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4. a maksymalnie 7. dawki produktu leczniczego;
- średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2.;
- średnia liczba wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2.;
- odsetek pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania;
- odsetek pacjentów z ≥ 3 wypróżnieniami bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia;

- mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki;
- jakość życia.

4.1.1 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego

W zakresie odsetka pacjentów osiagających wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonałtrekson w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 8 oraz na Rys. 4, Rys. 5.

Tab. 8. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego.

Bazis	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metylonaltreksom vs placebo							
Bull 2015	81/116 (70%)	20/114 (18%)					
Thomas 2008	30/62 (48%)	11/71 (16%)					
Slatkin 2009	29/47 (62%)	7/52 (13%)					
Metaanaliza (fixed effect dla OR i random effect dla RD)							

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint)

Rys. 4. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla RD.



Rys. 5. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla OR.



4.1.2 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego

W zakresie odsetka pacjentów osiagających wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonałtrekson w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 9 oraz na Rys. 6, Rys. 7.

Tab. 9. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego.

Bazis	Intervencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metylonałtrekson vs placebo							
Bull 2015	56/116 (55%)	61/114 (54%)					
Sletkin 2009	32/47 (68%)	14/52 (27%)					
Thomas 2008*	39/62 (63%)	23/71 (32%)					
Metaanaliza (fixed effect)							

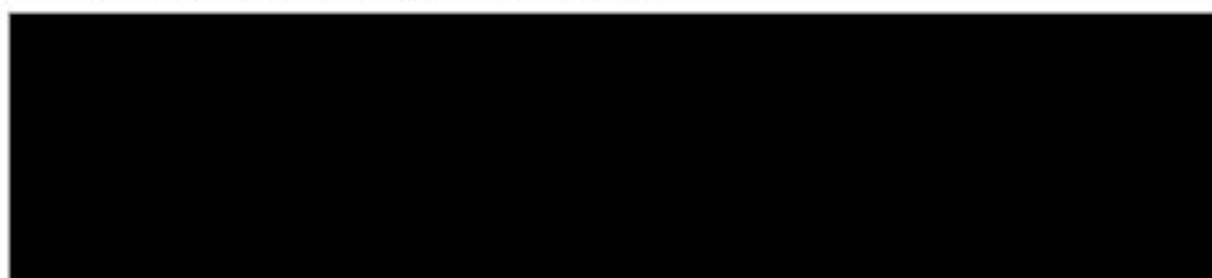
OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint);

*Dane pochodzą ze zidentyfikowanej analizy ekonomicznej [Eastraw 2010]

Rys. 6. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla RD.



Rys. 7. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla OR.



4.1.3 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego

W zakresie odsetka pacjentów osiągających wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonaltekson w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 10 oraz na Rys. 8, Rys. 9.

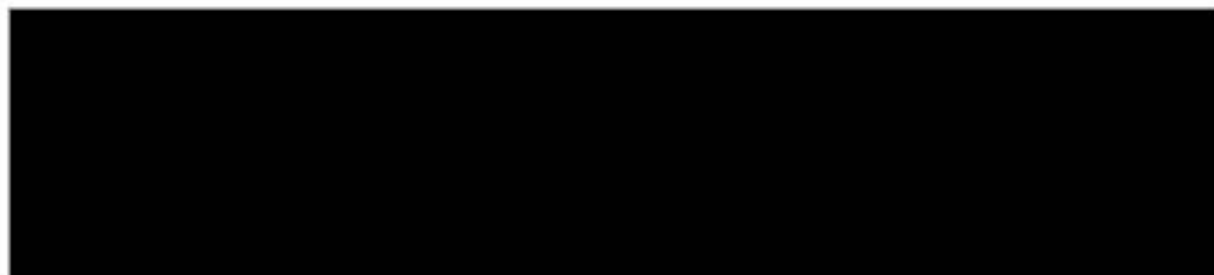
Tab. 10. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego.

Bibliografia	Intervencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metylonaltekson vs placebo							
Bull 2015	73/116 (63%)	11/114 (10%)					
Thomas 2008	32/62 (52%)	6/71 (9%)					

Bada nie	Intervenacja n/H (%)	Komparator n/H (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metaanaliza (fixed effect)							

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint);

Rys. 8. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla RD.



Rys. 9. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla OR.



4.1.4 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii

W zakresie odsetka pacjentów osiagających wypóżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania kaźdej z kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii odnotowano istotną statystycznie rznicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonal trekson w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyraźonych jako iloraz szans (OR) jak i rznicza ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metylonaltrkson vs placebo – pierwsza dawka produktu leczniczego (dzień 1.)							
Bull 2015	81/116 (70%)	20/114 (18%)					
Thomas 2008	30/62 (62%)	11/71 (13%)					
Slatkin 2009	29/47 (48%)	7/52 (13%)					
Metaanaliza (fixed effect dla OR i random effect dla RD)							
Metylonaltrkson vs placebo – druga dawka produktu leczniczego (dzień 3.)							
Thomas 2008	26/57 (46%)	6/65 (9%)					
Metylonaltrkson vs placebo – trzecia dawka produktu leczniczego (dzień 5.)							
Thomas 2008	27/58 (47%)	8/63 (13%)					
Metylonaltrkson vs placebo – czwarta dawka produktu leczniczego (dzień 7.)							
Thomas 2008	21/56 (38%)	4/59 (7%)					
Metylonaltrkson vs placebo – piąta dawka produktu leczniczego (dzień 9.)							
Thomas 2008	23/56 (41%)	8/53 (14%)					
Metylonaltrkson vs placebo – szósta dawka produktu leczniczego (dzień 11.)							
Thomas 2008	19/51 (37%)	5/52 (10%)					
Metylonaltrkson vs placebo – siódma dawka produktu leczniczego (dzień 13.)							
Thomas 2008	18/47 (38%)	4/51 (8%)					

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint);

4.1.5 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii

W zakresie odsetka pacjentów osiagających wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonaltrkson w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD) dla wszystkich dawek poza piątą dawką produktu leczniczego. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 12. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii.

Badanie	Intervenacja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nieważna dawka produktu leczniczego (dzień 1.)							
Bull 2015	98/116 (85%)	61/114 (54%)					
Slatkin 2009	32/47 (68%)	14/52 (27%)					
Thomas 2008*	39/62 (63%)	23/71 (32%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Metylonaltekson vs placebo – druga dawka produktu leczniczego (dzień 3.)							
Thomas 2008*	35/57 (61%)	20/65 (31%)					
Metylonaltekson vs placebo – trzecia dawka produktu leczniczego (dzień 5.)							
Thomas 2008*	36/58 (62%)	18/63 (29%)					
Metylonaltekson vs placebo – czwarta dawka produktu leczniczego (dzień 7.)							
Thomas 2008*	35/56 (63%)	18/59 (31%)					
Metylonaltekson vs placebo – piąta dawka produktu leczniczego (dzień 9.)							
Thomas 2008*	31/56 (55%)	22/58 (38%)					
Metylonaltekson vs placebo – szósta dawka produktu leczniczego (dzień 11.)							
Thomas 2008*	30/51 (59%)	19/52 (37%)					
Metylonaltekson vs placebo – siódma dawka produktu leczniczego (dzień 13.)							
Thomas 2008*	31/47 (66%)	20/51 (39%)					

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint);

*Dane pochodzą ze zidentyfikowanej analizy ekonomicznej [Emslaw 2010]

4.1.6 Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4. a maksymalnie 7. dawki produktu leczniczego

W zakresie odsetka pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4. a maksymalnie 7. dawki produktu leczniczego odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylnaltekson w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4. a maksymalnie 7. dawki produktu leczniczego.

Bada nie	Interwencja n/H (%)	Komparator n/H (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metylonaltrekson vs placebo							
Bull 2015	55/90 (62%)	4/52 (8%)					

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint);

4.1.7 Średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2

W zakresie średniej liczby wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla zarówno dla tygodnia 1. jak i tygodnia 2. odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonaltrękson w odniesieniu do placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2.

Bada nie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Metylonaltrekson vs placebo – tydzień 1.								
Bull 2015	116*	4,90	3,57	114*	3,00	3,81		
Metylonaltrekson vs placebo – tydzień 2.								
Bull 2015	116*	3,20	2,75	114*	2,20	3,00		

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

* ze względu na brak podanych liczebności populacji dla ocenianego punktu końcowego zabrano liczebności populacji zgodne z liczbą ITT

4.1.8 Średnia liczba wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2

W zakresie średniej liczby wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2. odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonaltrękson w odniesieniu do placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Średnia liczba wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2.

Bada nie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Metylonaltrekson vs placebo – tydzień 1.								

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Wartość p
Bull 2015	116*	4,90	3,85	114*	2,70	3,81		
Metylonal trekson vs placebo – tydzień 2.								
Bull 2015	116	3,20	3,02	114	2,00	2,72		

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

* ze względu na brak podanych liczebności populacji dla ocenianego punktu końcowego zakłada liczebności populacji zgodne z analizą ITT

4.1.9 Odsetek pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania

W zakresie odsetka pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonal trekson w odniesieniu do placebo (niższy odsetek pacjentów stosujących środki doraźne po stronie metylonal reksonu). Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Odsetek pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metylonal trekson vs placebo							
Bull 2015	31/116 (26,7%)	46/114 (40,4%)					

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint);

4.1.10 Odsetek pacjentów z ≥ 3 wypróżnieniami bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia

W zakresie odsetka pacjentów z ≥ 3 wypróżnieniami bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonal trekson w odniesieniu do placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Odsetek pacjentów z ≥ 3 wypróżnieniami bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metylonal trekson vs placebo							
Thomas 2008	42/62 (68%)	32/71 (45%)					

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint);

4.1.11 Mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki

W zakresie mediany czasu do wypróżnienia odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonal trekson w odniesieniu do placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki.

Badanie	Intervencja [h]	Komparator [h]	p
Metylonal trekson vs placebo (pacjenci z m.a. < 62 kg)			
Bull 2015	0,8	24,5	< 0,0001
Metylonal trekson vs placebo (pacjenci z m.a. ≥ 62 kg)			
Bull 2015	0,8	22,2	< 0,0001
Metylonal trekson vs placebo (wszysty pacjenci niezależnie od masy ciała)			
Slatkin 2009	1,1	> 24	< 0,0001
Thomas	6,8	> 48	< 0,0010
Bull	0,8	23,6	< 0,0001

4.1.12 Jakość życia

Jakość życia pacjentów oceniano w badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009. W obu powyżej wymienionych badaniach ocenę zmiany stanu zdrowia pacjentów przeprowadzono z wykorzystaniem skali *Global Clinical Impression of Change*. Ponadto w obu badaniach oceniano również poprawę/pogorszenie w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem (ang. *constipation distress*) oraz poprawę w zakresie konsystencji stolca.

Skala *Global Clinical Impression of Change* (GCIC)

GCIC jest 7-punktową skalą, w której wyższe wyniki w skali oznaczają lepszy stan zdrowia/lepszą perystaltykę jelit w przypadku pacjentów ocenianych w badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009.

Ze względu na fakt, że wyniki oceny w skali GCIC przedstawiono dla różnych przedziałów czasowych tj. dla dnia 7. oraz 14. w przypadku badania Thomas 2008 oraz dla zakończenia fazy podwójnie zaślepionej w przypadku badania Slatkin 2009 (w Slatkin 2009 w fazie podwójnie zaślepionej testowano podanie jednej dawki metylonal treksonu, w badaniu nie sprecyzowano dokładnie ile trwała faza podwójnie zaślepiona), wyników nie metaanalizowano, a jedynie w Tab. 19 przedstawiono wyniki dla poszczególnych uwzględnionych badań. Podsumowując, zarówno w przypadku badania Thomas 2008 (zarówno dla oceny przeprowadzonej przez samego pacjenta jak i dla oceny przeprowadzonej przez lekarza) jak i badania Slatkin 2009 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonal trekson + leczenie standardowe w odniesieniu do samego leczenia standardowego pod względem liczby pacjentów, u których nastąpiła poprawa stanu zdrowia/perystaltyki jelit ocenianych w skali GCIC. Wyniki istotne statystycznie odnotowano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku grupy pacjentów stosujących samo leczenie

standardowe (placebo + leczenie standardowe), większość pacjentów jak i lekarzy uważała, że ich status nie uległ zmianie w całym horyzoncie fazy podwójnie zaślepionej.

Tab.19. Wyniki w skali *Global Clinical Impression of Change*.

Data i	Wynik ^a	Interwencja n/N ^{***} (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ocena wykonana przez pacjenta – badanie Thomas 2018								
7.	Poprawa	36/49 (73,5%)	20/57 (35,1%)					
	Bez zmian	12/49 (24,5%)	34/57 (59,6%)					
	Pogorszenie	0/49 (0,0%)	2/57 (3,5%)					
14.	Poprawa	36/53 (67,9%)	25/56 (44,6%)					
	Bez zmian	14/53 (26,4%)	27/56 (48,2%)					
	Pogorszenie	2/53 (3,8%)	2/56 (3,6%)					
Ocena wykonana przez lekarza – badanie Thomas 2018								
7.	Poprawa	34/49 (69,4%)	20/57 (35,1%)					
	Bez zmian	15/49 (30,6%)	35/57 (61,4%)					
	Pogorszenie	0/49 (0,0%)	2/57 (3,5%)					
14.	Poprawa	36/53 (67,9%)	28/56 (50,0%)					
	Bez zmian	16/53 (30,2%)	25/56 (44,6%)					
	Pogorszenie	1/53 (1,9%)	3/56 (5,4%)					
Ocena wykonana przez pacjenta – badanie 5 latki 2009								
Faza DB (jedno podanie)	Poprawa	23 ^{***} /47 (59,6%)	11 ^{***} /52 (21,2%)					

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); DB- faza podwójnie zaślepiena (ang. double blind).

^a Poprawa obejmuje następujące odpowiedzi: z racie nie lepiej oraz trochę/nieco lepiej, natomiast pogorszenie obejmuje odpowiedzi z racie nie gorzej oraz trochę/nieco gorzej;

^{***} W przypadku badania Thomas 2018 liczbę pacjentów z oceną stanu zdrowia w skali GCIC wykonaną przez samego pacjenta lub przez lekarza. Ocena wykonana przez samego pacjenta nie została przeprowadzona przez 1 pacjenta w każdej z analizowanych grup w 7. dniu leczenia oraz przez 2 pacjentów w grupie placebo i przez 1 pacjenta w grupie metyloniatretksoru w 14. dniu. Pacjenta, którzy nie mieli wykonanej oceny (ocena przez samego pacjenta lub oceną przez lekarza) w żadnym dniu nie zostały uwzględnieni w tabeli. W przypadku badania 5 latki 2009, ze względu na brak danych o liczbie pacjentów, którzy mieli wykonaną ocenę w skali GCIC przyjęto populację ITT.

^{***} Liczba osób obciążona na podstawie % raportowanych w badaniu 5 latki 2009.

Poprawa/pogorszenie w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem (ang. *constipation distress*)

W przypadku badania Thomas 2008 poprawę w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem oceniano w skali od „brak poprawy” do „znaczna poprawa”. Ocenę przeprowadzono w dniach 1., 7. oraz 14. Wyniki dla powyższego punktu końcowego raportowano w publikacji Chamberlain 2009 oraz abstrakcie Peppin 2013. W przypadku

badania Slatkin 2009 poprawę w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem zdefiniowano jako zmianę o co najmniej jedną kategorię w kierunku kategorii „brak dolegliwości”.

W Tab. 20 podsumowano wyniki odnośnie poprawy/pogorszenia w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem. W 1. dniu zarówno w przypadku poszczególnych wyników z badania Thomas 2008 oraz badania Slatkin 2009 jak i wyniku z metaanalizy odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących metylonaltrekson + leczenie standardowe w odniesieniu do samego leczenia standardowego pod względem liczby pacjentów, u których nastąpiła poprawa w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem. Wyniki istotne statystycznie odnotowano zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku kolejnych dni (tj. dzień 7 oraz 14 analizowane w badaniu Thomas 2008), nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tab. 20. Poprawa/pogorszenie w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem.

Dzień	Wynik	Intervencja n/N* (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Badanie Thomas 2008								
1.	Poprawa	29/55 (52,7%)	19/64 (29,7%)					
	Bezzmian	24/55 (43,6%)	40/64 (62,5%)					
	Pogorszenie	2/55 (3,6%)	5/64 (7,8%)					
7.	Poprawa	29/45 (64,4%)	24/48 (50,0%)					
	Bezzmian	12/45 (26,7%)	12/48 (25,0%)					
	Pogorszenie	4/45 (8,9%)	12/48 (25,0%)					
14.	Poprawa	32/53 (60,4%)	29/54 (53,7%)					
	Bezzmian	13/53 (24,5%)	15/54 (27,8%)					
	Pogorszenie	8/53 (15,1%)	10/54 (18,5%)					
Dozera wyłoniona przez pacjenta – badanie Slatkin 2009								
Dozera po 4 h od podania pierwszej dawki	Poprawa	30**/47 (63,8%)	18**/52 (34,6%)					

Data	Wynik	Intencjonalna n/N ^a (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metaanaliza badania Thomas 2008 oraz 5 latki n2009 (fixed effect)								
Dzień 1., poprawa								

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint).

^a W przypadku badania Thomas 2009, w publikacji Chamberlain 2009 raportowa liczba pacjentów, u których obserwowano poprawę/pogorszenie w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z parciem w danym dniu badania. W przypadku badania 5 latki n2009, ze względu na brak danych odnośnie liczby pacjentów (N), którzy mieli wyłononą odcierę poprawy w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z parciem przyjęto populację ITT.

^{**} Liczebności obliczone na podstawie % raportowanych w badaniu 5 latki n2009.

Rys. 10. Poprawa w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem – wyniki metaanalizy dla OR.



Rys. 11. Poprawa w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem – wyniki metaanalizy dla RD.



Poprawa w zakresie konsystencji stolca

W przypadku badania Thomas 2008, wśród pacjentów z wypróżnieniem w ciągu 24 h od podania leku, u zbliżonej liczby pacjentów z grupy metylonalotreksonu + leczenia standardowego oraz z grupy samego leczenia standardowego, konsystencja stolca poprawiła się z twardej lub bardzo twardej na początku badania do nieco twardej, twardej lub miękkiej. Liczba dawek leku, po których występował luźny stolec w przypadku wyróżnienia po 4 h od podania leków, nie różniła się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami – patrz Tab. 21.

Tab. 21. Liczba dawek leku, po których występował luźny stolec, wypróżnienie po 4 h od podania leków.

Interwencje n/H (%)	Komparator n/H (%)	OR		RD		HHTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
28/176 (15,9%)	8/48 (16,7%)	■	■	■	■	■

W przypadku badania Slatkin 2009, około 50% pacjentów, u których wystąpiło wypróżnienie, zgłosiło poprawkę odnośnie konsystencji stolca (niezależnie od zastosowanego leczenia). W przypadku analizy pacjentów, u których wypróżnienie wystąpiło w ciągu 4 h od podania leków, więcej pacjentów miało co najmniej jedno wypróżnienie ze stolcem o luźnej konsystencji w przypadku pacjentów otrzymujących metylonaltrekson + leczenie standardowe (wynik istotny statystycznie dla efektów wyrażonych jako różnica ryzyka) – Tab. 22.

Tab. 22. Liczba pacjentów z luźnym stolcem w przypadku wypróżnienia po 4 h od podania leków.

Interwencje n/H (%)	Komparator n/H (%)	OR		RD		HHTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
8/29 (27,6%)	0/7 (0,0%)	■	■	■	■	■

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia metylonaltreksonem i lekami z zakresu leczenia standardowego. Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono następujące badania:

- Bull 2015 - porównanie metylonaltreksону z placebo;
- Thomas 2008 - porównanie metylonaltreksону z placebo;
- Slatkin 2009 - porównanie metylonaltreksону z placebo.

Badania uwzględnione w analizie bezpieczeństwa różnią się pod względem czasu ekspozycji na leczenie, w przypadku:

- badań Thomas 2008 oraz Bull 2015 faza podwójnie zaślepiona wynosiła dwa tygodnie i obejmowała dawkowanie co dwa dni;
- badania Slatkin 2009 faza podwójnie zaślepiona obejmowała podanie jednej dawki.

Bezpieczeństwo w wyżej wymienionych badaniach analizowano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. W badaniu Thomas 2008 jeden pacjent otrzymał metylonaltrekson w sposób niez zaślepiony i również został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa.

4.2.1 Zdarzenia niepożądane – niezależnie od stopnia nasilenia

W poniższej tabeli (Tab. 23) zebrano wszystkie raportowane we włączonych do analizy profilu bezpieczeństwa badaniach zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) raportowane niezależnie od stopnia nasilenia. Dane publikowano jako częstość występowania działań niepożądanych występujących u co najmniej 5% pacjentów w poszczególnych ramionach badania w fazie podwójnie zaślepionej.

Tab. 23. Zdarzenia niepożądane – niezależnie od stopnia nasilenia.

