



# **Metylonaltrekson (Relistor<sup>®</sup>) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie**

**Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, sierpień 2019

**Autorzy**

[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](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

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

**Informacje dodatkowe**

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

[Redacted]

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>3</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>7</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	7
2.2 Etiologia i patogenezą .....	7
2.3 Rozpoznawanie .....	8
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	9
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	10
2.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	12
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
2.8 Wybór populacji docelowej .....	15
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>17</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	17
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	17
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	18
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	18
3.1.4 Mechanizm działania .....	19
3.1.5 Przeciwwskazania .....	19
3.1.6 Przedawkowanie .....	20
3.1.7 Działania niepożądane .....	20
3.1.8 Kompetencje personelu .....	20
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	20
3.3 Wnioskowane warunki refundacji .....	21
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....	22
3.5 Rekomendacje refundacyjne .....	23
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	23
3.5.1 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	23
<b>4 Technologie opcjonalne</b> .....	<b>27</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych .....	27
<b>5 Efekty zdrowotne</b> .....	<b>29</b>
<b>6 Rodzaj i jakość dowodów</b> .....	<b>30</b>
<b>7 Podsumowanie</b> .....	<b>31</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>32</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>33</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AGA</b>	American Gastroenterological Association
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AOTMŹT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>BSFS</b>	Bristol Stool Form Scale
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ESMO</b>	European Society of Medical Oncology
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GMMMG</b>	Greater Manchester Clinical Standards Board
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OTC</b>	Lek wydawany bez recepty (ang. <i>over-the-counter drug</i> )
<b>PAMORA</b>	Obwodowy antagonista receptora opioidowego mu (ang. <i>peripherally acting mu-opioid receptor antagonist</i> )
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICO(S)</b>	<i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>
<b>PTMP</b>	Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
<b>ZJWO</b>	Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami
<b>ZWO</b>	Ząpcie wywołane opioidami

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest opis problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Relistor® (metylonaltrekson) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Wnioskowane wskazanie to leczenie 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 oxycodonihydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.

## Problem zdrowotny

Jako zaparcie definiuje się stan, w którym występuje zmniejszona częstość wypróżnień (najczęściej przyjmuje się liczbę poniżej 3 wypróżnień w ciągu 7 dni) lub zgłaszane są przez pacjenta objawy, takie jak trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia. Zaparcie stolca wywołane opioidami (ZWO) definiowane jest jako zaparcie, którego przyczyną jest stosowanie opioidów. Zaparcie wywołane opioidami należy do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów. Jest to działanie stałe i nasilające się wraz z długością stosowania opioidów. ZWO częściej wymaga przyjmowania leków przeczyszczających (80% vs 55%) i słabiej reaguje na środki przeczyszczające niż zaparcie spowodowane innymi przyczynami. Zle leczone ZWO jest istotną przeszkodą w skutecznej terapii silnego bólu wymagającego zastosowania analgetyku opioidowego. Co dziesiąty pacjent z zaparciem stolca wymaga zmiany analgetyku, a ponad połowa otrzymuje analgezję niewystarczającą ze względu na obawę wystąpienia działań niepożądanych. Zaparcie wiąże się niemal zawsze z istotnym obniżeniem jakości życia, a nieskutecznie leczone prowadzi do pogorszenia stanu ogólnego, niedrożności przewodu pokarmowego i przedwczesnego zgonu, w obrazie wstrząsu septycznego lub perforacji jelita grubego. Innym następstwem ZWO jest obciążenie ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej, przede wszystkim wskutek zwiększonego zużycia środków przeczyszczających, dodatkowych interwencji personelu medycznego i hospitalizacji.

## Epidemiologia

Szacuje się, że zaparcie stolca wywołane opioidami występuje u około 60-80% chorych na nowotwory leczonych opioidami.