	Thomas 2008		Slatkin 2009			Bul 2015	
	AAH TX n/H (%)	placobo n/H (%)	AAH TX 0,15 mg/kg m.a.	AAH TX 0,3 mg/kg m.a.	placobo n/H (%)	AAH TX n/H (%)	placobo n/H (%)
każdego rodzaju zdarzenie niepożądane	51/63 (81%)	57/71 (80%)	34/47 (72%)	44/55 (80%)	25/52 (48%)	95/116 (82%)	84/114 (74%)
Zdarzenie niepożądane związane z lekiem	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	49/116 (42%)	21/114 (18%)
Ból brzucha	11/63 (17%)	9/71 (13%)	13/47 (28%)	21/55 (38%)	2/52 (4%)	39/116 (34%)	19/114 (17%)
Wydalenie gazów jelitowych	8/63 (13%)	5/71 (7%)	6/47 (13%)	8/55 (15%)	2/52 (4%)	8/116 (7%)	5/114 (4%)
Wymioty	8/63 (13%)	9/71 (13%)	3/47 (6%)	3/55 (6%)	0/52 (0%)	5/116 (4%)	10/114 (9%)
Progresa nowotworu złośliwego	7/63 (11%)	9/71 (13%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Mudrości	7/63 (11%)	5/71 (7%)	2/47 (4%)	8/55 (15%)	1/52 (2%)	13/116 (11%)	13/114 (16%)
Wzrost temperatury ciała	5/63 (8%)	2/71 (3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zawroty głowy	5/63 (8%)	2/71 (3%)	2/47 (4%)	5/55 (9%)	0/52 (0%)	b.d.	b.d.
Objawy obrzęku obwodowego	5/63 (8%)	8/71 (11%)	b.d.	b.d.	b.d.	7/116 (6%)	4/114 (4%)
Asteria	4/63 (6%)	4/71 (6%)	0/47 (0%)	3/55 (6%)	0/52 (0%)	b.d.	b.d.
Biegunka	4/63 (6%)	3/71 (4%)	b.d.	b.d.	b.d.	9/116 (8%)	15/114 (13%)
Letarg	4/63 (6%)	4/71 (6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Odwodnienie	2/63 (3%)	4/71 (6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zaostrzenie bólu	2/63 (3%)	7/71 (10%)	3/47 (6%)	5/55 (9%)	2/52 (4%)	b.d.	b.d.
Niepokój	2/63 (3%)	4/71 (6%)	4/47 (9%)	4/55 (7%)	4/52 (8%)	b.d.	b.d.
Wzdęcia	1/63 (2%)	6/71 (8%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Tętność brzucha	1/63 (2%)	4/71 (6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Upadek	1/63 (2%)	7/71 (10%)	b.d.	b.d.	b.d.	9/116 (8%)	4/114 (4%)
Senność	1/63 (2%)	4/71 (6%)	3/47 (6%)	1/55 (2%)	0/52 (0%)	b.d.	b.d.
Tachykardia	1/63 (2%)	4/71 (6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

	Thomas 2008		Slatkin 2009			Bull 2015	
	AAH TX n/N (%)	placebo n/N (%)	AAH TX 0,15 mg/kg m.a.	AAH TX 0,3 mg/kg m.a.	placebo n/N (%)	AAH TX n/N (%)	placebo n/N (%)
Niedobienie	0/63 (0%)	4/71 (6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wzmocniona potliwość	b.d.	b.d.	4/47 (9%)	4/55 (7%)	4/52 (8%)	b.d.	b.d.
Katar	b.d.	b.d.	4/47 (9%)	2/55 (4%)	1/52 (2%)	b.d.	b.d.
Ból w górnej części brzucha	b.d.	b.d.	2/47 (4%)	3/55 (6%)	1/52 (2%)	b.d.	b.d.
Zmęczenie	b.d.	b.d.	4/47 (9%)	0/55 (0%)	1/52 (2%)	b.d.	b.d.
Lęk	b.d.	b.d.	1/47 (2%)	4/55 (7%)	0/52 (0%)	b.d.	b.d.
Ból stawów	b.d.	b.d.	3/47 (6%)	0/55 (0%)	1/52 (2%)	b.d.	b.d.
Ból pleców	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	9/116 (8%)	3/114 (3%)
Miężczenie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	7/116 (6%)	9/114 (8%)

Poniżej (patrz Tab. 24, Rys. 12-Rys. 27) przedstawiono wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia, otrzymane przy wzięciu pod uwagę wyników z badań Thomas 2008 oraz Bull 2015 oraz następnemu poddaniu ich metaanalizie. Badania uwzględniono ze względu na odpowiadającą sobie długość trwania fazy podwójnie zaślepionej, która wynosiła 2 tygodnie. W przypadku badania Slatkin 2009 faza podwójnie zaślepiona obejmowała podanie jednej dawki.

W ramach metaanalizy w zakresie odsetka pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi niezależnymi od stopnia nasilenia dla prawie wszystkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami z grupy metylonaltreksonu oraz grupy placebo. Jedynie w zakresie bólu brzucha odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących placebo w odniesieniu do metylonaltreksonu, w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR).

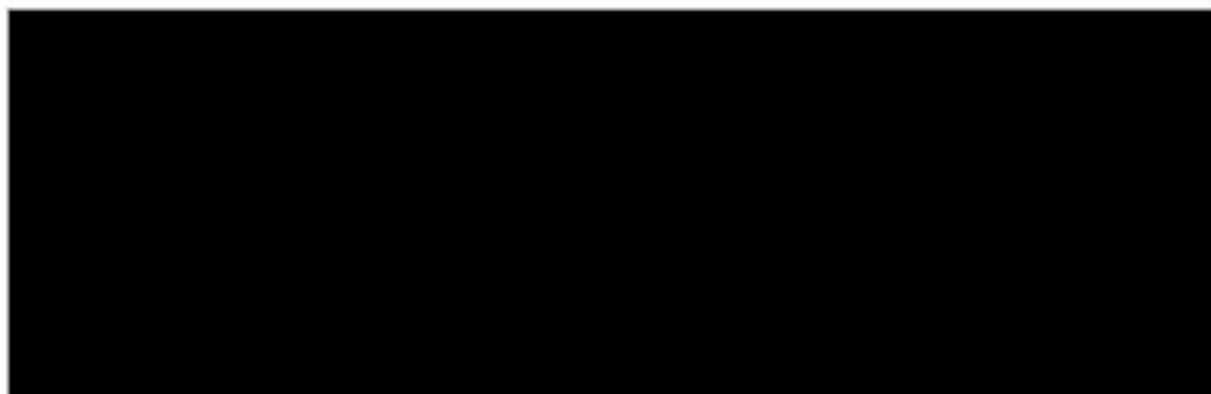
Tab. 24. Zdarzenia niepożądane – niezależnie od stopnia nasilenia – wynik metaanalizy.

Badanie	AAH TX n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		HHTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wszystkie zdarzenia niepożądane							
Thomas 2008	51/63 (81%)	57/71 (80%)					
Bull 2015	95/116 (82%)	84/114 (74%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Ból brzucha							
Thomas 2008	11/63 (17%)	9/71 (13%)					
Bull 2015	39/116 (34%)	19/114 (17%)					
Metaanaliza (fixed effect dla OR i random effect dla RD)							
Wydalenie gazów jelitowych							
Thomas 2008	8/63 (13%)	5/71 (7%)					

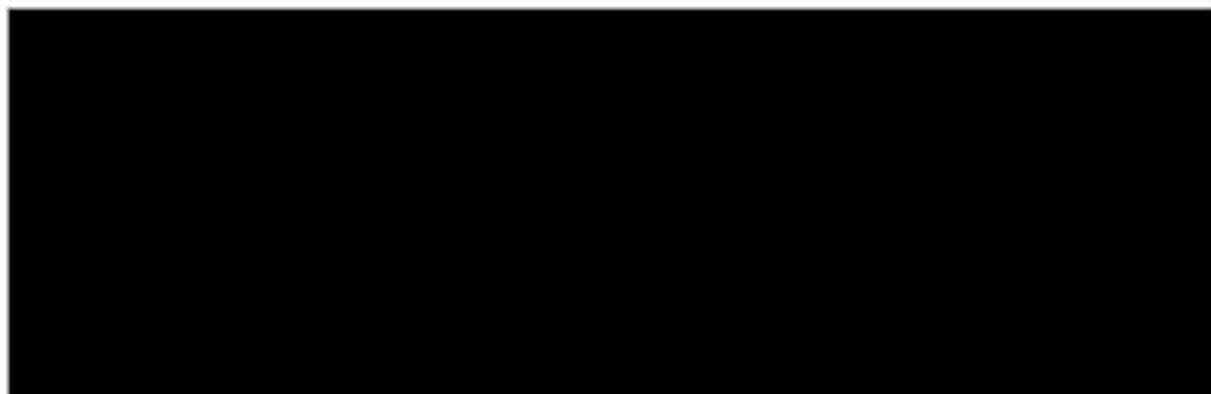
Bardziej	AMTX n/H (%)	Placebo n/H (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Bull 2015	8/116 (7%)	5/114 (4%)	■	■	■	■	■
Meta-analysis (fixed effect)			■	■	■	■	■
Wymioty							
Thomas 2008	8/63 (13%)	9/71 (13%)	■	■	■	■	■
Bull 2015	5/116 (4%)	10/114 (9%)	■	■	■	■	■
Meta-analysis (fixed effect)			■	■	■	■	■
Hudrości							
Thomas 2008	7/63 (11%)	5/71 (7%)	■	■	■	■	■
Bull 2015	13/116 (11%)	18/114 (16%)	■	■	■	■	■
Meta-analysis (fixed effect)			■	■	■	■	■
0 brzęk obwodowy							
Thomas 2008	5/63 (8%)	8/71 (11%)	■	■	■	■	■
Bull 2015	7/116 (6%)	4/114 (4%)	■	■	■	■	■
Meta-analysis (fixed effect)			■	■	■	■	■
Begonia							
Thomas 2008	4/63 (6%)	3/71 (4%)	■	■	■	■	■
Bull 2015	9/116 (8%)	15/114 (13%)	■	■	■	■	■
Meta-analysis (fixed effect)			■	■	■	■	■
II padek							
Thomas 2008	1/63 (2%)	7/71 (10%)	■	■	■	■	■
Bull 2015	9/116 (8%)	4/114 (4%)	■	■	■	■	■
Meta-analysis (random effect)			■	■	■	■	■

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, którym należy poddać okuszoną interwencję, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint).

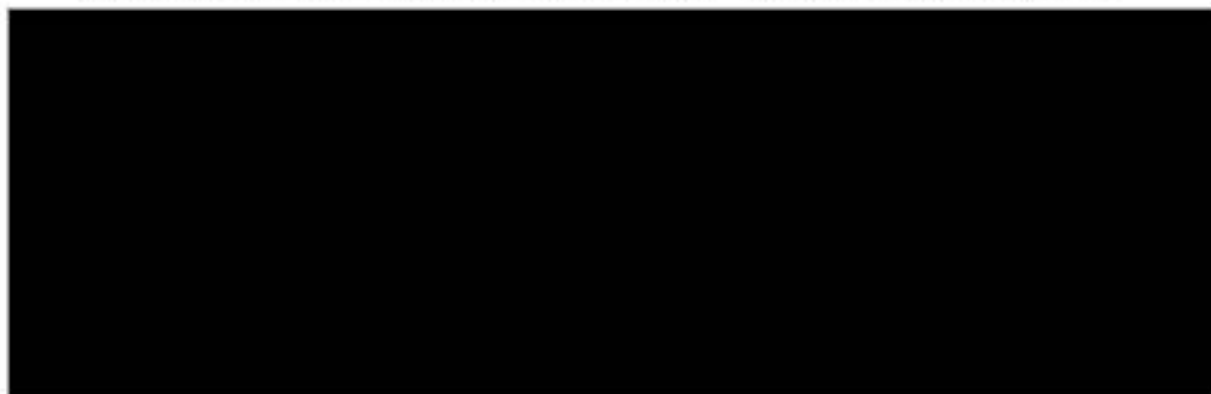
Rys. 12. Odsetek pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym – wyniki metaanalizy dla OR.



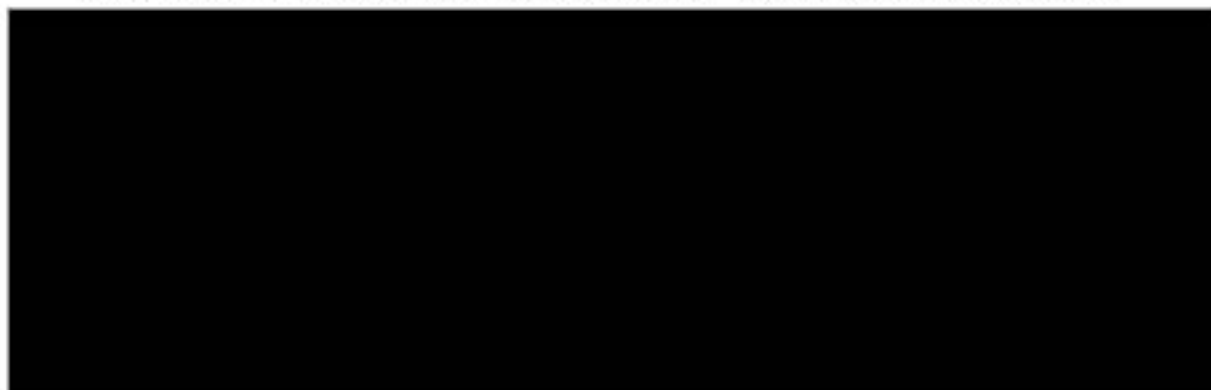
Rys. 13. Odsetek pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym – wyniki metaanalizy dla RD.



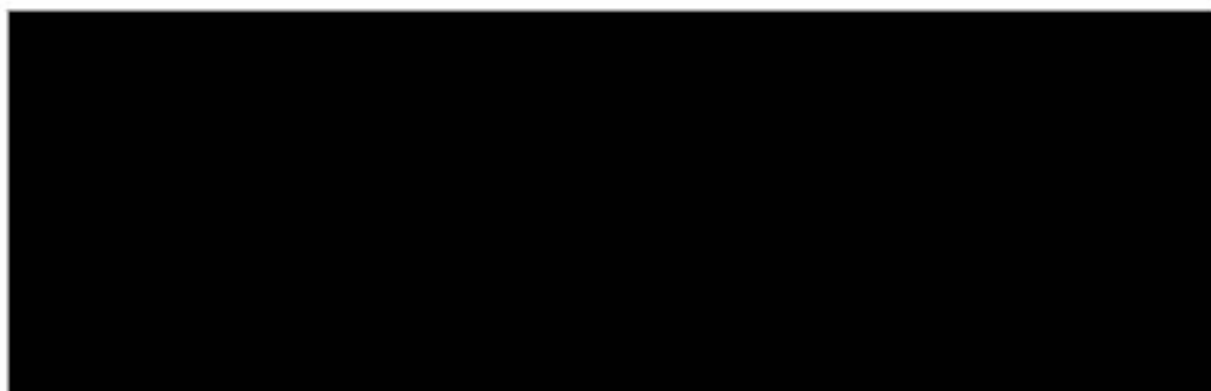
Rys. 14. Odsetek pacjentów z bólem brzucha – wyniki metaanalizy dla OR.



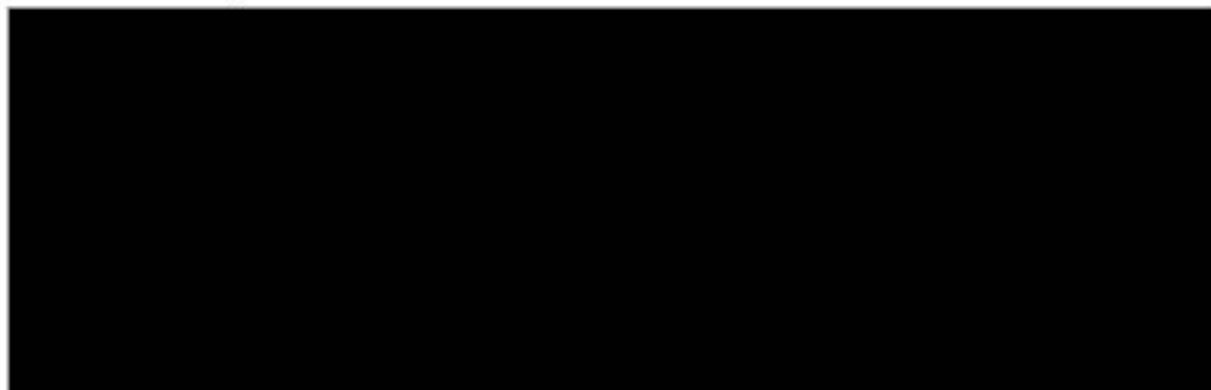
Rys. 15. Odsetek pacjentów z bólem brzucha – wyniki metaanalizy dla RD.



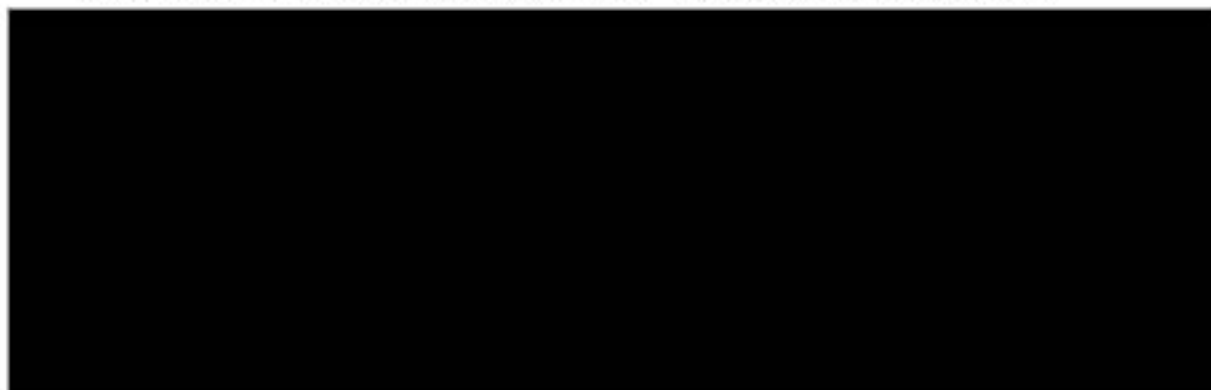
Rys. 16. Odsetek pacjentów z wydalaniem gazów jelitowych – wyniki metaanalizy dla OD.



Rys. 17. Odsetek pacjentów z wydalaniem gazów jelitowych – wyniki metaanalizy dla RD.



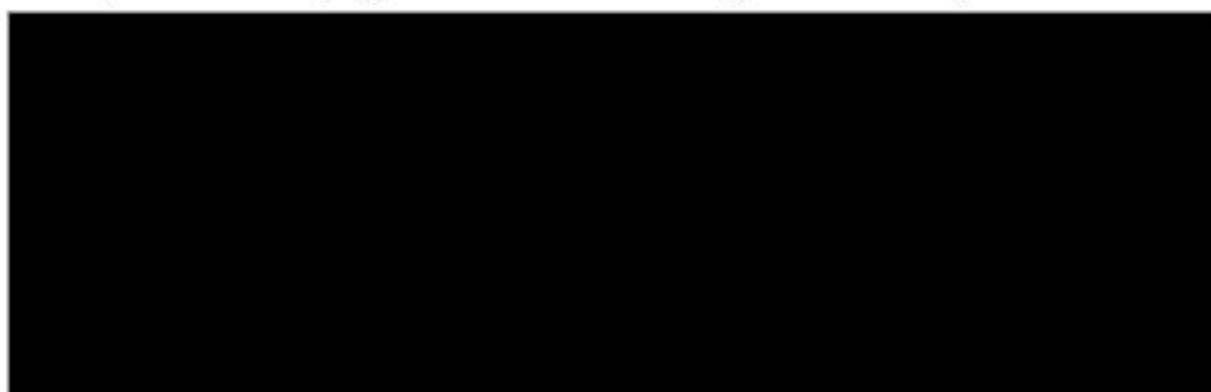
Rys. 18. Odsetek pacjentów z wymiotami – wyniki metaanalizy dla OR.



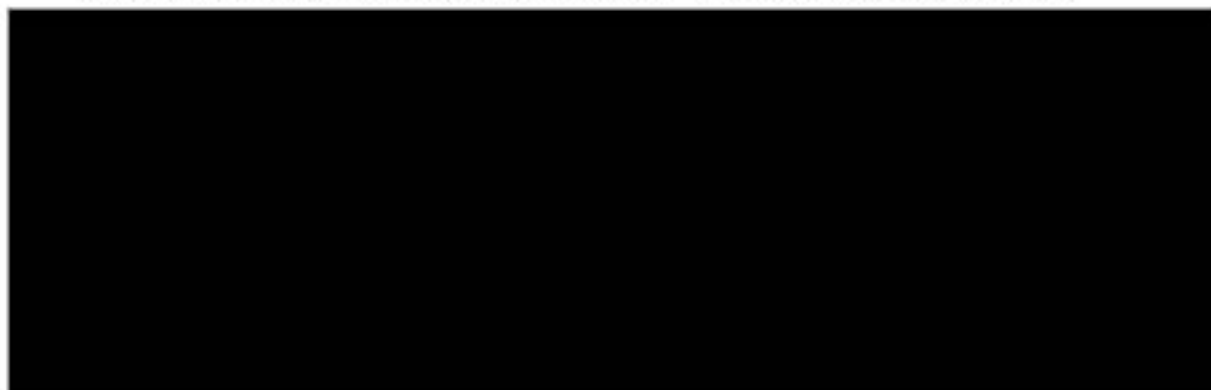
Rys. 19. Odsetek pacjentów z wymiotami – wyniki metaanalizy dla RD.



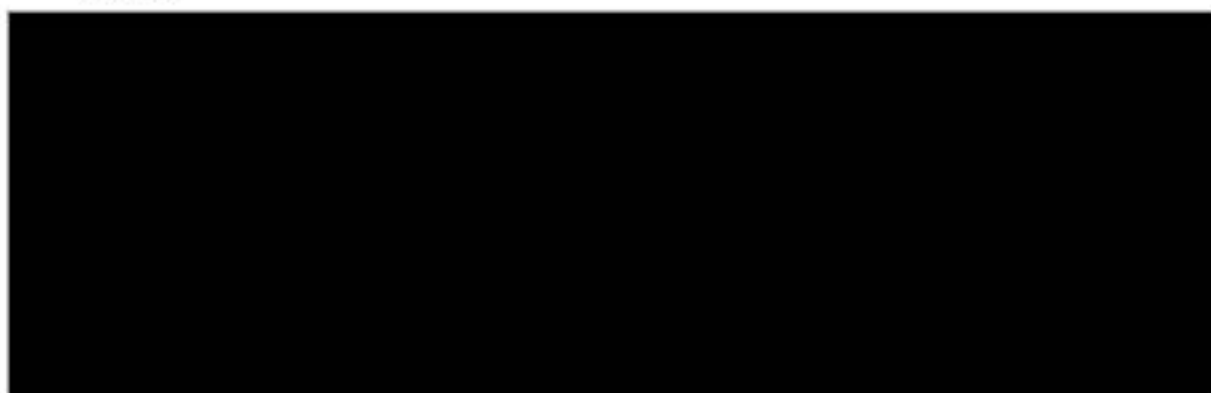
Rys. 20. Odsetek pacjentów z nudnościami – wyniki metaanalizy dla OR.