## Metody leczenia

Aktualne postępowanie medyczne u pacjentów z zaparciami wywołanymi opioidami obejmuje: działania profilaktyczne (w tym: zalecenia dietetyczne i behawioralne), podawanie leków przeczyszczających, leczenie przyczyn odwracalnych, niektóre leki prokinetyczne (itopryd i prukalopryd) oraz terapie celowane, tj. połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych (oksycodon z naloksonem) oraz podanie antagonisty receptora opioidowych o działaniu obwodowym (w Polsce jedynie metylonaltrekson). Postępowanie interwencyjne (wlewki doodbytnicze, ręczne wydobycie stolca) zarezerwowane jest dla osób, u których wyczerpano inne możliwości leczenia zaparcia, ponieważ jest to leczenie źle tolerowane przez pacjentów i obciążone ryzykiem zgonu w trakcie wykonywania.

## Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia medyczna we wskazaniu objętym wnioskiem.

## Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią do rośli pacjenci z zaparciem wywołanym opioidami, leczeni paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum ;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi metylonaltrekson (Relistor<sup>®</sup>) podawany podskórnie ;
- (C) komparatory, do których należy:
  - naturalny przebieg choroby w trakcie leczenia standardowego środkami przeczyszczającymi ;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - w zakresie skuteczności:
    - 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 ;
  - w zakresie bezpieczeństwa: działania niepożądane raportowane w badaniach niezależnie od stopnia nasilenia .
  - jakość życia zależna od stanu zdrowia - HRQL (ang. *health-related quality of life*) ;
- (S) typ badań :
  - badania randomizowane z grupą kontrolną ;
  - opracowania wtórne ;
  - badania oceniające efektywność praktyczną .

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest opis problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Relistor® (metylonaltrekson) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Wnioskowane wskazanie to leczenie zaparcia wywołanego opioidami (OIC, ang. *opioid-induced constipation*) 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.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania metylonal treksonu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- wyniki zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Według definicji Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2014 r. jako zaparcie definiuje się stan, w którym występuje zmniejszona częstość wypróżnień (najczęściej przyjmuje się liczbę poniżej 3 wypróżnień w ciągu 7 dni) lub zgłaszane są przez pacjenta objawy, takie jak trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia [Leppert 2014]. Zaparcie stolca wywołane opioidami definiowane jest jako zaparcie, którego przyczyną jest stosowanie opioidów [Leppert 2014]. Zgodnie z IV Wytycznymi Rzymskimi z 2016 roku, zaparcie wywołane opioidami (ZWO) to nowe objawy zaparcia lub ich pogorszenie, nasilające się podczas zmiany lub intensyfikowania leczenia opioidami, spełniające  $\geq 2$  z poniższych:

- 1) zwiększony wysiłek (parcie) podczas  $>25\%$  defekacji;
- 2) grudkowaty lub twardego stolca (BSFS<sup>1</sup> 1-2) w  $>25\%$  defekacji;
- 3) uczucie niepełnego wypróżnienia podczas  $>25\%$  defekacji;
- 4) uczucie przeszkody w odbycie lub odbytnicy podczas  $>25\%$  defekacji;
- 5) konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia (ręczna ewakuacja stolca, unoszenie dna miednicy) podczas  $>25\%$  defekacji;
- 6)  $<3$  samoistne wypróżnienia tygodniowo [Lacy 2016].

Należy mieć na uwadze, że podane kryteria nie były walidowane w populacji objętej opieką paliatywną i nie mogą być w niej zastosowane. Dzieje się tak ze względu na fakt, iż Kryteria Rzymskie muszą być spełnione przez ostatnie trzy miesiące, a pojawienie się objawów musi nastąpić co najmniej sześć miesięcy przed diagnozą. Jednak taki długi okres obserwacji nie jest możliwy u większości pacjentów objętych opieką paliatywną, ponieważ przeżycie w wielu przypadkach jest znacznie krótsze. Dlatego Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej zaleca siedem dni obserwacji jako wystarczające do podjęcia właściwej decyzji klinicznej dotyczącej leczenia przeczyszczającego, co zostało udowodnione w procesie walidacji jako skuteczne podejście. [Dzierżanowski 2019b].