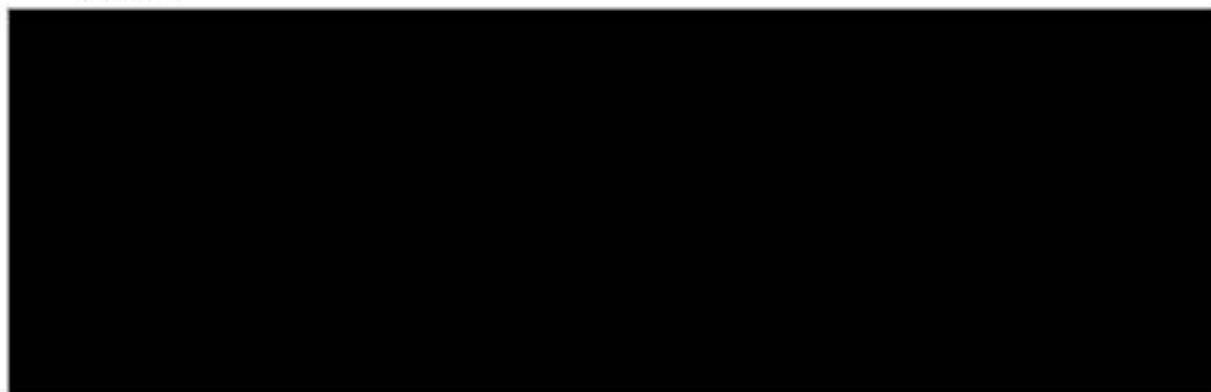
Rys. 21. Odsetek pacjentów z nudnościami – wyniki metaanalizy dla RD.



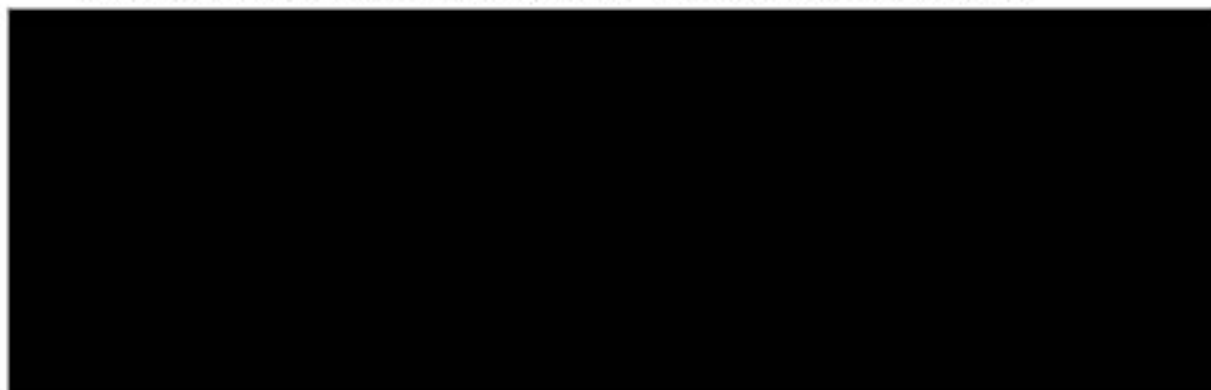
Rys. 22. Odsetek pacjentów z obrzękiem obwodowym – wyniki metaanalizy dla OR.



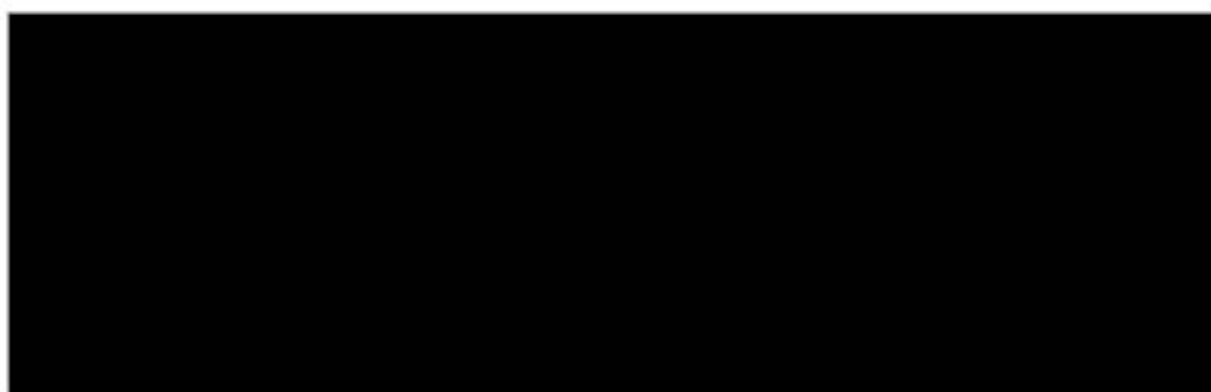
Rys. 23. Odsetek pacjentów z obrzękiem obwodowym – wyniki metaanalizy dla RD.



Rys. 24. Odsetek pacjentów z biegunką – wyniki metaanalizy dla OR.



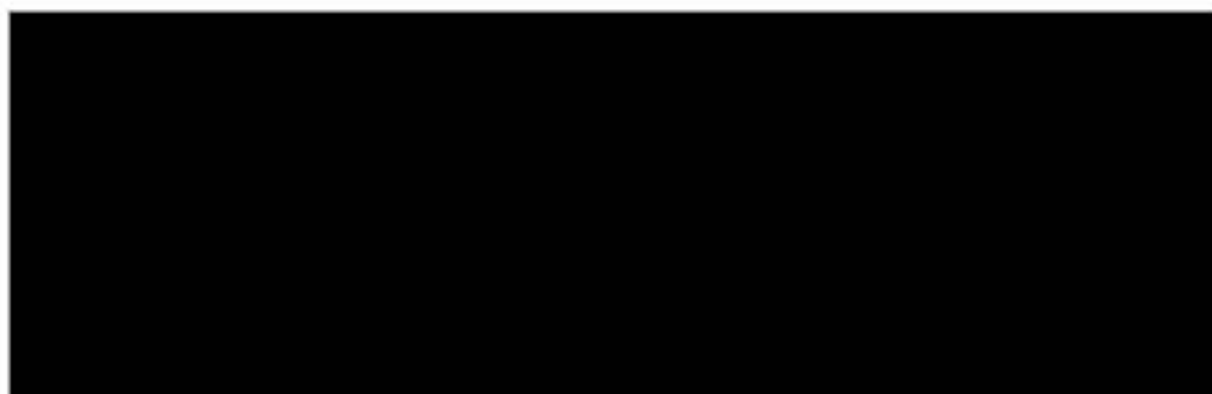
Rys. 25. Odsetek pacjentów z biegunką – wyniki metaanalizy dla RD.



Rys. 26. Odsetek pacjentów doznających upadku – wyniki metaanalizy dla OD.



Rys. 27. Odsetek pacjentów doznających upadku – wyniki metaanalizy dla RD.



4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli (Tab. 25) zebrano wszystkie raportowane we włączonych do analizy profilu bezpieczeństwa badaniach poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) z fazy niezaślepionej. W tabeli uwzględniono dane pochodzące z badań Thomas 2008 oraz Bull. W badaniu Slatkin 2009 nie raportowano wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych, zaś poważne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem metylonaltreksonu w fazie podwójnie zaślepionej nie wystąpiły u żadnego z pacjentów.

Tab. 25. Poważne zdarzenia niepożądane (faza niezaślepiona).

	Thomas 2008		Bull 2015	
	AAHTX n/N (%)	placebo n/N (%)	AAHTX n/N (%)	placebo n/N (%)
Projekcja z 1 poważnym zdarzeniem niepożądanym	11/63 (18%)	20/71 (28%)	b.d.	b.d.
Zastoinowe niewydolność serca	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Nasilenie zastoinowej niewydolności serca	1/63 (2%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
ChOROBA wieńcowa	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Nasilenie choroby wieńcowej	1/63 (2%)	0/71 (0%)	b.d.	b.d.
Śmia	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Niedokrwienie mięśnia sercowego	1/63 (2%)	0/71 (0%)	b.d.	b.d.
Ból brzucha	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Zapalenie	0/63 (0%)	1/71 (1%)	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Alergia	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Progresa choroby	b.d.	b.d.	9/116 (8%)	14/114 (12%)
Progresa współistniejących chorób	2/63 (3%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Nasilenie bólu	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Zapalenie płuc	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Wzrost Międzynarodowego Współczynnika Zromalizowanego (IHR, ang. international normalized ratio)	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Odwodnienie	0/63 (0%)	2/71 (3%)	b.d.	b.d.
Progresa nowotworu złośliwego	7/63 (110%)	12/71 (17%)	b.d.	b.d.

	Thomas 2008		Bull 2015	
	AAHTX n/N (%)	placebo n/N (%)	AAHTX n/N (%)	placebo n/N (%)
Śpiączka	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Konwulsje	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Postępujące stwardnienie rozsiane	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Agresja	1/63 (2%)	0/71 (0%)	b.d.	b.d.
Mysli samobójcze	1/63 (2%)	0/71 (0%)	b.d.	b.d.
Niewydolność nerek	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby dróg oddechowych	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Duszność	0/63 (0%)	2/71 (3%)	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Nasilenie duszności	1/63 (2%)	0/71 (0%)	b.d.	b.d.
Obrzęk płuc	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Zatorowość płucna	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Uszkodzenie oddechu	1/63 (2%)	0/71 (0%)	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Zwężenie tchawicy	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Łęknienie tętniska	1/63 (2%)	0/71 (0%)	b.d.	b.d.
Gangrena	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Hipotenzja	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Anemia	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Perforacja wrzodu żołądka	b.d.	b.d.	1/116 (1%)	0/114 (0%)
Niedrożność jelit	b.d.	b.d.	1/116 (1%)	0/114 (0%)
Nudności	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Upadek	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	2/114 (2%)
Hiperkalemia	b.d.	b.d.	1/116 (1%)	0/114 (0%)
Hiponatremia	b.d.	b.d.	1/116 (1%)	1/114 (1%)
BSL płaców	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Złamanie patologiczne	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Przełutowy rak jelita grubego	b.d.	b.d.	1/116 (1%)	0/114 (0%)
Wdłaskawienie kręgowego	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	2/114 (2%)
Mijaczenie	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Dezorientacja	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Krwawienie z nosa	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Zachyłkowe zapalenie płuc	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Zakrzepica żył głębokich	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)

Poniżej (patrz Tab. 24, Rys. 28-Rys. 33) przedstawiono wyniki dotyczące występowania poważnych zdarzeń niepożądanych otrzymane przy wzięciu pod uwagę wyników z badań Thomas 2008 oraz Bull 2015 oraz następnemu poddaniu ich metaanalizie.

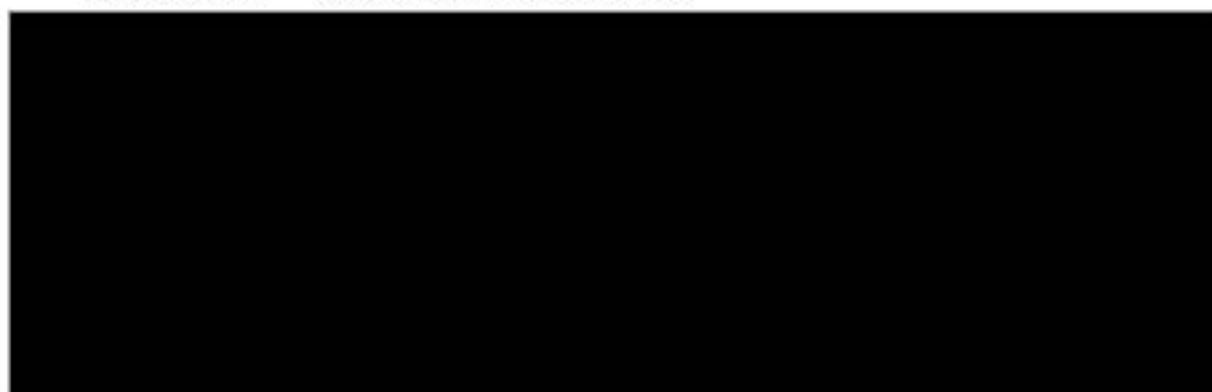
W ramach metaanalizy w zakresie odsetka pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Tab. 26 . Poważne zdarzenia niepożądane – wynik metaanalizy.

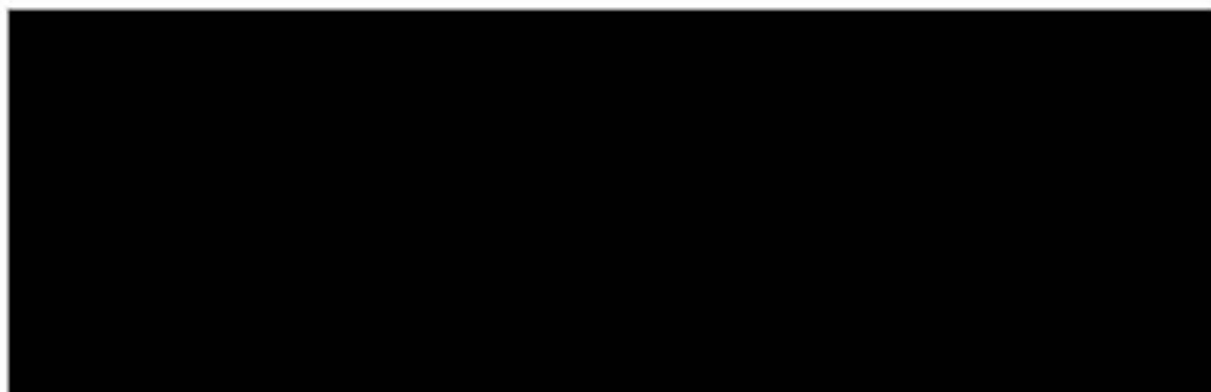
Zdarzenie niepożądane	Interwencja n/H (%)	Komparator n/H (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zępaicie							
Thomas 2008	0/63 (0%)	1/71 (1%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Duszność							
Thomas 2008	0/63 (0%)	2/71 (3%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
listki nie oddechu							
Thomas 2008	1/63 (2%)	0/71 (0%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					
Metaanaliza (fixed effect)							

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, którym należy poddać określoną interwencję, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint).

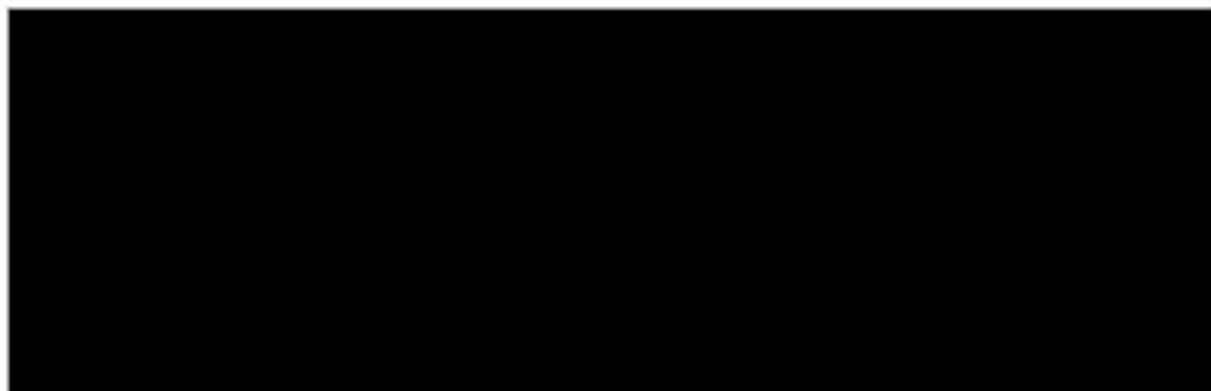
Rys. 28. Odsetek pacjentów z bólem brzucha (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla OR.



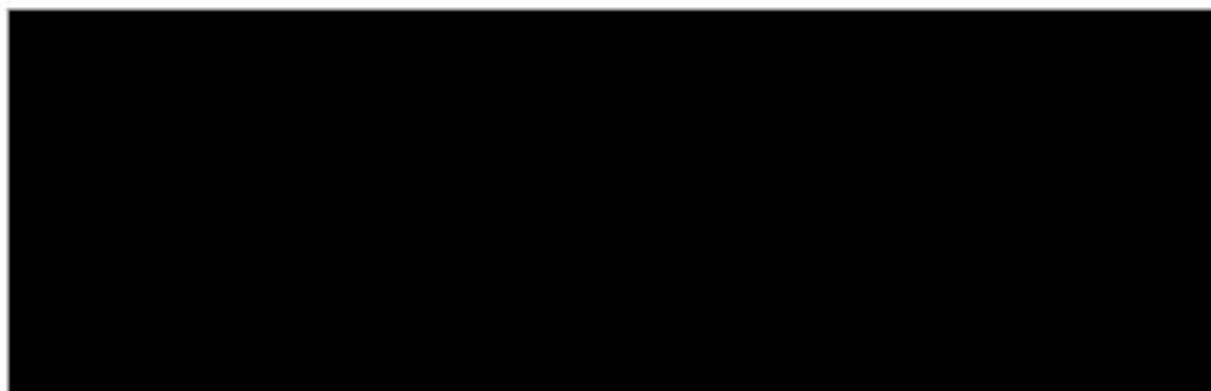
Rys. 29. Odsetek pacjentów z bólem brzucha (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla RD.



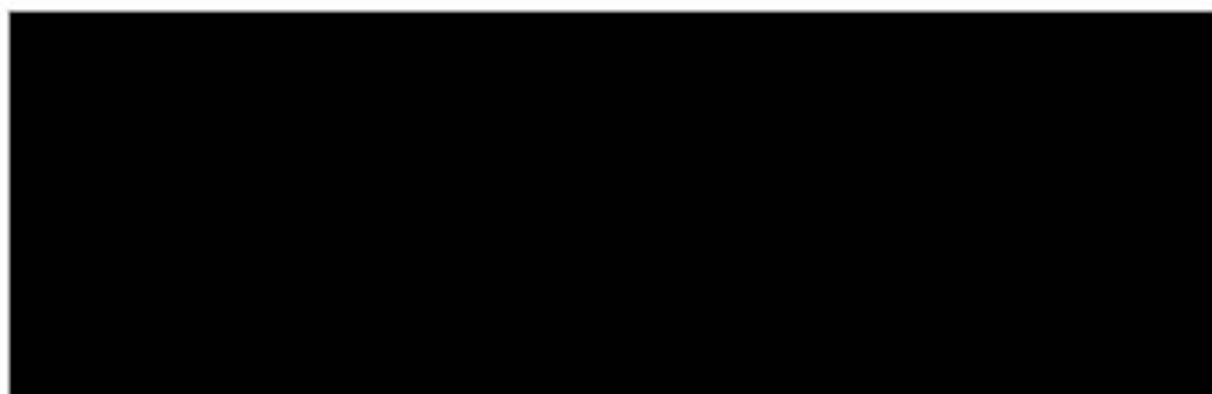
Rys. 30. Odsetek pacjentów z dusznością (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla OR.



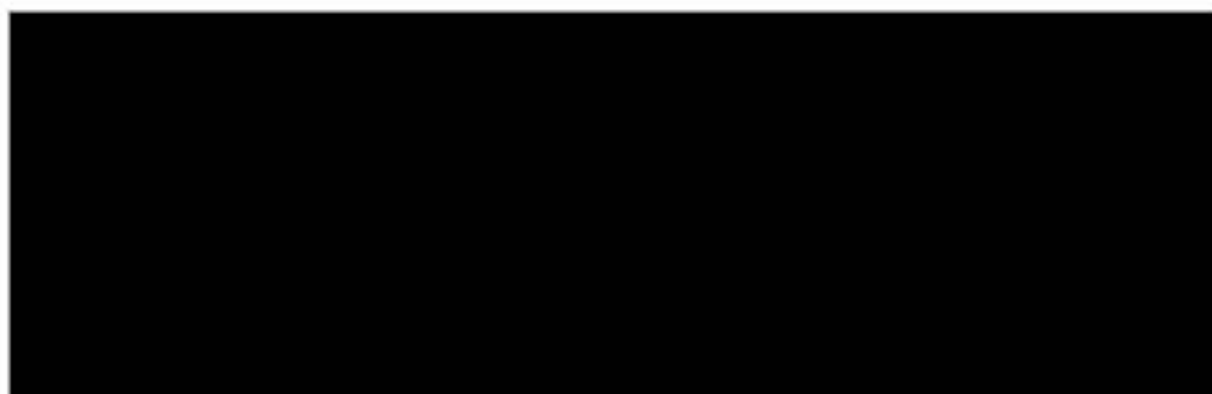
Rys. 31. Odsetek pacjentów z dusznością (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla RD.



Rys. 32. Odsetek pacjentów z ustaniem oddechu (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla OR.



Rys. 33. Odsetek pacjentów z ustaniem oddechu (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla RD.



4.3 Analiza post-hoc Janku 2016

W Janku 2016 analizowano przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) pacjentów stosujących metylonalnaltrekson tj. pacjentów z zaparciami wywołanymi opioidami (OIC, ang. *opioid-induced constipation*) pomimo stosowanych standardowych środków przeczyszczających.