Rzadko występują luźne stolce bez użycia leków przeczyszczających [Lacy 2016].

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak zaparcie stolca, ból brzucha, utrata apetytu, wzdęcie czy refluks żołądkowo-przełykowy, są najczęstszymi działaniami niepożądanymi u osób leczonych przewlekłe opioidowymi lekami przeciwbólowymi i występują u blisko połowy tych chorych, pomimo stosowania środków przeczyszczających. Wpływ opioidów na układ pokarmowy wynika zarówno z ich działania ośrodkowego, jak i obwodowego. W wyniku pobudzenia receptorów opioidowych neuronów w rdzeniu

---

<sup>1</sup> BSFS; ang. Bristol Stool Form Scale.



kręgowym następuje spowolnienie pasażu jelitowego oraz zmniejszenie czynności wydzielniczej. Podstawowy mechanizm powstawania zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami wynika jednak z działania opioidów na jelitowy układ nerwowy, poprzez aktywację receptorów opioidowych na błonie komórek nerwowych splotów błony mięśniowej przewodu pokarmowego (Auerbacha) oraz podśluzówkowych jelita cienkiego i grubego (Meissnera). Znaczenie poszczególnych typów receptorów  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  w hamowaniu odruchu perystaltycznego u ludzi nie jest do końca poznane, ale na podstawie badań na modelach zwierzęcych wydaje się, że za hamowanie odruchu perystaltycznego odpowiada głównie pobudzenie receptora  $\kappa$  i w mniejszym stopniu -  $\mu$ , nie zaś  $\delta$ . W wyniku aktywacji receptorów opioidowych hamowane są: kinetyka żołądka (wydłuża się czas opróżniania), skurcze propulsywne jelita cienkiego (wydłuża się czas pasażu żołądkowo-kątniczego) i jelita grubego. Wzrasta napięcie zwieracza odbytu, przy jednoczesnym zmniejszeniu wrażliwości odbytnicy na rozciąganie (osłabienie odruchowego poczucia potrzeby wypróżnienia). Dodatkowo zwiększa się wchłanianie wody ze światła jelita, co prowadzi do tworzenia suchych mas kałowych. Efekt działania opioidów na różnych piętrach układu pokarmowego można sprowadzić do trzech mechanizmów: spowolnienia pasażu, zwiększenia napięcia zwieraczy i odwodnienia stolca, co sumarycznie prowadzi do tworzenia się i zalegania w jelitach twardych mas kałowych, mogących być przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego. Już kilkudniowe przyjmowanie opioidów może spowodować wystąpienie ZJWO. W przeciwieństwie do takich objawów, jak senność, nudności, wymioty, w odniesieniu do zaparcia stolca wywołanego opioidami nie obserwuje się zjawiska tolerancji ani też tendencji do ich ustępowania wraz z czasem stosowania tych leków. Przeciwnie, częstość występowania ZJWO zwiększa się wraz z długością terapii opioidami [Dzierżanowski 2012].

Wszystkie opioidy wywołują ZWO, chociaż w różnym stopniu. Opioidy stosowane parenteralnie i przezskórnie w mniejszym stopniu zaburzają motorykę przewodu pokarmowego niż podawane doustnie. W badaniach klinicznych zarówno fentanyl, jak i buprenorfina rzadziej niż morfina powodowały zaparcie, mimo to jest to główne działanie niepożądane tych leków. Należy podkreślić, że w dużych badaniach populacyjnych nie potwierdzono korzystniejszego działania systemów transdermalnych na przewód pokarmowy, dlatego niezależnie od drogi podawania opioidu zaleca się profilaktykę przeciwzaparciową [Dzierżanowski 2012].