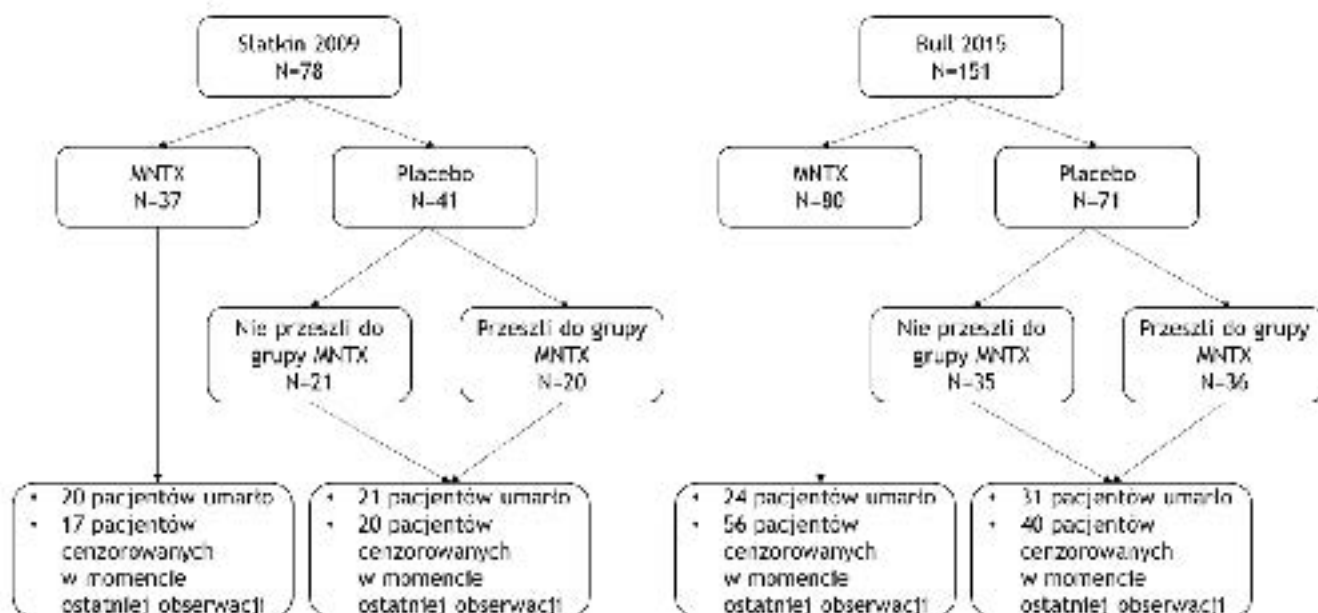
Populacja

W analizie uwzględniono pacjentów włączonych do badań Slatkin 2009 oraz Bull 2015 – oba powyżej wymienione badania spełniły również kryteria włączenia do niniejszej analizy. Łącznie do badania Slatkin 2009 oraz Bull 2015 włączono 363 pacjentów, w tym 229 pacjentów z zaawansowanym rakiem oraz 134 pacjentów z innymi zaawansowanymi chorobami. Spośród 229 pacjentów z rakiem, 117 (51%) otrzymywało metylonalnaltrekson + leczenie standardowe oraz 112 (49%) było leczonych placebo + leczenie standardowe podczas podwójnie zaślepionej fazy obu uwzględnionych badań. W Janku 2016 oceniano jedynie pacjentów z rakiem, natomiast wnioskowana populacja obejmuje nie tylko pacjentów z rakiem, a ogólnie pacjentów leczonych paliatywnie, przy czym zgodnie z charakterystyką demograficzną pacjentów włączonych do badań: Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015, większość stanowili pacjenci z rakiem tj. 58% w badaniu Thomas 2008, 81% w badaniu Slatkin

2009 oraz 66% w badaniu Bull 2015. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane w badaniu Janku 2016 uznano za adekwatne dla wnioskowanej populacji.

Na Rys. 34 przedstawiono schemat dotyczący liczebności pacjentów uwzględnionych w analizie post-hoc Janku 2016.

Rys. 34. Liczebność pacjentów uwzględnionych w Janku 2016 (pacjenci z rakiem).



Analiza statystyczna

Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty śmierci lub daty ostatniej obserwacji, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. OS oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera i za pomocą testu log-rank porównano między analizowanymi podgrupami pacjentów. W celu oceny związku między charakterystyką pacjentów a przeżyciem wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa. Wszystkie zastosowane testy statystyczne były dwustronne, a wartości $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie. Ze względu na testowanie tylko jednej hipotezy [hipoteza: aktywacja działającego obwodowo antagonisty opioidowego receptora mi (bromek metylonaltrksonu jest selektywnym antagonistą wiązania opioidowego receptora mi) może złagodzić postęp choroby u pacjentów z rakiem], nie zastosowano korekty Bonferroniego. Ocena ryzyka błędu systematyczne uwzględnionych RCT przeprowadzono z wykorzystaniem skali Cochrane.

Wyniki

W Tab. 27 podsumowano wyniki raportowane w analizie post-hoc Janku 2016. Leczenie metylonaltrksonem + leczeniem standardowym względem samego leczenia standardowego jak i odpowiedź na leczenie (wypróżnienie) w porównaniu z brakiem odpowiedzi na leczenie wiązały się z dłuższą medianą czasu przeżycia całkowitego. Analiza wieloczynnikowa (model Coxa) wykazała, że odpowiedź na leczenie oraz poziom albumin $\geq 3,5$ g/dl należą do niezależnych czynników prognostycznych przyczyniających się do wydłużenia OS.

W Janku 2016 podkreślono, że żadne z badań uwzględnionych w analizie post-hoc, nie miało na celu wykazania różnic w przeżyciu pacjentów. Ponadto oba badania trwały tylko kilka tygodni i 58% pacjentów (62% w ramieniu metylonalotreksonu oraz 54% w ramieniu placebo było cenzorowanych w momencie ostatniej obserwacji), co mogło przyczynić się do wysokiego ryzyka błędu związanego z niekompletnym zestawem danych.

Tab. 27. Wyniki analizy post-hoc Janku 2016.

Porównanie	Mediana OS [dni (95% CI)]	Wartość p	HR (95% CI)	Wartość p
Wszyscy pacjenci (MNTX=117, PBO=112)				
Test log-rank				
Pacjenci stosujący MNTX (N=117) vs pacjenci stosujący PBO (N=112)	MNTX: 76 (43; 109) PBO: 56 (43; 69)	0,033	0,63 (0,42; 0,95)	-
Pacjenci z odpowiedzią stosujący MNTX (N=72) vs pacjenci bez odpowiedzi stosujący MNTX (N=45)	Pacjenci z odpowiedzią: 118 (46; 190) Pacjenci bez odpowiedzi: 58 (2,7; 113)	0,001	0,37 (0,20; 0,67)	-
Pacjenci z odpowiedzią stosujący MNTX lub PBO (N=77) vs pacjenci bez odpowiedzi stosujący MNTX lub PBO (N=152)	Pacjenci z odpowiedzią: 118 (59; 177) Pacjenci bez odpowiedzi: 55 (40; 70)	0,001	0,42 (0,26; 0,68)	-
Pacjenci z zaawansowanymi chorobami po równaniu MNTX vs PBO	Brak istotnych statystycznie różnic w medianie OS	0,88	-	-
Pacjenci z poziomem albumin* $\geq 3,5$ (N=128) vs pacjenci z poziomem $< 3,5$ g/dl (N=95)	$\geq 3,5$ g/dl: 76 (55; 97) $< 3,5$ g/dl: 41 (30-52)	$< 0,001$	-	-
Model dla OS z uwzględnieniem wielu zmiennych (regresja Coxa)				
Poziom albumin: $\geq 3,5$ vs pacjenci z poziomem $< 3,5$ g/dl	-	-	0,46 (0,30; 0,69)	$< 0,001$
Stosowane leczenie: MNTX vs PBO (N=112)	-	-	0,68 (0,45; 1,03)	0,07
Odpowiedź na MNTX: wyróżnienie vs brak wyróżnienia	-	-	0,47 (0,29; 0,76)	0,002
Z wyłączeniem pacjentów, którzy przeszli z grupy PBO do grupy MNTX (MNTX=117, PBO=56)				
Test log-rank				

Porównanie	Mediana OS [dni (95% CI)]	Wartość p	HR (95% CI)	Wartość p
Pacjenci stosujący MNTX (N=117) vs pacjenci stosujący PBO (N=56)	MNTX: 76 (43; 109) PBO: 26 (17; 35)	<0,001	0,29 (0,16; 0,50)	-
Pacjenci z odpowiedzią stosujący MNTX lub PBO (N=73) vs pacjenci bez odpowiedzi stosujący MNTX lub PBO (N=100)	Pacjenci z odpowiedzią: 118 (46; 190) Pacjenci bez odpowiedzi: 30 (23; 37)	<0,001	0,31 (0,18; 0,52)	-
Model dla OS z uwzględnieniem wielu zmiennych (regresja Coxa)				
Poziom albumin: $\geq 3,5$ vs pacjenci z poziomem $< 3,5$ g/dl	-	-	0,40 (0,24; 0,67)	<0,001
Stosowane leczenie: MNTX vs PBO (N=112)	-	-	0,32 (0,18; 0,57)	<0,001
Odpowiedź na MNTX: wypóźnienie vs brak wypóźnienia	-	-	0,34 (0,20; 0,58)	<0,001
Pacjenci stosujący PBO (pacjenci, którzy przeszli do grupy MNTX=56, PBO=56)				
Test log-rank				
Pacjenci, którzy przeszli do grupy MNTX (N=56) vs pacjenci stosujący PBO cały czas (N=56)	Pacjenci, którzy przeszli do grupy MNTX: 75 (59; 91) Pacjenci stosujący cały czas PBO: 26 (17; 35)	<0,001	0,14 (0,07; 0,30)	-
Model dla OS z uwzględnieniem wielu zmiennych (regresja Coxa)				
Poziom albumin: $\geq 3,5$ vs pacjenci z poziomem $< 3,5$ g/dl	-	-	0,54 (0,31; 0,95)	0,03
Stosowane leczenie: MNTX vs PBO (N=112)	-	-	0,15 (0,07; 0,31)	<0,001

HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); MNTX – metylonaltrekson; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PBO – placebo.

* W badaniach Arkenau 2008 oraz Arkenau 2009 stwierdzono, że poziom albuminy $< 3,5$ g/dl jest niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia pacjentów z rakiem opornym na standardowe terapie. W Janku 2016 poziom albumin dostępny był dla 223 pacjentów z rakiem.

Wnioski

Wyniki analizy post-hoc Janku 2016 wykazały, że leczenie metylonaltreksonem, a zwłaszcza odpowiedź na leczenie metylonaltreksonem, wiążą się z wydłużonym przeżyciem pacjentów, co potwierdziło testowaną hipotezę odnośnie wpływu działającego obwodowo antagonisty opioidowego receptora mi na łagodzenie postępu choroby u pacjentów z rakiem.

5 Poszerzona analiza skuteczności

5.1 Wyniki z fazy niezaślepionej

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia metylonaltreksonem pochodzące z faz niezaślepionych włączonych do analizy badań (Bull 2015, Thomas 2008, Slatkin 2009).

Badania uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa różnią się pod względem czasu ekspozycji na leczenie, w przypadku:

- badania Thomas 2008 faza niezaślepiena wynosiła 3 miesiące;
- badania Bull 2015 faza niezaślepiena wynosiła 10 tygodni;
- badania Slatkin 2009 faza niezaślepiena wynosiła 28 dni.

5.1.1 Średnia indywidualna odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego

Odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego odnotowano w przypadku 45,0%-63,7% pacjentów na przestrzeni 3 miesięcy. Wyniki przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Średnia indywidualna odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego.

Badanie	Interwencja	
	Pacjent, który otrzymał AAHTX w fazie zaślepionej	Pacjent, który otrzymał placebo w fazie zaślepionej
Metylonałtrekson – tygodnie 1. i 2.		
Slatkin 2009		55,8%
Metylonałtrekson – tygodnie 3. i 4.		
Slatkin 2009		61,7%
Metylonałtrekson – tygodnie 5. - 8.		
Slatkin 2009		55,8%
Metylonałtrekson – powyżej tygodnia 8.		
Slatkin 2009		63,7%
Metylonałtrekson – miesiąc 1. - 3.		
Thomas 2008	45,0% - 55,0%	48,0% - 52,0%

5.1.2 Mediana czasu do wypróżnienia wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ciągu 4 godzin

Mediana czasu do wypróżnienia wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ciągu 4 godzin wyniosła < 45 min w przypadku każdej z dawek w trakcie 3 miesięcznej fazy niezaślepionej badania Thomas 2008. Wyniki przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Mediana czasu do wypróżnienia wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ciągu 4h.

Badanie	Intervencja
Metylona Irtelson (każda z dawek)	
Thomas 2008	< 45 min

5.1.3 Poprawa w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem

Poprawę w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem (definiowanej jako zmiana o co najmniej jedną kategorię w kierunku kategorii „brak dolegliwości”) odnotowano u 62%, 54%, 48% pacjentów odpowiednio w 1. miesiącu, 2. miesiącu oraz 3. miesiącu fazy niezaślepionej badania Thomas 2008. Wyniki przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Odsetek pacjentów z poprawą w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem.

Badanie	Intervencja
Metylona Irtelson – miesiąc 1.	
Thomas 2008	62%
Metylona Irtelson – miesiąc 2.	
Thomas 2008	54%
Metylona Irtelson – miesiąc 3.	
Thomas 2008	48%

5.1.4 Liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia

Odnotowana w 3-miesięcznej fazie niezaślepionej badania Bull 2015 średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania dawki produktu leczniczego przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia wyniosła od 2,2 do 3,1. Łącznie w ciągu 10 tygodni średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania dawki produktu leczniczego wyniosła 13,9. Wyniki przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia.

Badanie	Średnia (odchylenie standardowe)
Metylona Irtelson – zakres tygodniowy (minimum - maksimum)	
Bull 2015	2,2(1,6) - 3,1(3,0)
Metylona Irtelson – ogółem (10 tygodni)	
Bull 2015	13,9(15,9)
*Metylona Irtelson przyjmowany w trybie PRK (w razie potrzeby)	

5.1.5 Liczba dni z wypróżnieniem w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia

Odnotowana w 10-tygodniowej fazie niezaślepionej badania Bull liczba dni z wypróżnieniem w ciągu 24 godzin od podania dawki produktu leczniczego przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia wyniosła od 1,7 do 2,0. Łącznie w ciągu 10 tygodni liczba dni z wypróżnieniem w ciągu 24 godzin od podania dawki produktu leczniczego wyniosła 9,6. Wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Liczba dni z wypróżnieniem w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia.

Badanie	Średnia (odchylenie standardowe)
Metylonaftrekson – zakres tygodniowy (minimum - maksimum)	
Bull 2015	1,7 (1,1) - 2,0 (1,6)
Metylonaftrekson – ogółem (10 tygodni)	
Bull 2015	9,6 (9,3)
*Metylonaftrekson przyjmowany w trybie PRN (w razie potrzeby)	

6 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

6.1 Wyniki z fazy niezaślepionej dla metylonaltreksonu

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia metylonaltreksonelem pochodzące z faz niezaślepionych włączonych do analizy badań (Bull 2015, Thomas 2008, Slatkin 2009).

Badania uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa różnią się pod względem czasu ekspozycji na leczenie, w przypadku:

- badania Thomas 2008 faza niezaślepiona wynosiła 3 miesiące;
- badania Bull 2015 faza niezaślepiona wynosiła 10 tygodni;
- badania Slatkin 2009 faza niezaślepiona wynosiła 28 dni.

6.1.1 Zdarzenia niepożądane niezależne od stopnia nasilenia

W poniższej tabeli (Tab. 33) zebrano wszystkie raportowane we włączonych do analizy profilu bezpieczeństwa badaniach w fazie niezaślepionej zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia. Dane pochodzą z publikacji Thomas 2008 oraz Bull 2015. Dane publikowano jako częstość występowania działań niepożądanych występujących u co najmniej 5% pacjentów w poszczególnych ramionach badania w fazie niezaślepionej. W badaniu Slatkin 2009 nie opublikowano zdarzeń niepożądanych niezależnych od stopnia nasilenia dla fazy niezaślepionej.

Tab. 33. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia (faza niezaślepiona).

	Thomas 2008	Bull 2015
	AAHTX n/H (%)	AAHTX n/H (%)
• Kiejkolwiek zdarzenie niepożądane	b.d.	135/149 (40%)
Zdarzenie niepożądane związane z lekiem	b.d.	38/149 (26%)
Ból brzucha	25/82 (31%)	40/149 (27%)
Wydzielanie gazów w jelitowych	10/82 (12%)	7/149 (5%)
Wymioty	16/82 (20%)	10/149 (7%)
Progresa nowotworu złośliwego	20/82 (24%)	b.d.
Mudrości	17/82 (21%)	21/149 (14%)
Zawroty głowy	7/82 (9%)	b.d.
• Bręknobwodowy	13/82 (16%)	26/149 (17%)
Begunka	b.d.	24/149 (16%)
Letarg	10/82 (12%)	b.d.
Tęsknota	8/82 (10%)	b.d.
• Ipadek	b.d.	21/149 (14%)
Wzmożona potliwość	7/82 (9%)	b.d.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

6.3 Zakres wskazania EMA

Zgodnie z decyzją Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use - CHMP*) z dnia 23 kwietnia 2015 [EMA 2015] przyjęta została pozytywna opinia, zalecająca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Relistor® również w populacji nieobjętej opieką paliatywną. Decyzja, może wskazywać, że lek jest na tyle bezpieczny, że bilans korzyści do ryzyka jest akceptowalny także w populacji pacjentów nie leczonych paliatywnie.

6.4 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 37) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Relistor® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 37. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane z dnia 23.07.2019) [<https://bi.ema.europa.eu/>].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie <i>VigiAccess</i>
Choroby krwi i układu limfatycznego	3
Choroby serca	11
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia oka	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	92
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	68
Choroby wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia układu odpornościowego	2
Infekcje i choroby pasożytnicze	22
Urazy, zatucia i powikłania po zabiegach	21
Odchylenia w parametrach badań	15
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	11
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8
Choroby układu nerwowego	31
Problemy związane z podaniem leku	8
Zaburzenia psychiczne	12
Choroby nerek i dróg moczowych	4
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13
Choroby skóry i tkanki podskórnej	12
Okoliczności społeczne	4
Procedury chirurgiczne i medyczne	10
Choroby naczyniowe	19
ŁĄCZNIE	390

6.5 VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania produktu Relistor®. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (23.07.2019) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	4
Choroby serca	27
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia oka	5
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	225
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	311
Choroby wątroby i dróg żółciowych	6
Infekcje i choroby pasożytnicze	36
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	85

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigAccess
Odchylenia w parametrach badań	38
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	22
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	23
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	11
Choroby układu nerwowego	73
Problemy związane z podaniem leku	33
Zaburzenia psychiczne	30
Choroby nerek i dróg moczowych	16
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	27
Choroby skóry i tkanki podskórnej	44
Okoliczności społeczne	14
Procedury chirurgiczne i medyczne	20
Choroby naczyniowe	33
ŁĄCZNIE	1092

7 Analiza wyników efektywności praktycznej

7.1 Merchan 2017

Badanie Merchan 2017 było badaniem retrospektywnym przeprowadzonym w szpitalu akademickim NYU Langone Medical Center (NYULMC).

W ramach badania dokonano przeglądu danych elektronicznych pacjentów przyjętych do zamkniętego oddziału intensywnej opieki medycznej od stycznia 2013 r. do sierpnia 2014 r. Pacjentów włączono do badania, jeśli otrzymali co najmniej 1 dawkę naloksonu lub metylonaltreksonu w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami. Pacjenci musieli spełnić również następujące kryteria włączenia: wiek ≥ 18 lat, przyjmowanie ciągłego wlewu fentanylu (opioidowego środka przeciwbólowego) oraz brak wypróżnienia przez co najmniej 72 godziny. Kryteria wykluczenia z badania obejmowały: aktywne zapalenie jelita grubego, mechaniczna niedrożność przewodu pokarmowego, ostre chirurgiczne choroby jamy brzusznej lub niezdolność do przyjmowania naloksonu doustnie. Żaden z pacjentów objętych badaniem nie otrzymał obu antagonistów opioidów w dowolnym momencie okresu badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do pierwszego wypróżnienia. Punktami końcowymi drugorzędowymi były: liczba dawek do pierwszego wypróżnienia, łączna liczba wypróżnień w ciągu 48 godzin, zapotrzebowanie na opioidy po podaniu leczenia oraz zmiana parametrów częstości akcji serca, średniego ciśnienia tętniczego i poziomu sedacji po podaniu leczenia.

Do analizy włączono 100 pacjentów, w tym 48 przyjmujących metylonaltrekson. Mediana czasu do pierwszego wypróżnienia dla metylonaltreksonu wyniosła 24 godziny. Liczba dawek po której wystąpiło wypróżnienie wyniosła 1 w przypadku metylonaltreksonu. Liczba wypróżnień w ciągu 48 godzin dla metylonaltreksonu wyniosła 1. Zapotrzebowanie na opioidy oraz wartości parametrów życiowych w trakcie stosowania leczenia nie różniły się w sposób istotny od wartości wyjściowych. Nie odnotowano innych niekorzystnych skutków związanych ze stosowaniem metylonaltreksonu.

Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu wykazano, iż podskórnie podawany metylonaltrekson może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu popioidowego zaparcia u pacjentów w stanach krytycznych.

7.2 Sawh 2012

Badanie Sawh 2012 było badaniem retrospektywnym, które przeprowadzonym w Mayo Clinic w celu porównania standardowej opieki oraz metylonaltreksonu w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami.

W ramach badania dokonano przeglądu danych elektronicznych anonimowo ekstrahowanych przez personel medyczny niez zaangażowany w analizę. Przeanalizowano retrospektywnie dane dotyczące 88 pacjentów otrzymujących fentanyl z oddziału intensywnej opieki z 10-tygodniowego okresu między 1 września a 15 listopada 2009 roku. Z dostępnych danych identyfikowano przypadki pacjentów, którzy spełniali kryteria braku wypróżnienia w ciągu 72 godzin od przyjęcia na oddział intensywnej terapii.

Do analizy włączono 15 pacjentów (8 z ramienia opieki standardowej oraz 7 z ramienia metylonaltreksonu). Diagnozy przyjętych pacjentów były podobne w obu grupach i obejmowały zapalenie płuc, zapalenie trzustki, wstrząs kardiogeny oraz wstrząs septyczny. Wśród populacji włączonej nie występowały istotne różnice w zakresie wyniku w skali niewydolności wielonarządowej APACHE II czy wyniku w skali sedacji RASS. Dawka fentanylu była nieco wyższa w grupie metylonaltreksonu ($178,6 \pm 85,9$ vs $150,0 \pm 75,6$ $\mu\text{g/h}$; $P = 0,051$).

Wyp różnienie w ciągu 24 godzin od podania leczenia wystąpiło u 6 pacjentów przyjmujących metylonaltrekson (86%) oraz u żadnego z pacjentów otrzymujących standardową opiekę ($P = 0,001$). Mediana różnicy czasu do wyp różnienia między 2 grupami wynosiła 3,5 dnia ($P < 0,001$). Nie odnotowano występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (jeden epizod wymiotów) lub wzrostu zapotrzebowania na fentanyl lub analgezję. Śmiertelność na oddziale intensywnej terapii wynosiła 2/7 w przypadku pacjentów z grupy metylonaltreksonu (29%) oraz 4/8 (50%) w grupie opieki standardowej ($P = 0,61$).

Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu wykazano, że metylonaltrekson jest wysoce skuteczną i dobrze tolerowaną metodą terapii w przypadku zaparcia wywołanego opioidami w porównaniu do standardowej opieki u pacjentów w stanie krytycznym.

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania metylonaltreksonu (Relistor®) skojarzonego z leczeniem standardowym w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum w porównaniu do samego leczenia standardowego.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane metaanalizowano. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

Do dnia 03.06.2019, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa metylonaltreksonu 8 prac (zarówno pełnotekstowych jak i abstraktów konferencyjnych) opisujących 3 kontrolowane próby kliniczne:

- Bull 2015 – porównanie metylonaltreksonu z placebo;
- Thomas 2008 – porównanie metylonaltreksonu z placebo;
- Slatkin 2009 – porównanie metylonaltreksonu z placebo.

Dodatkowo, w ramach przeglądu zidentyfikowano 2 prace pełnotekstowe opisujące badania efektywności praktycznej oraz 2 opracowania wtórne.

Badania pierwotne włączone do analizy (Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015) cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego, głównie ze względu na nieznane ryzyko związane z selektywnym raportowaniem oraz zaślepieniem oceny efektów.

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie przeprowadzonej analizy.

Skuteczność leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności metylonaltreksonu skojarzonego z leczeniem standardowym stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu z samym leczeniem standardowym.

Tab. 39. Wyniki z zakresu skuteczności.

Bardziej	Intervenacja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0 zetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego							
Bull 2015	81/116 (70%)	20/114 (18%)	■	■	■	■	■
Thomas 2008	30/62 (48%)	11/71 (15%)	■	■	■	■	■
Slatkin 2009	29/47 (62%)	7/52 (13%)	■	■	■	■	■
Metaanaliza (fixed effect dla OR i random effect dla RD)			■	■	■	■	■
0 zetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego							
Bull 2015	96/116 (83%)	61/114 (54%)	■	■	■	■	■
Slatkin 2009	32/47 (68%)	14/52 (27%)	■	■	■	■	■
Thomas 2008*	39/62 (63%)	23/71 (32%)	■	■	■	■	■
Metaanaliza (fixed effect)			■	■	■	■	■
0 zetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego							
Bull 2015	73/116 (63%)	11/114 (10%)	■	■	■	■	■
Thomas 2008	32/62 (52%)	6/71 (9%)	■	■	■	■	■
Metaanaliza (fixed effect)			■	■	■	■	■
0 zetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 4 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii							
Thomas 2008	3.	26/57 (46%)	6/65 (9%)	■	■	■	■
	5.	27/58 (47%)	8/63 (13%)	■	■	■	■
	7.	21/56 (38%)	4/59 (7%)	■	■	■	■
	9.	23/56 (41%)	8/58 (14%)	■	■	■	■
	11.	19/51 (37%)	5/52 (10%)	■	■	■	■
	13.	18/47 (38%)	4/51 (8%)	■	■	■	■
0 zetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 24 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii							
Thomas 2008*	3.	35/57 (61%)	20/65 (31%)	■	■	■	■
	5.	36/58 (62%)	18/63 (29%)	■	■	■	■
	7.	35/56 (63%)	18/59 (31%)	■	■	■	■
	9.	31/56 (55%)	22/58 (38%)	■	■	■	■

Badanie	Intervencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
11	30/51 (59%)	19/52 (37%)					
	31/47 (66%)	20/51 (39%)					
0 zsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 4 godzin od podania oo najmniej 4, a maksymalnie 7, dawki produktu leczniczego							
Bull 2015	56/90 (62%)	4/52 (9%)					
0 zsetek pacjentów stosujących środek doustny w trakcie trwania badania							
Bull 2015	31/116 (26,7%)	46/114 (40,4%)					
Średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1.							
Bull 2015	4,9 (4,3; 5,6)	3,0 (2,3; 3,7)	-	< 0,0001	-	-	-
Średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 2.							
Bull 2015	3,2 (2,7; 3,7)	2,2 (1,7; 2,8)	-	0,0083	-	-	-
Średnia liczba wypróżnień bez stosowania środków doustnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1.							
Bull 2015	4,9 (4,2; 5,6)	2,7 (2,0; 3,4)	-	< 0,0001	-	-	-
Średnia liczba wypróżnień bez stosowania środków doustnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 2.							
Bull 2015	3,2 (2,6; 3,7)	2,0 (1,5; 2,5)	-	0,0024	-	-	-
0 zsetek pacjentów z ≥ 3 wypróżnieniami bez stosowania środków doustnych w ciągu tygodnia							
Thomas 2008	68%	48%	-	0,009	-	-	-
Mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki (pacjenci z m.a. < 62 kg) [h]							
Bull 2015	0,8	24,5	-	< 0,0001	-	-	-
Mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki (pacjenci z m.a. ≥ 62 kg) [h]							
Bull 2015	0,8	22,2	-	< 0,0001	-	-	-
Mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki (wzrosty pacjenta niezależnie od masy ciała) [h]							
Slatkin 2009	1,1	> 24	-	< 0,0001	-	-	-
Thomas 2008	6,3	> 48	-	< 0,0010	-	-	-
Bull 2015	0,8	23,6	-	< 0,0001	-	-	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint).

^ Dane pochodzą ze zidentyfikowanej analizy ekonomicznej [Emswaw 2010].

Tab. 40. Jakość życia.

Data	Wynik ^a	Intervencja n/N ^b (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Wyniki wskaźnika Global Clinical Impression of Change								
0 ocen wyłoniana przez pacjenta – badanie Thomas 2018								
7.	Poprawa	36/49 (73,5%)	20/57 (35,1%)					
	Bez zmian	12/49 (24,5%)	34/57 (59,6%)					
	Pogorszenie	0/49 (0,0%)	2/57 (3,5%)					
14.	Poprawa	36/53 (67,9%)	25/56 (44,6%)					

Data i	Wynik*	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
	Bez zmian	14/53 (26,4%)	27/56 (48,2%)					
	Pogorszenie	2/53 (3,8%)	2/56 (3,6%)					
Ilości wyłoniona przez lekarza – badanie Thomas 2018								
7.	Poprawa	34/49 (69,4%)	20/57 (35,1%)					
	Bez zmian	15/49 (30,6%)	35/57 (61,4%)					
	Pogorszenie	0/49 (0,0%)	2/57 (3,5%)					
14.	Poprawa	36/53 (67,9%)	28/56 (50,0%)					
	Bez zmian	16/53 (30,2%)	25/56 (44,6%)					
	Pogorszenie	1/53 (1,9%)	3/56 (5,4%)					
Ilości wyłoniona przez pacjenta – badanie 5 latki 2009								
Faza D6 (jedno podanie)	Poprawa	28 ^{***} /47 (59,6%)	11 ^{***} /52 (21,2%)					
Poprawa / pogorszenie w zakresie odzwierciedlenia dolegliwości związanych z parciem								
Badanie Thomas 2018								
1.	Poprawa	29/55 (52,7%)	19/64 (29,7%)					
	Bez zmian	24/55 (43,6%)	40/64 (62,5%)					
	Pogorszenie	2/55 (3,6%)	5/64 (7,8%)					
7.	Poprawa	29/45 (64,4%)	24/48 (50,0%)					
	Bez zmian	12/45 (26,7%)	12/48 (25,0%)					
	Pogorszenie	4/45 (8,9%)	12/48 (25,0%)					
14.	Poprawa	32/53 (60,4%)	29/54 (53,7%)					
	Bez zmian	18/53 (24,5%)	15/54 (27,8%)					
	Pogorszenie	3/53 (5,1%)	10/54 (18,5%)					
Ilości wyłoniona przez pacjenta – badanie 5 latki 2009								
Ilości po 4 h od podania pierwszej dawki	Poprawa	30 ^{***} /47 (63,8%)	18 ^{***} /52 (34,6%)					
Metaanaliza badania Thomas 2008 oraz 5 latki 2009 (fixed effect)								

Data i	Wynik [^]	Intervencja n/N ^{***} (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Dzień 1., poprawa								
Liczba dawek leku, po których wystąpił łuzny stolec, wypróżnienie po 4 hod podania leków								
Thomas 2008		28/176 (15,9%)	8/48 (16,7%)					
Liczba pacjentów z łuznym stolicem w przypadku wypróżnienia po 4 hod podania leków								
Slatkin 2009		8/29 (27,6%)	0/7 (0,0%)					

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); DB - faza podwójnie zaslepiena (ang. double blind).

[^] Poprawa obejmuje następujące odpowiedzi: z rzadziej lepiej oraz trochę/nieco lepiej, natomiast pogorszenie obejmuje odpowiedzi z rzadziej gorzej oraz trochę/nieco gorzej;

^{**} W przypadku badania Thomas 2008 liczbę pacjentów z oceną stanu zdrowia wskaźnik GCIC wykonaną przez samego pacjenta lub przez lekarza. Ocena wykonana przez samego pacjenta nie została przeprowadzona przez 1 pacjenta w każdej z analizowanych grup w 7. dniu leczenia oraz przez 2 pacjentów w grupie placebo i przez 1 pacjenta w grupie metylona/treksonu w 14. dniu. Pacjenta, którzy nie mieli wykonanej oceny (ocena przez samego pacjenta lub oceną przez lekarza) w żadnym dniu nie zostały uwzględnieni w tabeli. W przypadku badania Slatkin 2009, ze względu na brak danych odnośnie liczby pacjentów, którzy mieli wykonaną ocenę wskaźnik GCIC przyjęto populację ITT;

^{***} Liczba brzości objęta oceną na podstawie % raportowanych w badaniu Slatkin 2009.

Bezpieczeństwo leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa metylona/treksonu skojarzonego z leczeniem standardowym stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu z samym leczeniem standardowym.

Tab. 41. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

Badanie	Intervencja n/N ^{***} (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane – niezależnie od stopnia nasilenia							
Jakikolwiek zdarzenie niepożądane							
Thomas 2008	51/63 (81%)	57/71 (80%)					
Bull 2015	95/116 (82%)	84/114 (74%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
BSI bezużyte							
Thomas 2008	11/63 (17%)	9/71 (13%)					
Bull 2015	39/116 (34%)	19/114 (17%)					
Metaanaliza (fixed effect dla OR i random effect dla RD)							
Wydalenia niegazów jelitowych							

Bazir	Intervenarja n/N** (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		HHTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wa rtoŝã p	RD (95% CI)	Wa rtoŝã p	
Thomas 2008	8/63 (13%)	5/71 (7%)					
Elli 2015	8/116 (7%)	5/114 (4%)					
Metas rã liza (fixed effect)							
Wymioty							
Thomas 2008	8/63 (13%)	9/71 (13%)					
Elli 2015	5/116 (4%)	10/114 (9%)					
Metas rã liza (fixed effect)							
Hidroŝã							
Thomas 2008	7/63 (11%)	5/71 (7%)					
Elli 2015	13/116 (11%)	13/114 (16%)					
Metas rã liza (fixed effect)							
Ŧ brzãk obwodowy							
Thomas 2008	5/63 (8%)	8/71 (11%)					
Elli 2015	7/116 (6%)	4/114 (4%)					
Metas rã liza (fixed effect)							
Begunka							
Thomas 2008	4/63 (6%)	3/71 (4%)					
Elli 2015	9/116 (8%)	15/114 (13%)					
Metas rã liza (fixed effect)							
Ŧ padek							
Thomas 2008	1/63 (2%)	7/71 (10%)					
Elli 2015	9/116 (8%)	4/114 (4%)					

Badanie	Intencjonalna n/N** (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metaanaliza (random effect)							
Poważne zdarzenia niepożądane							
Zaparcie							
Thomas 2008	0/63 (0%)	1/71 (1%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Duszność							
Thomas 2008	0/63 (0%)	2/71 (3%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Istota nieoddechu							
Thomas 2008	1/63 (2%)	0/71 (0%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					
Metaanaliza (fixed effect)							

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint).

Analizy post-hoc Janku 2016, która objęła dane z badań Siatkin 2009 oraz Bull 2015, wykazała, że leczenie metylonaltreksonem, a zwłaszcza odpowiedź na leczenie metylonaltreksonem, wiążą się z wydłużonym przeżyciem pacjentów, co potwierdziło testowaną hipotezę odnośnie wpływu działającego obwodowo antagonisty opioidowego receptora mi na łagodzenie postępu choroby u pacjentów z rakiem. Redukcja ryzyka zgonu dla pacjentów stosujących metylonaltrekson wynosiła w tym badaniu 37% [HR=0,63 (95% CI: 0,42; 0,95)], zaś redukcja ryzyka zgonu dla pacjentów z odpowiednią na leczenie aż 58% [HR=0,42 (95% CI: 0,26; 0,68)].

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 Ograniczenia analizy

- Z powodu różnic raportowanych punktów końcowych z badań pierwotnych w przypadku części punktów końcowych nie dysponowano dostatecznymi danymi aby

możliwe było przeprowadzenie metaanalizy. W przypadku takich punktów końcowych ekstrahowane dane przedstawiono w formie tabelarycznej.

8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Badania uwzględnione w analizie są badaniami z krótkim horyzontem czasu, tj. w przypadku badania Thomas 2008, uwzględniono wyniki pochodzące z dwutygodniowej, podwójnie zaślepionej fazy badania – w badaniu analizowano siedem dawek metylonaltreksonu. Podobnie w przypadku badania Bull 2015, horyzont podwójnie zaślepionej fazy wyniósł 14 dni. Jedynie w przypadku badania Slatkin 2009, w przypadku fazy podwójnie zaślepionej, analizowano pojedyncze podanie metylonaltreksonu (w Slatkin 2009 nie sprecyzowano dokładnie ile trwała faza podwójnie zaślepiona). W toku przeszukiwania baz nie zidentyfikowano żadnego badania z dłuższym horyzontem analizy, spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy. Krótki horyzont czasowy można jednakże przyjąć jako adekwatny dla leczenia paliatywnego. Wszystkie powyżej wymienione badania posiadały otwarte kontynuacje badania, w których wykazano, że średnia indywidualna odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego, w kolejnych dniach badania utrzymywała się na podobnym poziomie jak w przypadku wyników z fazy podwójnie-zaślepionej, co świadczy o tym, że leczenie metylonaltreksonem jest skuteczne w dłuższym horyzoncie czasu.
- W badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 analizowano dawkę 0,15 mg/kg masy ciała, natomiast w badaniu Bull 2015 uwzględniono stałe dawki metylonaltreksonu tj. 8 lub 12 mg, podawane w zależności od masy ciała pacjentów. W przypadku uwzględnienia średniej masy ciała pacjentów włączonych do badań Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 tj. odpowiednio 68,5 kg [Lipman 2011] (ramię metylonaltreksonu) oraz 70,4 kg (ramię metylonaltreksonu 0,15 mg/kg), średnie dawki metylonaltreksonu wyniosły 10,3 mg w badaniu Thomas 2008 oraz 10,6 mg w badaniu Slatkin 2009, zatem mieściły się w zakresie dawek rekomendowanych przez ChPL tj. 8 lub 12 mg i zapewne część pacjentów z obu powyżej wymienionych badań otrzymywała dawki zgodnie z zapisami ChPL, w związku z czym powyższe badania uwzględniono jako źródło danych. Ponadto oba badania tj. Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 stanowiły również główne źródła danych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych.
- W badaniu Thomas 2008, w dniu 9., 11. oraz 13., 32% pacjentów miało zwiększoną dawkę metylonaltreksonu do 0,30 mg/kg. Natomiast w badaniu Slatkin 2009 analizowano oddzielnie grupę pacjentów stosujących dawkę 0,15 mg/kg oraz 0,30 mg/kg. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, w analizie uwzględniono jedynie dane dla dawki 0,15 mg/kg (dawka zgodna z zapisami ChPL). Jak wspomniano powyżej, w badaniu Thomas 2008 analizowano łącznie pacjentów stosujących dawkę 0,15 mg/kg oraz 0,30 mg/kg, przy czym dawkę 0,30 stosowano jedynie w przypadku trzech ostatnich podań oraz przyjmowało ją zdecydowanie mniej pacjentów, co nie powinno wpłynąć negatywnie na wyniki badania.
- Publikacja, w której autorzy wykazali, że leczenie metylonaltreksonem, a zwłaszcza odpowiedź na leczenie metylonaltreksonem, wiąże się z wydłużonym przeżyciem pacjentów względem pacjentów stosujących samo leczenie standardowe stanowi

analizę post-hoc z badań Slatkin 2009 oraz Bull 2015. W Janku 2016 podkreślono, że żadne z badań uwzględnionych w analizie post-hoc, nie miało na celu wykazania różnic w przeżyciu pacjentów. Ponadto oba badania trwały tylko kilka tygodni i 58% pacjentów (62% w ramieniu metylonal treksonu oraz 54% w ramieniu placebo było cenzorowanych w momencie ostatniej obserwacji), co mogło przyczynić się do wysokiego ryzyka błędu związanego z niekompletnym zestawem danych.

- W Janku 2016 oceniano jedynie pacjentów z rakiem, natomiast wnioskowana populacja obejmuje nie tylko pacjentów z rakiem, a ogólnie pacjentów leczonych paliatywnie, przy czym zgodnie z charakterystyką demograficzną pacjentów włączonych do badań: Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015, większość stanowili pacjenci z rakiem tj. 58% w badaniu Thomas 2008, 81% w badaniu Slatkin 2009 oraz 66% w badaniu Bull 2015. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane w badaniu Janku 2016 uznano za adekwatne dla wnioskowanej populacji.
- W przypadku punktów końcowych dotyczących średniej liczby wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku ze względu na brak podanych liczebności populacji dla ocenianych punktów końcowych założono liczebności populacji zgodne z analizą ITT.

8.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo metylonal treksonu w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – Candy 2018 oraz Siemens 2016.

Autorzy opracowania Candy 2018 w analizie uwzględnili badania Bull 2015, Slatkin 2009, Thomas 2008 oraz pięć badań, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. badania Ahmedzai 2012, Dupoirion 2017, Katakami 2017, Portenoy 2008, Sykes 1996. Dane z badań o wystarczającej jakości i podobieństwie połączono w metaanalizie w celu wyznaczenia efektu zbiorczego. Zastosowano model stałego efektu („fixed-effect”). W przypadku braku statystycznej heterogeniczności użyto model efektów losowych („random-effect”). W przeglądzie oceniana była skuteczność (odpowiedź na leczenie w zakresie wypróżnień) oraz bezpieczeństwo. Wyniki analizy w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną wykazały, że metylonal trekson w porównaniu z placebo wywołał więcej wypróżnień w ciągu 24 godziny [RR = 2,77 (95% CI: 1,91; 4,04)] oraz w ciągu dwóch tygodni [RR = 9,98 (95% CI: 4,96; 20,09)]. Odsetek pacjentów, którzy w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki uzyskali wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych wyniosła 59,1% w grupie metylonal treksonu i 19,1% w grupie placebo. Nie wykazano wpływu na stopień uśmierzania bólu. Metylonal trekson nie zwiększał prawdopodobieństwa wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego [RR = 0,59 (95% CI: 0,38; 0,93)]. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odsetku uczestników doświadczających zdarzenia niepożądanego [(RR = 1,17 (95% CI: 0,94; 1,45)]. Metylonal trekson zwiększał prawdopodobieństwo występowania bólu brzucha i wzdęć.

W opracowaniu Siemens 2016 do analizy włączone zostały badania Bull 2015, Slatkin 2009, Thomas 2008 oraz cztery badania, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej

analizy, tj. badania Anissian 2012, Rauck 2012, Michna 2011 oraz Portenoy 2008. Wyniki przeprowadzonej analizy dla subgrupy odzwierciedlającej populację zdefiniowaną przez kryteria włączenia do niniejszej analizy wykazały w zakresie występowania bólu brzucha częstsze występowanie bólu w grupie metylonaltreksonu niż placebo [RR = 2,39 (95% CI: 1,07; 5,34)]. Zbliżone wyniki osiągnięto w grupie pacjentów z nienowotworowymi chorobami [RR = 2,35 (95% CI: 0,75; 7,36)].

Nie zidentyfikowano opublikowanego żadnego raportu HTA dotyczącego metylonaltreksonu we wnioskowanym wskazaniu. Na stronie The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) odnaleziono informację opublikowaną 27 marca 2013 roku dotyczącą decyzji wygaszenia przeprowadzenia oceny metylonaltreksonu w leczeniu wywołanej przez opioidy dysfunkcji jelit u chorych z zaawansowaną chorobą objętych opieką paliatywną w związku z brakiem danych dostarczonych przez producenta. The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) wstrzymało się z podjęciem oceny dotyczącej metylonaltreksonu we wnioskowanym wskazaniu do momentu opublikowania raportu przez NICE. W portalu The Scottish Medicines Consortium (SMC) 8 grudnia 2008 roku opublikowano rekomendację dotyczącą zastosowania metylonaltreksonu w leczeniu zaparcia wywołanego przez opioidy u chorych z zaawansowaną chorobą objętych opieką paliatywną. Zgodnie z dokumentem przedstawionym przez SMC metylonaltrekson wykazuje wyższość względem placebo w zakresie osiągania wypróżnień bez konieczności zastosowania środków doraźnych u pacjentów z chorobą terminalną z zaparciami wywołanymi opioidami, którzy uprzednio stosowali leczenie standardowe. Profil zdarzeń niepożądanych był zgodny z przewidywanymi. Zaznaczono jednak, że badania obejmowały niewielką liczbę pacjentów, a okres trwania fazy podwójnie zaślepionej był krótki.