## 2.3 Rozpoznawanie

U osób w schyłkowej fazie choroby nowotworowej cele lecznicze są odmienne ze względu na krótki spodziewany czas przeżycia, znacząco mniejsze możliwości diagnostyczne, krótszy czas obserwacji, bardziej dramatyczny przebieg i poważniejsze następstwa zaparcia. Nieprzydatne w diagnostyce zaparcia u tych chorych są Kryteria Rzymskie ze względu na wymagany czas 6 miesięcy obserwacji, zwykle dwukrotnie przekraczający średni czas przeżycia chorych obejmowanych opieką paliatywną. Już okres 2 tygodni może być nieproporcjonalnie długi w stosunku do prognozowanego czasu przeżycia pacjenta, dlatego diagnostyka nie może wstrzymywać skutecznego postępowania objawowego mającego na celu poprawę jakości życia takich chorych. W badaniach własnych wykazano, że do rozpoznania zaparcia u pacjentów w schyłkowej fazie choroby nowotworowej wystarczające jest pytanie o subiektywną ocenę trudności wypróżnienia w skali numerycznej NRS [0-10] oraz o liczbę dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni [Dzierżanowski 2019].

W praktyce, do rozpoznania zaparcia wystarczy stwierdzenie obiektywnego zmniejszenia częstości wypróżnień (kryterium obiektywne) lub subiektywna ocena natężenia trudności wypróżnienia (kryterium subiektywne) [Dzierżanowski 2019].

Polskie wytyczne kliniczne zalecają w ramach badania podmiotowego ustalenie:

- częstości wypróżnień,
- konsystencji i zabarwienia stolca,
- objawów towarzyszących,
- diety i ilości przyjmowanych płynów,
- stosowanych leków (w tym środków przeczyszczających),
- chorób współistniejących, zwłaszcza dotyczących układu pokarmowego,
- oceny innych objawów, problemów psychologicznych, socjalnych i duchowych.

Z kolei badanie przedmiotowe powinno obejmować:

- badanie palpacyjne jamy brzusznej (ocena, czy występują opory patologiczne, wzdęcia, bolesność, objawy otrzewnowe),
- osłuchiwanie jamy brzusznej - ocena perystaltyki jelit,
- ręczne badanie odbytnicy powinno zostać przeprowadzone u chorych przy braku stolca przez kolejne 3 lub więcej dni (badania odbytnicy nie przeprowadza się u chorych z neutropenią i trombocytopenią, u których niezalecane są również czopki i wlewy doodbytnicze) [Leppert 2014].

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zaparcie wywołane opioidami należy do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów. Jest to działanie stałe i nasilające się wraz z długością stosowania opioidów. Opioidy mają różny potencjał do wywoływania zaparcia. Opioidy podawane doustnie mają stosunkowo najsilniejszy efekt zapierający. Spowolnienie pasażu w obrębie przewodu pokarmowego, zwiększenie napięcia zwieraczy i odwodnienie mas kałowych może prowadzić w konsekwencji do tworzenia się twardych kamieni kałowych, które mogą być przyczyną niedrożności mechanicznej przewodu pokarmowego. Ponieważ wypełnione masami kałowymi jelito jest mało wrażliwe na rozciąganie, stąd leczenie zaparcia wywołanego opioidami jest trudne i reaguje gorzej na standardowe leczenie przeczyszczające [Dzierżanowski 2019]. Zaparcia mogą prowadzić m.in. do redukcji dawki opioidu, a w efekcie, do pogorszenia jakości leczenia przeciwbólowego. Jakość życia (ang. *health-related quality of life*), która jest głównym celem opieki paliatywnej, jest obniżana przez zaparcie poopioidowe u 85-95% pacjentów, niezależnie od czasu przyjmowania opioidów [Dzierżanowski 2012, Leppert 2014]. Innym następstwem zaparcia jest obciążenie ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej, przede wszystkim wskutek zwiększonego zużycia środków przeczyszczających, ale też w postaci kosztów zwykle niebranych pod uwagę, takich jak czas personelu medycznego, dodatkowe wizyty lekarskie i pielęgniarskie

[Dzierżanowski 2012]. Świadomość wśród lekarzy i pielęgniarek występowania zaparcí jako częstego i uporczywego objawu niepożądanego analgetyków opioidowych wydaje się powszechna, jednak ich wpływ na obniżenie jakości życia oraz ich następstwa ekonomiczne są niedoceniane [Dzierżanowski 2012].