8.4 Siła dowodów

Przeгляд systematyczny badań dotyczących zastosowania metylonaltreksonu w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum wskazuje na wysoką siłę dowodów. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano trzy RCT, w których bezpośrednio porównano metylonaltrekson stosowany w skojarzeniu ze standardowymi środkami przeczyszczającymi względem terapii samymi standardowymi środkami przeczyszczającymi. Najwięcej pacjentów uwzględniono w przypadku badania Bull 2015 tj. 230 pacjentów. W przypadku pozostałych badań – Thomas 2008 oraz Slatkin 2009, uwzględniono nieco mniejsze liczebności tj. odpowiednio 134 oraz 154 pacjentów [przy czym jedno z ramion leczenia uwzględnionych w badaniu Slatkin 2009 (N=55), zostało pominięte w niniejszej analizie, ze względu na dawkę niezgodną z ChPL tj. ramię dotyczące dawki 0,30 mg/kg/m.c.]. W przypadku wszystkich uwzględnionych badań pierwotnych ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniano jako nieznanie. W przypadku badań Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 do obniżenia ich jakości przyczyniło się nieznanie ryzyko w przypadku zaślepienia oceny efektów, przy czym należy podkreślić, że brak zaślepienia oceny efektów, ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych (wypróżnienie vs brak wypróżnienia), nie wpływa na wiarygodność raportowanych wyników. W przypadku pozostałych domen ocenianych w badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 przypisano im niskie ryzyko błędu. W przypadku badania Bull 2015, nieznanie ryzyko błędu

przypisano 4 kategoriom (w przypadku oceny ryzyka błędu systematycznego uwzględnionych jest 6 kategorii), a pozostałym dwóm kategoriom przypisano niskie ryzyko błędu. Jakość dowodów płynących ze zidentyfikowanych badań pierwotnych może obniżyć fakt, że wszystkie uwzględnione badania charakteryzowały się krótkim horyzontem fazy podwójnie zaślepionej tj. 14 dni w przypadku badań Thomas 2008 oraz Bull 2015 i pojedyncze podanie metylonaltreksonu w przypadku badania Slatkin 2015. Przy czym należy podkreślić, że krótki horyzont czasowy jest adekwatny dla leczenia paliatywnego oraz pozwala na ocenę skuteczności terapii (punkty końcowe dotyczą wypróżnienia po 4 godzinach oraz 24 godzinach od podania leczenia). Wszystkie powyżej wymienione badania posiadały otwarte kontynuacje, w których wykazano, że skuteczność metylonaltreksonu utrzymuje się na podobnym poziomie również w dłuższym horyzoncie obserwacji.

Ponadto w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa badania dotyczące efektywności praktycznej metylonaltreksonu. W obu badaniach wykazano, że podskórnym podawany metylonaltrekson może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu poopoioidowego zaparcia u pacjentów w stanach krytycznych.

9 Wnioski

Wyniki analizy wykazały:

- dla większości ocenianych punktów końcowych istotne statystycznie różnice na korzyść metylonaltreksonu skojarzonego z leczeniem standardowym względem placebo podawanego z leczeniem standardowym w zakresie skuteczności leczenia, zarówno w przypadku odpowiedzi na leczenie jak i jakości życia;
- dla prawie wszystkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami metylonaltreksonu skojarzonego z leczeniem standardowym względem placebo podawanego z leczeniem standardowym;
- analiza post-hoc wskazuje, że odpowiedź na leczenie metylonaltreksonem i uzyskanie wypróżnienia, wiążą się z istotnym statystycznie wydłużonym przeżyciem pacjentów.

Uzyskane wyniki wskazują, iż w przypadku zastosowania metylonaltreksonu wyższy odsetek pacjentów osiąga wypróżnienie w ciągu 4 godzin oraz 24 godzin od podania leku, co wpływa również na wyższą średnią liczbę wypróżnień w ciągu tygodnia. Odsetek pacjentów stosujących środki doraźne jest niższy w grupie metylonaltreksonu. Z punktu widzenia klinicznego szczególnie istotny jest szybkość działania terapii metylonaltreksonem - w większości przypadków wypróżnienie następuje przed upływem 4 godzin od podania leku. Mediana czasu wypróżnienia od podania pierwszej dawki w grupie metylonaltreksonu wynosi około 1 godziny, podczas gdy w grupie placebo wartość ta oscyluje wokół 24 godzin (co dla pacjenta przekłada się na osiągnięcie wypróżnienia po upływie około doby lub w dniu następnym).

W kontekście powyższych wyników zastosowanie metylonaltreksonu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum. Terapia metylonaltreksonem skojarzonym z leczeniem standardowym jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii samym leczeniem standardowym.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 03.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Analgesics , Opioid" [Mesh]	39852
#2	opiod* [tw]	110310
#3	opiod-induce* [tw]	2643
#4	#1 OR #2 OR #3	110310
#5	"Constipation"[Mesh]	13305
#6	constipation* [tw]	26732
#7	#5 OR #6	26732
#8	#4 AND #7	1803
#9	DIC [tw]	3129
#10	#8 OR #9	4727
#11	methylnaltrexone [Supplementary Concept]	282
#12	quatamary ammonium naltrexone [tw]	297
#13	naltrexone methylbromide [tw]	11
#14	N-methylnaltrexone bromide [tw]	1
#15	naltrexone MB [tw]	1
#16	naltrexone methobromide [tw]	24
#17	methylnaltrexone bromide [tw]	28
#18	methyl-naltrexone hydrobromide [tw]	0
#19	MRZ 2663BR [tw]	1
#20	Relistor [tw]	12
#21	MRZ-2663 [tw]	4
#22	naltrexonium methiodide [tw]	1
#23	MNTX [tw]	51
#24	methylnaltrexone [tw]	416
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	452
#26	#10 AND #25	199

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 03.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Analgesics , Opioid] explode all trees	6907

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#2	opioid*	21093
#3	opioid-induce*	657
#4	#1 OR #2 OR #3	21093
#5	MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees	1505
#6	constipation*	12213
#7	#5 OR #6	12213
#8	#4 AND #7	1176
#9	DIC [tw]	182
#10	#8 OR #9	1196
#11	methylnaltrexone	139
#12	quaternary ammonium naltrexone	37
#13	naltrexone methylbromide	0
#14	N-methylnaltrexone bromide	9
#15	naltrexone MB	8
#16	naltrexone methobromide	6
#17	methylnaltrexone bromide	30
#18	methyl-naltrexone hydrobromide	0
#19	MRZ 266 3BR	0
#20	Relistor	15
#21	MRZ-2663	0
#22	naltrexonium methiodide	0
#23	MNTX	41
#24	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	148
#25	#10 AND #24	85

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 03.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'17 Methylnaltrexone'/exp OR '17 Methylnaltrexone'	1016
#2	'opiate agonist'/exp OR 'opiate agonist'	396751
#3	opioid*	113766
#4	'opioid-induce*'	3939
#5	#2 OR #3 OR #4	427381
#6	'constipation'/exp OR 'constipation'	91770
#7	#6 AND #7	10120
#8	DIC	5018
#9	#7 OR #8	14736
#10	#1 AND #9	575

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 3.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Analgesics , Opioid" [Mesh]	39852
#2	opioi d* [tw]	110310
#3	opioi d-induce* [tw]	2643
#4	#1 OR #2 OR #3	110310
#5	"Constipation" [Mesh]	13305
#6	constipation* [tw]	26732
#7	#5 OR #6	26732
#8	#4 AND #7	1803
#9	OIC [tw]	3129
#10	#8 OR #9	4727
#11	methyl naltrexone [Supplementary Concept]	282
#12	quaternary ammonium naltrexone [tw]	297
#13	naltrexone methyl bromide [tw]	11
#14	N-methyl naltrexone bromide [tw]	1
#15	naltrexone MB [tw]	1
#16	naltrexone methobromide [tw]	24
#17	methyl naltrexone bromide [tw]	28
#18	methyl-naltrexone hydrobromide [tw]	0
#19	MRZ 2663BR [tw]	1
#20	Relistor [tw]	12
#21	MRZ-2663 [tw]	4
#22	naltrexonium methiodide [tw]	1
#23	MNTX [tw]	51
#24	methyl naltrexone [tw]	416
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	452
#26	#10 AND #25	199

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 3.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Analgesics , Opioid] explode all trees	6907
#2	opioi d*	21093
#3	opioi d-induce*	657
#4	#1 OR #2 OR #3	21093

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees	1 505
#6	constipation*	12 213
#7	#5 OR #6	12 213
#8	#4 AND #7	1 176
#9	DIC [tw]	182
#10	#8 OR #9	1 196
#11	methylnaltrexone	139
#12	quaternary ammonium naltrexone	37
#13	naltrexone methylbromide	0
#14	N-methylnaltrexone bromide	9
#15	naltrexone MB	8
#16	naltrexone methobromide	6
#17	methylnaltrexone bromide	30
#18	methyl-naltrexone hydrobromide	0
#19	MRZ 266 3BR	0
#20	Relistor	15
#21	MRZ-2663	0
#22	naltrexonium methiodide	0
#23	MNTX	41
#24	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	148
#25	#10 AND #24	85

Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 3.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'17 Methylnaltrexone'/exp OR '17 Methylnaltrexone'	1 016
#2	'opiate agonist'/exp OR 'opiate agonist'	39 6751
#3	opioid*	11 3766
#4	'opioid-induce*'	3 939
#5	#2 OR #3 OR #4	42 7381
#6	'constipation'/exp OR 'constipation'	91 770
#7	#6 AND #7	10 120
#8	DIC	5 018
#9	#7 OR #8	14 736
#10	#1 AND #9	575

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 48. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 3.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Analgesics , Opioid" [Mesh]	39852
#2	opioi d* [tw]	110310
#3	opioi d-induce* [tw]	2643
#4	#1 OR #2 OR #3	110310
#5	"Constipation" [Mesh]	13305
#6	constipation* [tw]	26732
#7	#5 OR #6	26732
#8	#4 AND #7	1803
#9	OIC [tw]	3129
#10	#8 OR #9	4727
#11	methyl naltrexone [Supplementary Concept]	282
#12	quaternary ammonium naltrexone [tw]	297
#13	naltrexone methyl bromide [tw]	11
#14	N-methyl naltrexone bromide [tw]	1
#15	naltrexone MB [tw]	1
#16	naltrexone methobromide [tw]	24
#17	methyl naltrexone bromide [tw]	28
#18	methyl-naltrexone hydrobromide [tw]	0
#19	MRZ 2663BR [tw]	1
#20	Relistor [tw]	12
#21	MRZ-2663 [tw]	4
#22	naltrexonium methiodide [tw]	1
#23	MNTX [tw]	51
#24	methyl naltrexone [tw]	416
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	452
#26	#10 AND #25	199

Tab. 49. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 3.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Analgesics , Opioid] explode all trees	6907
#2	opioi d*	21093
#3	opioi d-induce*	657
#4	#1 OR #2 OR #3	21093

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees	1 505
#6	constipation*	12 213
#7	#5 OR #6	12 213
#8	#4 AND #7	1 176
#9	DIC [tw]	182
#10	#8 OR #9	1 196
#11	methylnaltrexone	139
#12	quaternary ammonium naltrexone	37
#13	naltrexone methylbromide	0
#14	N-methylnaltrexone bromide	9
#15	naltrexone MB	8
#16	naltrexone methobromide	6
#17	methylnaltrexone bromide	30
#18	methyl-naltrexone hydrobromide	0
#19	MRZ 266 3BR	0
#20	Relistor	15
#21	MRZ-2663	0
#22	naltrexonium methiodide	0
#23	MNTX	41
#24	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	148
#25	#10 AND #24	85

Tab. 50. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 3.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'17 Methylnaltrexone'/exp OR '17 Methylnaltrexone'	1 016
#2	'opiate agonist'/exp OR 'opiate agonist'	39 6751
#3	opioid*	11 3766
#4	'opioid-induce*'	3 939
#5	#2 OR #3 OR #4	42 7381
#6	'constipation'/exp OR 'constipation'	91 770
#7	#6 AND #7	10 120
#8	DIC	5 018
#9	#7 OR #8	14 736
#10	#1 AND #9	575

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Interwencja vs placebo

Bull 2015

Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous Methylnal trexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med.* 2015 Jul; 18(7):593-600.

NCT00672477. Study Evaluating Subcutaneous Methylnal trexone For Treatment Of Opioid-Induced Constipation In Patients With Advanced Illness.

Thomas 2008

Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methylnal trexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2332-43.

Lipman AG, Karver S, Cooney GA, Stambler N, Israel RJ. Methylnal trexone for opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a 3-month open-label treatment extension study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25(2):136-45.

Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, Thomas J, Wang W, Su C, Israel RJ. Methylnal trexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Nov;38(5):683-90.

Peppin J, Pappagallo M, Barrett A, Bortey E, Paterson C, Forbes W. Effect of subcutaneous Methylnal trexone on patient-reported outcomes in advanced illness patients with opioid-induced constipation *Journal of Pain* (2013) 14:4 SUPPL. 1 (S62). Date of Publication: April 2013

Earnshaw SR, Klok RM, Iyer S, McDade C. Methylnal trexone bromide for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness—a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(8):911-21.

Slatkin 2009

Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, Zhukovsky DS, Stephenson R, Portenoy R, Stambler N, Israel R. Methylnal trexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009 Jan-Feb;7(1):39-46.

Bull 2015, Slatkin 2009

Janku F, Johnson LK, Karp DD, Atkins JT, Singleton PA, Moss J. Treatment with methylnaltrexone is associated with increased survival in patients with advanced cancer. *Ann Oncol.* 2016 Nov;27(11):2032-2038.

Badania efektywności praktycznej

Merchan 2017

Merchan C, Altschuler D, Papadopoulos J. Methylnaltrexone Versus Naloxone for Opioid-Induced Constipation in the Medical Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother.* 2017 Mar;51(3):203-208.

Sawh 2012

Sawh SB, Selvaraj IP, Danga A, Cotton AL, Moss J, Patel PB. Use of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in critical care patients. *Mayo Clin Proc.* 2012 Mar;87(3):255-9.

Opracowania wtórne

Candy 2018

Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 5;6:CD006332.

Siemens 2016

Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Mar 11;12:401-12.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Moss 2019	Moss J. Identifying and Treating Opioid Side Effects: The Development of Methylnaltrexone. <i>Anesthesiology</i> . 2019 Jan;130(1):142-148.	Brak pełnego tekstu, publikacja do badania Yuan 2000, które wykluczono z niniejszej analizy, ze względu na niewłaściwą populację - brak informacji o pacjentach objętych opieką paliatywną.
Webster 2017	Webster LR, Michna E, Khan A, Israel RJ, Harper JR. Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Opioid-Induced Constipation and Chronic Noncancer Pain: A Phase 3, Open-Label Trial. <i>Pain Med</i> . 2017 Aug 1;18(8):1496-1504.	Niewłaściwa populacja - brak informacji o pacjentach objętych opieką paliatywną (również dawki nie zgodne ze wskazaniem).
Mori 2017	Mori M, Ji Y, Kumar S, Ashikaga T, Ades S. Phase II trial of subcutaneous methylnaltrexone in the treatment of severe opioid-induced constipation (OIC) in cancer patients: an exploratory study. <i>Int J Clin Oncol</i> . 2017 Apr;22(2):397-404.	Niewłaściwe ramiona badania (badanie jedno ramienne).
Nalamachu 2015	Nalamachu SR, Pergolizzi J, Taylor R Jr, Slatkin NE, Barrett AC, Yu J, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: A Responder Analysis of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials. <i>Pain Pract</i> . 2015 Jul;15(6):564-71.	Badanie stanowiące analizę dwóch badań klinicznych - połączone wyniki dla 3 ramion (metylnaltreksonu w dawkach 0,15 mg/kg o raz 0,30 mg/kg o raz placebo).
Slatkin 2011	Slatkin NE, Lynn R, Su C, Wang W, Israel RJ. Characterization of abdominal pain during methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in advanced illness: a post hoc analysis of two clinical trials. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2011 Nov;42(5):754-60.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie.
Michna 2011	Michna E, Weil AJ, Duerden M, Schulman S, Wang W, Tzanis E, Zhang H, Yu D, Manley A, Randazzo B. Efficacy of subcutaneous methylnaltrexone in the treatment of opioid-induced constipation: a responder post hoc analysis. <i>Pain Med</i> . 2011 Aug;12(8):1223-30.	Niewłaściwa populacja - brak informacji o pacjentach objętych opieką paliatywną.

Yuan 2000	Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, Roizen MF. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> . 2000 Jan 19;283(3):367-72.	Niewłaściwa populacja - brak informacji o pacjentach objętych opieką paliatywną.
Yuan 1999	Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Roizen MF, Moss J. Effects of intravenous methylnaltrexone on opioid-induced gut motility and transit time changes in subjects receiving chronic methadone therapy: a pilot study. <i>Pain</i> . 1999 Dec;83(3):631-5.	Niewłaściwa populacja - brak informacji o pacjentach objętych opieką paliatywną; niewłaściwa metodyka - brak randomizacji.
EudraCT number: 2008-005692-10	A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Subcutaneous Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Subjects With Cancer-Related Pain.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie. Badania zakończone przedwcześnie z powodu problemów biznesowych/operacyjnych niezwiązanych z bezpieczeństwem i przed podaniem środków leczniczych.
EudraCT number: 2007-000854-30	Clinical Trial to compare if seriously-ill adults with constipation due to narcotics have bowel movements sooner after injection with Methylnaltrexone or placebo.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie. Nie zidentyfikowano treści publikacji.
NCT02574819	Study of Methylnaltrexone in Opioid-Induced Constipation Patients. https://clinicaltrials.gov/show/nct02574819 .	Brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie. Nie zidentyfikowano tekstu publikacji, brak wyników na clinicaltrials, status: rekturacja.
Portenoy 2008	Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, Von Gunten CF, Israel RJ. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2008 May;35(5):458-68.	Niewłaściwe ramiona badania (brak grupy kontrolnej; w badaniu dawkowany był metylnaltrekson w 3 dawkach).
Dimitroulis 2014	Dimitroulis IA, Devas A, Vasileiou S, Toumbis M. Methylnaltrexone bromide in the treatment of opioid-induced constipation in lung cancer patients. Is it effective? <i>Journal of thoracic oncology</i> . 2014, 9(9 SUPPL. 3), S204.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie. Nie zidentyfikowano treści publikacji.
Dimitroulis 2015	Dimitroulis I, Vasileiou S, Liapikou A, Toumbis M. Effectiveness of methylnaltrexone bromide as a treatment for opioid-induced constipation in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients. <i>Chest</i> , 2015, 148(4 MEETING ABSTRACT).	Brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie. Nie zidentyfikowano treści publikacji.

Neefjes 2014	Neefjes ECW, Van Der Vorst MJDL, Boddart MSA, Zuurmond WWA, Van Der Mier HJ, Beeker A, Van Den Berg HP, Van Groeningen CJ, Vrijaldenhoven S, Verheul HMW. Clinical evaluation of the efficacy of methylnaltrexone in resolving constipation induced by different opioid subtypes combined with laboratory analysis of immunomodulatory and antiangiogenic effects of methylnaltrexone. <i>BMC palliative care</i> , 2014, 13(1).	Tematyka niezgodna z przedmiotem analizy. Praca nie na temat - dotyczy skuteczności metylnaltreksonu w leczeniu OIC dla różnych podtypów opioidów: morfiny, oksykodonu i fentanyle.
EUCTR2014-004687-37-GB	Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid drug Induced Constipation (MOTION Study).	Niewłaściwa populacja - w kryteriach wykluczenia pacjenci objęci opieką paliatywną.
SRCTN75305839	Methylnaltrexone for the treatment of opioid induced constipation.	Publikacja do badania MOTION wykluczonego z niniejszej analizy, ze względu na niewłaściwą populację.
Chamberlain 2018	Chamberlain B., Rhiner M., Slatkin N.E., Stambler N., Israel R.J. Methylnaltrexone for the relief of constipation due to chronic opioid therapy in advanced illness patients with and without active cancer. <i>Postgraduate Medicine</i> (2018) 130 Supplement 1 (7-8). Date of Publication: 2018.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie. Nie zidentyfikowano treści publikacji.
Dimitroulis 2017	Dimitroulis I., Peristeris P., Toumbis M. Effectiveness of Methylnaltrexone bromide in opioid-induced constipation in advanced NSCLC patients. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> (2017) 12:11 Supplement 2 (S2232). Date of Publication: 1 Nov 2017.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie.
Patel 2016	Patel P.B., Brett S.J., O'Callaghan D., Anjum A., Cross M., Warwick J., Gordon A.C. Protocol for a randomised control trial of Methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation and gastrointestinal stasis in intensive care patients (MOTION) <i>BMJ open</i> (2016) 6:7 (e011750). Date of Publication: 13 Jul 2016.	Protokół do badania MOTION wykluczonego z niniejszej analizy, ze względu na niewłaściwą populację.
Nalamachu 2013	Nalamachu S., Pergolizzi J., Taylor R., Slatkin N., Barrett A., Yu J., Bortey E., Paterson C., Forbes W. Efficacy and safety of subcutaneous Methylnaltrexone in advanced illness patients with opioid-induced constipation: A responder analysis.	Abstrakt do publikacji Nalamachu 2015 wykluczonego z niniejszej analizy, ze względu na brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie.
Yu 2011	Yu C.S., Chun H.-K., Stambler N., Capenito J., Schulman S., Tzani E. Safety and efficacy of Methylnaltrexone in shortening the duration of postoperative ileus following segmental colectomy: Results of two randomized, placebo-controlled phase 3 trials. <i>Randazzo B. Diseases of the Colon and Rectum</i> (2011) 54:5 (570-578). Date of Publication: May 2011.	Niewłaściwa populacja - praca nie dotyczy pacjentów objętych opieką paliatywną.

Rubiales 2008	Rubiales A.S., Rivero M.L.D. V Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. <i>New England Journal of Medicine</i> (2008) 359:10 (1070-1071). Date of Publication: 4 .	Brak wyników możliwych do wykorzystania w analizie. Komentarz do badania Thomas 2008.
---------------	---	---

Badania efektywności praktycznej

Tab. 52. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Neefjes 2019	Neefjes ECW, van der Wijngaart H, van der Vorst MJDL, Ten Oever D, van der Vliet HJ, Beeker A, Rhodius CA, van den Berg HP, Berkhof J, Verheul HMW. Optimal treatment of opioid induced constipation in daily clinical practice - an observational study. <i>BMC Palliat Care</i> . 2019 Mar 29;18(1):31.	Brak retrospektywnego charakteru w przypadku badania dotyczącego metylonalntreksonu.
Watkins 2011	Watkins JL, Eckmann KR, Mace ML, Rogers J, Langley G, Smith W. Utilization of methylalntrexone (relistor) for opioid-induced constipation in an oncology hospital. <i>P T</i> . 2011 Jan;36(1):33-6.	Niezgodność tematyki badania. Badanie dotyczy statystyk dotyczących przepisywania metylonalntreksonu, podawanych dawek, harmonogramu dawko wania, liczby podawanych dawek itp.
Costanzo 2010	Costanzo R, Russo G, Piccirillo MC, Morabito A, Esposito G, Di Maio M, Forte C, Perrone F, Cuomo A. Methylalntrexone for opioid-induced constipation in patients with advanced cancer: Results of a retrospective study. <i>Annals of Oncology</i> (2010) 21 SUPPL. 8 (viii399). Date of Publication: October 2010.	Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.
Dutka 2010	Dutka J, Michaud M, Borgersen P, Yeung E, Doyle G, Lowe S, Watanabe S. Methylalntrexone for opioid-induced constipation: Clinical experience at a tertiary cancer centre. <i>Palliative Medicine</i> (2010) 24:4 SUPPL. 1 (S138-S139).	Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.
McMunnigall	McMunnigall F, Canning G, Harrison J, Welsh J. The use of methylalntrexone in clinical practice in the west of Scotland. <i>Palliative Medicine</i> (2010) 24:4 SUPPL. 1 (S66).	Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Opracowania wtórne

Tab. 53. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
-------------	------------	----------------------

Mozaffari 2018	Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Methylaltraxone bromide for the treatment of opioid-induced constipation. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2018 Jul;19(10):1127-1135.	Niewłaściwa populacja.
Nee 2018	Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, Ballou S, Itumino J, Lembo A. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2018 Oct;16(10):1569-1584.e2.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.
Movik 2009	Movik E, Ringenike T, Linnestad KK, Hofmann B, Harboe I, Klemp M. Methylaltraxone for Opioid-Induced Constipation in Cancer Treatment [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2009 Oct.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Schwenk 2017	Schwenk ES, Grant AE, Torjman MC, McNulty SE, Baratta JL, Viscusi ER. The Efficacy of Peripheral Opioid Antagonists in Opioid-Induced Constipation and Postoperative Ileus: A Systematic Review of the Literature. <i>Reg Anesth Pain Med.</i> 2017 Nov/Dec;42(6):767-777.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Mehra 2016	Mehra N, O'Connell K, Giambone GP, Baqai A, Diwan S. Efficacy of methylaltraxone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. <i>Postgrad Med.</i> 2016;128(3):282-9.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.
Santucci 2015	Santucci G, Battista V. Methylaltraxone for opioid-induced constipation in patients at the end of life. <i>Int J Palliat Nurs.</i> 2015 Apr;21(4):162, 164.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Siemens 2015	Siemens W, Gaertner J, Becker G. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation - a systematic review. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2015 Mar;16(4):515-32.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.
Ford 2013	Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2013 Oct;108(10):1566-74; quiz 1575.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.
Clemens 2013	Clemens KE, Faust M, Jaspers B, Mikus G. Pharmacological treatment of constipation in palliative care. <i>Curr Opin Support Palliat Care.</i> 2013 Jun;7(2):183-91.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Bader 2011	Bader S, Jaroslowski K, Blum HE, Becker G. Opioid-induced constipation in advanced illness: safety and efficacy of methylaltraxone bromide. <i>Clin Med Insights Oncol.</i> 2011;5:201-211. Published 2011 Jul 14.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.

Diego 2011	Diego L, Atayee R, Helmons P, Hsiao G, von Gunten CF. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> . 2011 Aug;20(8):1047-56.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Clemens 2010	Clemens KE, Klaschik E. Managing opioid-induced constipation in advanced illness: focus on methylnaltrexone bromide. <i>Ther Clin Risk Manag</i> . 2010 Mar 3;6:77-82.	Brak cech przeglądu systematycznego.
McNicol 2008	McNicol E, Boyce DB, Schumann R, Carr D. Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Pain Med</i> . 2008 Sep 9(6):634-59. Review.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.
Greenwood-Van Meerveld 2008	Greenwood-Van Meerveld B, Standifer KM. Methylnaltrexone in the treatment of opioid-induced constipation. <i>Clin Exp Gastroenterol</i> . 2008;1:49-58.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Shaiova 2007	Shaiova L, Rim F, Friedman D, Jahdi M. A review of methylnaltrexone, a peripheral opioid receptor antagonist, and its role in opioid-induced constipation. <i>Palliat Support Care</i> . 2007 Jun;5(2):161-6.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Raffa 2019	Raffa RB, Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr. Treating opioid-induced constipation in patients taking other medications: Avoiding CYP450 drug interactions. <i>J Clin Pharm Ther</i> . 2019 Jun;44(3):361-371.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Nishie K	Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, Horigome N, Hanaoka M. Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2019 May;34(5):818-829.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.
Luthra 2018	Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. <i>Gut</i> . 2018 May 5.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.
Hanson 2019	Hanson B, Siddique SM, Scarlett Y, Sultan S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. <i>Gastroenterology</i> . 2019 Jan;156(1):229-253.e5.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.
Garcia 2018	Garcia JM, Shamlivan TA. Management of Opioid-Induced Constipation in Patients with Malignancy. <i>Am J Med</i> . 2018 Sep;131(9):1041-1051.e3.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Murphy 2018	Murphy JA, Sheridan EA. Evidence Based Review of Pharmacotherapy for Opioid-Induced Constipation in Noncancer Pain. <i>Ann Pharmacother</i> . 2018 Apr;52(4):370-379.	Niewłaściwa populacja.

Gatti 2012	Gatti A, Sabato AF. Management of opioid-induced constipation in cancer patients: focus on methylnaltrexone. <i>Clin Drug Investig.</i> 2012 May 1;32(5):293-301.	Populacja szersza niż zde finiowana w kryteriach włączenia, brak wyników dla subgrupy.
Meerpohl 2008	Meerpohl JJ, Timmer A. [News from the cochrane library: mu opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction]. <i>Z Gastroenterol.</i> 2008 Sep;46(9):917-21.	Tekst publikacji w języku niemieckim.
Becker 2007	Becker G, Galandi D, Blum HE. Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2007 Nov;34(5):547-65.	Niewłaściwa populacja.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 54. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Intervencja	Comparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT00672477	Study Evaluating Subcutaneous Methylsulfonresorcinol For Treatment Of Opioid-Induced Constipation In Patients With Advanced Illness	Metylsulfonresorcinol	Placebo	Dostępne	Bull 2015 Janika 2016	Zakończono
NCT00401362	A Single Dose Efficacy Study in Inducing Laxation in Advanced Illness Patients	Metylsulfonresorcinol	Placebo	Brak	Slatkin 2009	Zakończono
NCT00402068	Study of Methylsulfonresorcinol (MSTR) for the Relief of Constipation	Metylsulfonresorcinol	Placebo	Brak	Thomas 2008 Lipman 2011 Feppin 2013 Chamberlain 2009	Zakończono

clinicaltrialsregister.eu

Na stronie clinicaltrialsregister.eu nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych spełniających kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO).

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 55. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bull 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Zaawansowana choroba, zdefiniowana jako choroba terminalna; • Oczekiwana długość życia ≥ 1 miesiąca; • Zaparcia wywołane opioidami (<3 wypróżnienia w ostatnim tygodniu i brak wypróżnienia w ciągu ostatnich 24 godzin lub 48 godzin); • Regularne przyjmowanie opioidów przez co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką metyloalketronu; • Przyjmowanie środków przeczyszczających. 	<ul style="list-style-type: none"> • Znana lub podejrzana alergia na metyloalketron lub inne podobne związki (np. naltrekson lub nalokson); • Potencjalna nieopioiowa przyczyna dysfunkcji jelit, która może być głównym czynnikiem zaparcia; • Proces chorobowy sugerujący niedrożność przewodu pokarmowego lub klinicznie znacząca aktywna choroba uchyłkowa; • Zaklinowanie stolca; • Zapalenie otrzewnej; • Operacja jelita 10 dni przed pierwszą dawką metyloalketronu; • Stomia kałowa; • Masa ciała <38 kg; • Stosowanie antagonistów opioidowych (dane z clinical trials).
Thomas 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Zaawansowana choroba, zdefiniowana jako choroba terminalna; • Oczekiwana długość życia ≥ 1 miesiąca; • Przyjmowanie opioidów przez co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką metyloalketronu; • Stabilny schemat dawkowania opioidów i środków przeczyszczających przez co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem badania; 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaparcie, którego główną przyczyną nie jest przyjmowanie opioidów; • Mechaniczna niedrożność przewodu pokarmowego; • Cewnik otrzewnowy; • Aktywna klinicznie choroba uchyłkowa; • Zaklinowanie stolca; • Ostre chirurgiczne choroby jamy brzusznej; • Stomia kałowa; • Cięża i/lub karmienie piersią; • Wcześniejsze leczenie metyloalketronem;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Zaparcia wywołane opioidami (<3 wypróżnienia w ostatnim tygodniu i brak wypróżnienia w ciągu ostatnich 24 godzin lub 48 godzin); • Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. 	<ul style="list-style-type: none"> • Udział w innych badaniach klinicznych dotyczących badanych produktów innych niż metyfonaltrkson w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym do badania.
Slatkin 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Zaawansowana choroba, zdefiniowana jako choroba terminalna; • Oczekiwana długość życia: 1-6 miesięcy; • Zaparcia wywołane opioidami; • Stabilny schemat dawkowania opioidów i środków przeczyszczających przez co najmniej 3 dni przed randomizacją; • Stabilny, ustalony schemat leczenia przeczyszczającego przez ≥ 3 dni przed leczeniem; • Brak wypróżnienia w ciągu 48 godzin przed pierwszym podaniem leku; • Stabilne parametry życiowe; • Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz stosowanie skutecznej metody kontroli płodności. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie metyfonaltrksonem, naltrksonem lub naloksonem; • Udział w innych badaniach dotyczących badanych produktów w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym do badania; • Zaparcie, którego główną przyczyną nie jest przyjmowanie opioidów; • Jakikolwiek proces chorobowy sugerujący niedrożność przewodu pokarmowego; • Cewnik otrzewnowy; • Chemioterapia; • Dializoterapia; • Aktywna klinicznie choroba uchyłkowa; • Zaklinowanie stolca; • Ostre chirurgiczne choroby jamy brzusznej; • Stomia kałowa; • Ciąża i/lub karmienie piersią.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 56. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Mecyna kreskon vs placebo						
	Bull 2015		Thomas 2008		Sardiri 2009		
	MHTX	Placebo	MHTX	Placebo	MHTX 0,15 mg/kg m.c.	MHTX 0,3 mg/kg m.c.	Placebo
Grupa badana (N)	116	114	68	71	47	55	52
Wiek							
Mediana	65,3	65,7	72	70	67,0	68,0	62,5
Zakres	b.d.	b.d.	34-98	39-98	26-96	34-89	21-100
Płeć							
Męska	60 (51,7%)	58 (50,9%)	27 (43%)	31 (44%)	25 (53,2%)	31 (56,4%)	28 (53,8%)
Żeńska	56 (48,3%)	56 (49,1%)	36 (57%)	40 (56%)	22 (46,8%)	24 (43,6%)	24 (46,2%)
Rasa/ grupa etniczna							
Kaukaska	108 (93,1%)	108 (94,7%)	61 (97%)	65 (92%)	38 (80,9%)	46 (83,6%)	46 (82,7%)
Czarna	5 (4,3%)	b.d.	1 (2%)	5 (7%)	5 (10,6%)	4 (7,3%)	3 (5,8%)
Azjatycka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3 (6,4%)	4 (7,3%)	1 (1,9%)
Wzrostowa	b.d.	3 (2,7%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	5 (9,6%)
inne	3 (2,6%)						0 (0%)
Podstawowa diagnoza							
Rak	79 (68,1%)	78 (64,0%)	37 (59%)	41 (58%)	37 (78,7%)	45 (81,8%)	46 (82,7%)
Choroba sercowo-naczyniowa	13 (11,2%)	11 (9,6%)	8 (13%)	7 (10%)	4 (8,5%)	2 (3,6%)	2 (3,8%)
ROCh P lub choroba pęcherzykowa	14 (12,1%)	13 (11,4%)	9 (14%)	5 (7%)	b.d.	b.d.	b.d.
Choroba astmowa lub osmańca	4 (3,4%)	3 (2,6%)	4 (6%)	4 (6%)	b.d.	b.d.	b.d.
HN/AIDS	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)
inne	6 (5,2%)	14 (12,3%)	5 (8%)	14 (20%)	5 (10,6%)	8 (14,5%)	7 (13,5%)
Masa ciała							
Średnia	72,2 kg	73,4 kg	b.d.	b.d.	70,4 kg	65,5 kg	67,1 kg
Mediana	68,0 kg	68,5 kg	b.d.	b.d.	70,0 kg	64,0 kg	68,1 kg
Zakres	38,1-188,8 kg	38,6-225,9 kg	b.d.	b.d.	31-135 kg	31-110 kg	29-133 kg
ECOG PS							
0	b.d.	b.d.	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1	b.d.	b.d.	3 (5%)	6 (8%)	2 (4,3%)	1 (1,8%)	2 (3,8%)
2	b.d.	b.d.	14 (22%)	16 (23%)	13 (27,7%)	15 (27,3%)	17 (32,7%)
3	b.d.	b.d.	28 (44%)	36 (51%)	19 (40,4%)	30 (54,5%)	32 (62,7%)
4	b.d.	b.d.	18 (29%)	13 (18%)	12 (25,5%)	9 (16,4%)	21 (40,4%)
							12 (23,1%)

MHTX – mecyyna kreskon; * – przypisano wartość raportowaną jako „choroba neurologiczna”; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; PS – stan sprawności (ang. Performance Status)

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 57. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	Metylo naltrekson vs placebo						
	Bull 2015		Thomas 2008		Sarkin 2009		
	AMTX	Placebo	AMTX	Placebo	AMTX 0,15 mg/kg m.c.	AMTX 0,3 mg/kg m.c.	Placebo
liczba randomizowanych pacjentów [n]	120	117	62	71	47	55	52
liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	116	114	62	71	47	55	52
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	116	114	62	71	47	55	52
liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	116	114	62 [^]	71	47	55	52
liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	27	26	10	17	2 ^{**}		
Przyczyny przerwania leczenia [n(%)]							
Naruszenie protokołu	1 (4%)	1 (4%)	1 (10%)	1 (6%)	0 (0%) ^{**}		
Działania niepożądane	10 (37%)	7 (27%)	2 (20%)	3 (18%)	0 (0%) ^{**}		
Zgon	7 (26%)	11 (42%)	5 (50%)	4 (24%)	1 (50%) ^{**}		
Wycofanie zgody	5 (19%)	3 (12%)	0 (0%)	5 (29%)	0 (0%) ^{**}		
Brak skuteczności leczenia	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%) ^{**}		
Progresa choroby	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%) ^{**}		
Niespełnienie wymogów	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (18%)	1 (50%) ^{**}		
Inne	3 (11%)	3 (12%)	1 (10%)	1 (6%)	0 (0%) ^{**}		

[^] – Jeden pacjent otrzymał metylo naltrekson w sposób niesślepiony i został uwzględniony tylko w analizie bezpieczeństwa;

^{**} – Wartość raportowa dla sumy pacjentów ze wszystkich ramion badania.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 58. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie	
Odpowiedź na leczenie	<p>W zakresie odpowiedzi na leczenie uwzględniono następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych [RFL (ang. rescue-free laxation)/RFMB (ang. rescue-free bowel movement)] w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego; • odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego; • odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej dawek produktu leczniczego; • odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii (dla dni: 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13.); • odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4. a maksymalnie 7. dawki produktu leczniczego; • średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2.; • średnia liczba wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1. oraz tygodnia 2.; • odsetek pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania; • mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki; • jakość życia.
Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie	
Zmiana wyniku w skali bólu	<p>W analizie odstępiono od przedstawiania punktów końcowych takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wyniku w skali bólu względem wartości wyjściowej dla 4-godzinnej oceny; • mediana zmiany w skali bólu względem wartości wyjściowej dla 4-godzinnej oceny.
Bezpieczeństwo – punkty uwzględnione w analizie	
Zdarzenia niepożądane	<p>W zakresie zdarzeń niepożądanych uwzględniono następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane – niezależnie od stopnia nasilenia; • poważne zdarzenia niepożądane.
Bezpieczeństwo – punkty nieuwzględnione w analizie	

Punkt końcowy	Komentarz
Ocena oznak odstawienia opioidów w zmodyfikowanej skali Himmelsbacha	W analizie odstąpiono od przedstawiania oceny oznak odstawienia opioidów.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 59. Metodyka badań.

Badanie	Metylonaltekson vs placebo		
	Thomas 2008	Slatkin 2009	Bull 2015
Metoda badania	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, III fazy	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, III fazy	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, III/IV fazy
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba ośrodków	27 ośrodków (domów opieki, hospicjów oraz ośrodków opieki paliatywnej) w USA i Kanadzie	17 ośrodków (hospicjów i innych placówek opieki paliatywnej) w USA	Ośrodki w USA
Liczebność populacji (randomizowani/na lista skut./na lista bez p.)	133/133/134	154/154/154	230/230/230
Czas obserwacji	2 tygodnie fazy podwójnie zaślepionej a następnie przedłużenie badania o 3-miesięczną fazę niez zaślepioną	Jedno podanie w fazie podwójnie zaślepionej, a następnie przedłużenie badania (28-dniowa faza niez zaślepioną)	2 tygodnie fazy podwójnie zaślepionej a następnie przedłużenie badania o 10-tygodniową fazę niez zaślepioną
Populacja	Dorośli pacjenci z zaostrzoną chorobą, zdefiniowaną jako choroba terminalna, cierpiący na powikłowe zaparcie	Dorośli pacjenci z zaostrzoną chorobą, zdefiniowaną jako choroba terminalna, cierpiący na powikłowe zaparcie	Dorośli pacjenci z zaostrzoną chorobą, zdefiniowaną jako choroba terminalna, cierpiący na powikłowe zaparcie
Porównywane interwencje	Metylonaltekson (N = 62) podawany podskórnie w dawkach: 0,15 mg/kg m.a. lub 0,30 mg/kg m.a. w przypadku zwiększenia dawki w 2. tygodniu badania	Metylonaltekson (N = 102) podawany podskórnie w dawkach: 0,15 mg/kg m.a. (N = 47) lub 0,30 mg/kg m.a. (N = 55)	Metylonaltekson (N = 116) podawany podskórnie w dawkach: 8 mg lub 12 mg
	Placebo (N = 71) podawane podskórnie	Placebo (N = 52) podawane podskórnie	Placebo (N = 114) podawane podskórnie
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak
Udział sponsorów	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Progerias Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Progerias Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Salix Pharmaceuticals
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority - badanie zaprojektowane tak, by wykazać wyższość metylonalteksonu względem placebo w zakresie wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych	Superiority - badanie zaprojektowane tak, by wykazać wyższość metylonalteksonu względem placebo w zakresie wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych	Superiority - badanie zaprojektowane tak, by wykazać wyższość metylonalteksonu względem placebo w zakresie wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych

m.a. - masa ciała, ITT - populacja pacjentów leczenia zgodnie z zaplanowanym leczeniem (a reg. intention to treat)

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Interwencja vs placebo							
Thomas 2008	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Nieznane
Slatkin 2009	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Nieznane
Bull 2015	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Nieznane

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;

- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- **Selektywne raportowanie**
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- **Ogólna jakość**
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 19.07.2019 r.].

Tab. 61. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Candy 2018	Siemens 2016
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy RCO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populację, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - oporajnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p>	Tak	Tak
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadnia je (niezależnie od odstępstwa od protokołu)?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: za pytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia / wyłączenia, ocena ryzyka błędów.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania, uzasadnienia wszelkich odstępstw od protokołu.</p>	Tak (przebieg stał się aktualizacją wczesniej jego przeglądów – (Mullis 2008 oraz Candy 2011))	Tak (przebieg stał się aktualizacją wczesniej jego przeglądu – (Siemens 2015))
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączenia jedynie niandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i niandomizowanych badań.</p>	Tak	Tak

Czy jest to badanie wtórne?	Candy 2018	Stemers 2016
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompletnojej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skontaktować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu po przedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</p>	Tak	Nie (przebieg stanowi aktualizację wcześniejszego przeglądu, we wcześniejszym przeglądzie autorzy przeszukali kilka baz, w przypadku aktualizacji autorzy przeszukali tylko jedną bazę tj. PubMed)
<p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych do osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań osiągnięto do dobre rozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</p>	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Nie (w poprzednim przeglądzie zaznaczono, że selekcji badań dokonywało dwóch niezależnych autorów, w przypadku aktualizacji nie podano takiej informacji)
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakcji z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</p>	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Nie
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań uzasadnił wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Tak	Nie
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekt badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć namy czasowe dla dalszych działań (follow up).</p>	Tak	Tak

Czy autorzy przeglądu badali różnorodność	Candy 2018	Stemmer 2016
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania historyczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z: nieukrytej selekcji, oraz braku załączenia pacjentów do badania przy ocenie wyniku (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak ciśnienie).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z: selekcji w portowej selekcji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji w portowej selekcji wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub badania tylko określonego parametru.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędów selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji w portowej selekcji wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub badania tylko określonego parametru.</p>	Tak	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Tak	Nie
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania historyczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyzryty heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynnik zakłócający, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowanie efektów nie były dostępne, osobno w portowej podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>	Tak	Tak

Opis na jej końcu badania wtórnym	Grady 2018	Stemler 2016
<p>Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiernym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.</p>	Tak	Tak (autorzy zaznaczyli, że wszystkie badania uwzględnione w metaanalizie charakteryzowały się dopuszczalnym ryzykiem popełnienia błędów systematycznego)
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania / omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania nierandomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.</p>	Tak	Tak (autorzy zaznaczyli, że wszystkie badania uwzględnione w metaanalizie charakteryzowały się dopuszczalnym ryzykiem popełnienia błędów systematycznego)
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności obserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p>	Tak	Tak
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badania”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo wielkości wpływu błędów publikacji.</p>	Tak	Nie
<p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymał środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposobu zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</p>	Tak	Tak

Interpretacja wyniku:

Ocenę poszczególnych pozycji nie powinni być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponujemy schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w kryteriach oraz niekryteriach domena. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni zdecydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Kryteria domeny AMSTAR 2:

Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)

Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)

Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)

Co ma być kształt badań i wartości	Orndy 2018	Stemmer 2016
------------------------------------	------------	--------------

Ryzyko błędów poszczególnych badań i ich wpływ na do przeglądu (punkt 9)

Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)

Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)

Ważność obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ważność ogólna przeglądu:

Wysoka - brak lub jedenś błąd w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszernie podsumowanie wyników dostępnych badań.

Umiarkowana - więcej niż jedenś błąd w niekrytycznej domenie: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.

Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyzerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyzerpującego podsumowania dostępnych badań.

^ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 62. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Bzdanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Intervencja		Kontrola	
				n	H	n	H

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa metylonaltreksonu (Relistor®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 19.07.2019.

Europejska agencja ds. Leków (European Medicines Agency, EMA)

Na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA) znaleziono następujące informacje. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Relistor (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to ból brzucha, nudności, biegunka i wzdęcia. Wymienione działania niepożądane są na ogół łagodne lub umiarkowane. Pełny wykaz wszystkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Relistor znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Nie należy stosować leku Relistor u pacjentów, u których jelita są niedrożne, u których występuje ryzyko nawrotu niedrożności jelit lub u których występuje stan wymagający natychmiastowej operacji jelit. Pełny wykaz ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.

URPL

Na stronie polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) znaleziono następujące informacje. Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Relistor zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących ten lek. Lekarze powinni być świadomi, że Relistor należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącymi lub podejrzanymi zmianami w obrębie przewodu pokarmowego oraz, że należy poradzić pacjentom bezwzględne zgłaszanie ciężkich, utrzymujących się i (lub) pogarszających się objawów ze strony przewodu pokarmowego.

FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Relistor. Dotyczą one głównie przeciwwskazania do stosowania leku w przypadku niedrożności jelit lub historii niedrożności jelit. Lekarze powinni poradzić pacjentom zgłaszanie informacji takich jak schorzenia związane z nerkami, problemy związane z żołądkiem lub jelitami (w tym wrzody żołądka, chorobę Crohna, zapalenie uchyłków, raka żołądka lub jelita lub zespół Ogilviego) przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia istotne jest także poinformowanie w przypadku ciąży lub jej planowaniu.

LAREB

Nie odnaleziono informacji.

MHRA

Nie odnaleziono informacji.

TGA

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków znaleziono następujące informacje. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi ciężka lub uporczywa biegunka, należy zalecić pacjentom, aby nie kontynuowali leczenia produktem Relistor i skonsultowali się z lekarzem. Zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego w związku ze stosowaniem metylonaltreksonu. Perforacje obejmowały różne regiony przewodu pokarmowego (np. żołądek, dwunastnicę, okrężnicę). Relistor należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znanymi lub podejrzanymi zmianami przewodu pokarmowego. Należy zalecić pacjentom przerwanie leczenia lekiem Relistor i natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpią u nich ciężkie, uporczywe i (lub) nasilone objawy brzuszne.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 63. Wyniki z zakresu skuteczności.

Badanie	Intervencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
0-dobek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego							
Bull 2015	81/116 (70%)	20/114 (18%)					
Thomas 2008	30/62 (48%)	11/71 (16%)					
Slatkin 2009	29/47 (62%)	7/52 (13%)					
Metaanaliza (fixed effect dla OR i random effect dla RD)							
0-dobek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego							
Bull 2015	98/116 (85%)	61/114 (54%)					
Slatkin 2009	32/47 (68%)	14/52 (27%)					
Thomas 2008*	39/62 (63%)	23/71 (32%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
0-dobek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego							
Bull 2015	73/116 (63%)	11/114 (10%)					
Thomas 2008	32/62 (52%)	6/71 (9%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
0-dobek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 4 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii							
Thomas 2008	3.	26/57 (46%)	6/65 (9%)				
	5.	27/58 (47%)	8/63 (13%)				
	7.	21/56 (38%)	4/59 (7%)				
	9.	23/56 (41%)	8/53 (15%)				
	11.	19/51 (37%)	5/52 (10%)				
	13.	18/47 (38%)	4/51 (8%)				
0-dobek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doustnych w ciągu 24 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii							
Thomas 2008*	3.	35/57 (61%)	20/65 (31%)				

Bada nie	Interven cja n/N (%)	I omparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p		
	5.	36/58 (62%)	18/63 (29%)					
	7.	35/56 (63%)	18/59 (31%)					
	9.	31/56 (55%)	22/58 (38%)					
	11	30/51 (59%)	19/52 (37%)					
	13	31/47 (66%)	20/51 (39%)					
0 dzetek pacjentów w wypróbie nie miało stosowania środków domożnych w ciągu 4 godzin od podania do najmiej 4. a maksymalnie 7. dawki produktu leczniczego								
Bull 2015	56/90 (62%)	4/82 (5%)						
0 dzetek pacjentów stosujących środki domożne w trakcie trwania badania								
Bull 2015	31/116 (26,7%)	46/114 (40,4%)						
0 dzetek pacjentów z 3 wypróbnieniami bez stosowania środków domożnych w ciągu tygodnia								
Thomas 2008	42/62 (68%)	32/71 (45%)						
Mediana czasu do wypróbnienia od podania pierwszej dawki (pacjenci z m.a. < 62 kg) [h]								
Bull 2015	0,8	24,5	-	< 0,0001	-	-	-	-
Mediana czasu do wypróbnienia od podania pierwszej dawki (pacjenci z m.a. ≥ 62 kg) [h]								
Bull 2015	0,8	22,2	-	< 0,0001	-	-	-	-
Mediana czasu do wypróbnienia od podania pierwszej dawki (wszysty pacjenci niezależnie od masy ciała) [h]								
Slatkin 2009	1,1	> 24	-	< 0,0001	-	-	-	-
Thomas 2008	6,3	> 48	-	< 0,0010	-	-	-	-
Bull 2015	0,8	23,6	-	< 0,0001	-	-	-	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint).

* Dane pochodzą ze zidentyfikowanej analizy ekonomicznej [Emshtw 2010].

Tab. 64. Wyniki z zakresu skuteczności c.d.

Bada nie	Interven cja			I omparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Średnia	SD	RD (95% CI)	Wartość p
Średnia liczba wypróbnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1.								
Bull 2015	116*	4,90	3,57	114*	3,00	3,81		
Średnia liczba wypróbnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 2.								
Bull 2015	116*	3,20	2,75	114*	2,20	3,00		
Średnia liczba wypróbnień bez stosowania środków domożnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1.								
Bull 2015	116*	4,90	3,85	114*	2,20	3,81		
Średnia liczba wypróbnień bez stosowania środków domożnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 2.								
Bull 2015	116	3,20	3,02	114	2,00	2,72		

Badanie	Intervencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	AAD (95% CI)	Średnia	SD	RD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach;

^ ze względu na brak podanych liczebności populacji dla ocenianego punktu końcowego zabrano liczebności populacji zgodne z analizą ITT

Tab. 65. Jakość życia.

Data	Wynik*	Intervencja n/N** (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		HNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Wyniki wskaźnika Global Clinical Impression of Change								
Ocena wykonana przez pacjenta – badanie Thomas 2018								
7.	Poprawa	36/49 (73,5%)	20/57 (35,1%)					
	Bez zmian	12/49 (24,5%)	34/57 (59,6%)					
	Pogorszenie	0/49 (0,0%)	2/57 (3,5%)					
14.	Poprawa	36/53 (67,9%)	25/56 (44,6%)					
	Bez zmian	14/53 (26,4%)	27/56 (48,2%)					
	Pogorszenie	2/53 (3,8%)	2/56 (3,6%)					
Ocena wykonana przez lekarza – badanie Thomas 2018								
7.	Poprawa	34/49 (69,4%)	20/57 (35,1%)					
	Bez zmian	15/49 (30,6%)	35/57 (61,4%)					
	Pogorszenie	0/49 (0,0%)	2/57 (3,5%)					
14.	Poprawa	36/53 (67,9%)	23/56 (40,9%)					
	Bez zmian	16/53 (30,2%)	25/56 (44,6%)					
	Pogorszenie	1/53 (1,9%)	3/56 (5,4%)					
Ocena wykonana przez pacjenta – badanie Slatkin 2009								
Faza DB (jedno podanie)	Poprawa	23***/47 (59,6%)	11***/52 (21,2%)					
Poprawa / pogorszenie w zakresie odzwierciedlenia do legitymności związków zaparciem								
Badanie Thomas 2018								
1.	Poprawa	29/55 (52,7%)	19/64 (29,7%)					
	Bez zmian	24/55 (43,6%)	40/64 (62,5%)					
	Pogorszenie	2/55 (3,6%)	5/64 (7,8%)					

Data	Wynik*	Interwencja n/N** (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
7.	Poprawa	29/45 (64,4%)	24/48 (50,0%)					
	Bez zmian	12/45 (26,7%)	12/48 (25,0%)					
	Pogorszenie	4/45 (8,9%)	12/48 (25,0%)					
14.	Poprawa	32/53 (60,4%)	29/54 (53,7%)					
	Bez zmian	13/53 (24,5%)	15/54 (27,8%)					
	Pogorszenie	8/53 (15,1%)	10/54 (18,5%)					
Ocena wykonana przez pacjenta – badanie 5 latki n2009								
Ocena po 4 h od podania pierwszej dawki	Poprawa	30 ^{***} /47 (63,8%)	18 ^{***} /52 (34,6%)					
Metaanaliza badania Thomas 2008 oraz 5 latki n2009 (fixed effect)								
Dzień 1., poprawa								
Liczba dawek leku, po których wystąpił luźny stolec, wpróżnienie po 4 h od podania leków								
Thomas 2008		23/176 (15,9%)	8/48 (16,7%)					
Liczba pacjentów z luźnym stolicem w przypadku wpróżnienia po 4 h od podania leków								
5 latki n2009		8/29 (27,6%)	0/7 (0,0%)					

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional beneficial endpoint); DB - faza podwójnie zaslepienia (ang. double blind).

* Poprawa obejmuje następujące odpowiedzi: z racz nie lepiej oraz trochę/nieco lepiej, natomiast pogorszenie obejmuje odpowiedzi z racz nie gorzej oraz trochę/nieco gorzej;

** W przypadku badania Thomas 2008 ocena liczbę pacjentów ocenił stan zdrowia wskaźnik GCIK wykonaną przez samego pacjenta lub przez lekarza. Ocena wykonana przez samego pacjenta nie została przeprowadzona przez 1 pacjenta w każdej z analizowanych grup w 7. dniu leczenia oraz przez 2 pacjentów w grupie placebo i przez 1 pacjenta w grupie metylonaftreksoru w 14. dniu leczenia, którzy nie mieli wykonanej oceny (ocena przez samego pacjenta lub ocena przez lekarza) w żadnym dniu nie zostały uwzględnione w tabeli. W przypadku badania 5 latki n2009, ze względu na brak danych o liczbie pacjentów, którzy mieli wykonaną ocenę wskaźnik GCIK przyjęto populację ITT;

*** Liczba brzośi obciążone na podstawie % raportowanych w badaniu 5 latki n2009.

Tab. 66. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

Badanie	Interwencja n/N** (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane – niezależnie od stopnia nasilenia							
Jedynokrotnie zdarzenie niepożądane							
Thomas 2008	51/63 (81%)	57/71 (80%)					
Bull 2015	95/116 (82%)	84/114 (74%)					
Metaanaliza (fixed effect)							

Badańie	Interwencja n/N** (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
BSL bezuża							
Thomas 2008	11/63 (17%)	9/71 (13%)					
EJL 2015	39/116 (34%)	19/114 (17%)					
Metaanaliza (fixed effect dla OR i random effect dla RD)							
Wydalanie gazów wjelitowych							
Thomas 2008	8/63 (13%)	5/71 (7%)					
EJL 2015	8/116 (7%)	5/114 (4%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Wymioty							
Thomas 2008	8/63 (13%)	9/71 (13%)					
EJL 2015	5/116 (4%)	10/114 (9%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Mudrości							
Thomas 2008	7/63 (11%)	5/71 (7%)					
EJL 2015	13/116 (11%)	13/114 (16%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
0 brzękobwodowy							
Thomas 2008	5/63 (8%)	8/71 (11%)					
EJL 2015	7/116 (6%)	4/114 (4%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Begunka							
Thomas 2008	4/63 (6%)	3/71 (4%)					
EJL 2015	9/116 (8%)	15/114 (13%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Ilipadek							
Thomas 2008	1/63 (2%)	7/71 (10%)					
EJL 2015	9/116 (8%)	4/114 (4%)					
Metaanaliza (random effect)							
Poważne zdarzenia niepożądane							
Zaparcie							

Badanie	Interwencja n/N** (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Thomas 2008	0/63 (0%)	1/71 (1%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Duszność							
Thomas 2008	0/63 (0%)	2/71 (3%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Istota nie oddechu							
Thomas 2008	1/63 (2%)	0/71 (0%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					
Metaanaliza (fixed effect)							

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, którym należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint).

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].	15
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram PRISMA [Moher 2009].	17
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	18
Rys. 4. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla RD.	30
Rys. 5. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla OR.	31
Rys. 6. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla RD.	32
Rys. 7. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla OR.	32
Rys. 8. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla RD.	33
Rys. 9. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego – wyniki metaanalizy dla OR.	33
Rys. 10. Poprawa w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem – wyniki metaanalizy dla OR.	41
Rys. 11. Poprawa w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem – wyniki metaanalizy dla RD.	41
Rys. 12. Odsetek pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym – wyniki metaanalizy dla OR.	46
Rys. 13. Odsetek pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym – wyniki metaanalizy dla RD.	46
Rys. 14. Odsetek pacjentów z bólem brzucha – wyniki metaanalizy dla OR.	46
Rys. 15. Odsetek pacjentów z bólem brzucha – wyniki metaanalizy dla RD.	47
Rys. 16. Odsetek pacjentów z wydalaniem gazów jelitowych – wyniki metaanalizy dla OD.	47
Rys. 17. Odsetek pacjentów z wydalaniem gazów jelitowych – wyniki metaanalizy dla RD.	47
Rys. 18. Odsetek pacjentów z wymiotami – wyniki metaanalizy dla OR.	48
Rys. 19. Odsetek pacjentów z wymiotami – wyniki metaanalizy dla RD.	48
Rys. 20. Odsetek pacjentów z nudnościami – wyniki metaanalizy dla OR.	48

Rys. 21. Odsetek pacjentów z nudnościami – wyniki metaanalizy dla RD.....	49
Rys. 22. Odsetek pacjentów z obrzękiem obwodowym – wyniki metaanalizy dla OR.....	49
Rys. 23. Odsetek pacjentów z obrzękiem obwodowym – wyniki metaanalizy dla RD.....	49
Rys. 24. Odsetek pacjentów z biegunką – wyniki metaanalizy dla OR.	50
Rys. 25. Odsetek pacjentów z biegunką – wyniki metaanalizy dla RD.	50
Rys. 26. Odsetek pacjentów doznających upadku – wyniki metaanalizy dla OD.....	50
Rys. 27. Odsetek pacjentów doznających upadku – wyniki metaanalizy dla RD.....	51
Rys. 28. Odsetek pacjentów z bólem brzucha (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla OR.	53
Rys. 29. Odsetek pacjentów z bólem brzucha (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla RD.	54
Rys. 30. Odsetek pacjentów z dusznością (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla OR.	54
Rys. 31. Odsetek pacjentów z dusznością (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla RD.	54
Rys. 32. Odsetek pacjentów z ustaniem oddechu (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla OR.....	55
Rys. 33. Odsetek pacjentów z ustaniem oddechu (poważne zdarzenie niepożądane) – wyniki metaanalizy dla RD.....	55
Rys. 34. Liczebność pacjentów uwzględnionych w Janku 2016 (pacjenci z rakiem).	56

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	10
Tab. 3. Kryteria selekcji op racowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 5. Opracowania wtórne.	19
Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	22
Tab. 7. Charakterystyka badań skuteczności praktycznej włączonych do opracowania.	24
Tab. 8. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego.	30
Tab. 9. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego.	31
Tab. 10. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego.	32
Tab. 11. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii.	34
Tab. 12. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania kolejnych dawek produktu leczniczego w trakcie 13 dni terapii.	35
Tab. 13. Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4, a maksymalnie 7, dawki produktu leczniczego.	36
Tab. 14. Średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1, oraz tygodnia 2.	36
Tab. 15. Średnia liczba wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania leku dla tygodnia 1, oraz tygodnia 2.	36
Tab. 16. Odsetek pacjentów stosujących środki doraźne w trakcie trwania badania.	37
Tab. 17. Odsetek pacjentów z ≥ 3 wypróżnieniami bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia.	37
Tab. 18. Mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki.	38
Tab. 19. Wyniki w skali <i>Global Clinical Impression of Change</i>	39
Tab. 20. Poprawa/pogorszenie w zakresie odczuwanych dolegliwości związanych z zaparciem.	40
Tab. 21. Liczba dawek leku, po których występował luźny stolec, wypróżnienie po 4 h od podania leków.	42
Tab. 22. Liczba pacjentów z luźnym stolcem w przypadku wypróżnienia po 4 h od podania leków.	42
Tab. 23. Zdarzenia niepożądane – niezależnie od stopnia nasilenia.	43

Tab. 24. Zdarzenia niepożądane – niezależnie od stopnia nasilenia – wynik metaanalizy.	44
Tab. 25. Poważne zdarzenia niepożądane (faza niezaślepienia).	51
Tab. 26. Poważne zdarzenia niepożądane – wynik metaanalizy.	53
Tab. 27. Wyniki analizy post-hoc Janku 2016.	57
Tab. 28. Średnia indywidualna odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego.	59
Tab. 29. Mediana czasu do wypróżnienia wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ciągu 4h.	60
Tab. 30. Odsetek pacjentów z poprawą w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem.	60
Tab. 31. Liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia.	60
Tab. 32. Liczba dni z wypróżnieniem w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia.	61
Tab. 33. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia (faza niezaślepienia).	62
Tab. 34. Szacowane skumulowane światowe dane dotyczące ekspozycji pacjentów na metylonal trekson.	64
Tab. 35. Szacowane okresowe światowe dane dotyczące ekspozycji pacjentów na metylonal trekson.	64
Tab. 36. Podsumowanie wszystkich działań niepożądanych, zgłaszanych firmie na całym świecie, dotyczących metylonal treksonu (nieokreślonego znaku towarowego) w okresie skumulowanym.	64
Tab. 37. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane z dnia 23.07.2019) [https://bi.ema.europa.eu/].	65
Tab. 38. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (23.07.2019) [vigiaccess.org].	66
Tab. 39. Wyniki z zakresu skuteczności.	71
Tab. 40. Jakość życia.	72
Tab. 41. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.	74
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 03.06.2019.	82
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 03.06.2019.	82
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 03.06.2019.	83
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 3.06.2019.	84
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 3.06.2019.	84
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 3.06.2019.	85

Tab. 48. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 3.06.2019.	86
Tab. 49. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 3.06.2019.	86
Tab. 50. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 3.06.2019.	87
Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	90
Tab. 52. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.	93
Tab. 53. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	93
Tab. 54. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	97
Tab. 55. Kryteria włączenia i wykluczenia.	98
Tab. 56. Wyjściowe dane demograficzne.	100
Tab. 57. Przyczyny nieukończenia badania.	102
Tab. 58. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	103
Tab. 59. Metodyka badań.	105
Tab. 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	106
Tab. 61. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.	108
Tab. 62. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	113
Tab. 63. Wyniki z zakresu skuteczności.	116
Tab. 64. Wyniki z zakresu skuteczności c.d.	117
Tab. 65. Jakość życia.	118
Tab. 66. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.	119

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- Arkenau 2008** Arkenau HT, Olmos D, Ang JE et al. Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Cancer* 2008; 98: 1029-1033.
- Arkenau 2009** Arkenau HT, Barriuso J, Olmos D et al. Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2692-2696.
- Bull 2015** Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med.* 2015 Jul;18(7):593-600.
- Candy 2011** Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.
- Chamberlain 2009** Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, Thomas J, Wang W, Su C, Israel RJ. Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Nov;38(5):683-90.
- Earnshaw 2010** Earnshaw SR, Klok RM, Iyer S, McDade C. Methylnaltrexone bromide for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness – a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(8):911-21.
- EMA 2015** EMA/CHMP/249216/2015. Dostęp online: 05.08.2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-relistor_en.pdf
- Janku 2016** Janku F, Johnson LK, Karp DD, Atkins JT, Singleton PA, Moss J. Treatment with methylnaltrexone is associated with increased survival in patients with advanced cancer. *Ann Oncol.* 2016 Nov;27(11):2032-2038.
- Lipman 2011** Lipman AG, Kanver S, Cooney GA, Stambler N, Israel RJ. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a 3-month open-label treatment extension study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25(2):136-45.
- McNicol 2008** McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.
- Merchan 2017** Merchan C, Altshuler D, Papadopoulos J. Methylnaltrexone Versus Naloxone for Opioid-Induced Constipation in the Medical Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother.* 2017 Mar;51(3):203-208.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- NCT00672477** Study Evaluating Subcutaneous Methylnaltrexone For Treatment Of Opioid-Induced Constipation In Patients With Advanced Illness.
- Peppin 2013** Peppin J, Pappagallo M, Barrett A, Bortey E, Paterson C, Forbes W. Effect of subcutaneous Methylnaltrexone on patient-reported outcomes in advanced illness patients with opioid-induced constipation *Journal of Pain* (2013) 14:4 SUPPL. 1 (S62). Date of Publication: April 2013
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Sawh 2012

Sawh SB, Selvaraj IP, Danga A, Cotton AL, Moss J, Patel PB. Use of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in critical care patients. *Mayo Clin Proc.* 2012 Mar;87(3):255-9.

Siemens 2015

Siemens W1, Gaertner J, Becker G. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Mar;16(4):515-32.

Slatkin 2009

Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, Zhukovsky DS, Stephenson R, Portenoy R, Stambler N, Israel R. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009 Jan-Feb;7(1):39-46.

Thomas 2008

Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2332-43.