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Relistor® brzmi: leczenie 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]


## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Zgodnie z Polskimi wytycznymi klinicznymi z 2014 roku aktualne postępowanie medyczne u pacjentów z zaparciami wywołanymi opioidami obejmuje:

Działania profilaktyczne, w tym :

- zalecenia dietetyczne: zapewnienie odpowiedniej ilości przyjmowanych pokarmów (zwiększenie ilości przyjmowanych warzyw i owoców) i płynów;
- zwiększenie aktywności fizycznej z uwzględnieniem stanu klinicznego chorych;
- pozycja siedząca podczas oddawania stolca (stosowanie krzesła z sedesem);
- zapewnienie intymnych warunków defekacji;
- podawanie leków przeczyszczających.

Leczenie przyczyn odwracalnych:

- wyrównanie zaburzeń metabolicznych, wodno-elektrolitowych i innych przyczyn odwracalnych zaparcia stolca;
- odstawienie lub zmniejszenie dawek leków, które mogą powodować lub nasilać zaparcie stolca.

Leki prokinetyczne (itopryd i prukalopryd).

Terapie celowane:

- połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych (oksykodon z naloksonem);
- podanie antagonisty receptora opioidowych o działaniu obwodowym (metylonaltekson).

Leczenie objawowe - leki przeczyszczające:

- środki zwiększające objętość stolca;
  - babka płesznik;
- środki zmiękczające stolec (detergenty):
  - dokuzan sodowy;
  - parafina ciekła (niewskazana w opiece paliatywnej!);
- środki kontaktowe (drażniące):

- o liczne preparaty OTC, np. rzewień, lukrecja, senes, aloes, kora kruszyny;
- o bisakodyl;
- o glicerol;
- środki o działaniu osmotycznym:
  - o fosforany;
  - o laktuloza;
  - o sorbitol, mannitol (niezarejestrowane w leczeniu zaparcí);
  - o makrogle.

Postępowanie interwencyjne (zarezerwowane dla osób, u których wyczerpano inne możliwości leczenia zaparcia, ponieważ jest to leczenie źle tolerowane przez pacjentów i obciążone ryzykiem zgonu w trakcie wykonywania [Dzierżanowski 2019]):

- wlewki doodbytnicze (lewatywa);
- ręczne wydobycie stolca [Leppert 2014, Dzierżanowski 2019].

Początkowe leczenie ZWO jest pod wieloma względami podobne do leczenia zwykłych zaparcí. Środki przeczyszczające są zalecane przez European Association for Palliative Care (EAPC) zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu ZWO u chorych na chorobę nowotworową. Nie mniej ze względu na wyniszczenie pacjentów i etiologię zaparcia, skuteczność i możliwość zastosowania tych środków są ograniczone. Dodatkowe możliwości leczenia chorych z ZWO związane są ze stosowaniem antagonistów receptorów opioidowych, które blokując działanie opioidów ośrodkowo lub obwodowo, minimalizują lub znoszą niekorzystny wpływ opioidów na wydzielanie jelitowe i pasaż okrężniczy. Nalokson i nalbufina są lekami działającymi ośrodkowo. Preparat złożony z antagonisty opioidów (naloksonu) i agonisty opioidów (oksykodon) jest dostępny w Polsce i refundowany u chorych nowotworowych, u których występują zaparcia poopioidowe. Antagoniści receptora opioidowego  $\mu$  o działaniu obwodowym blokują receptory opioidowe w przewodzie pokarmowym, bez wpływu na receptory ośrodkowe, a zatem nie wywołują objawów odstawiennych. Metylonaltrekson podawany podskórnym jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu ZWO u chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym oraz u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową w opiece paliatywnej, z niewystarczającą poprawą po leczeniu środkami przeczyszczającymi. Wytyczne EAPC zalecają ten lek do stosowania w ZWO u chorych z przewlekłym bólem nowotworowym wtedy, gdy tradycyjne leki przeczyszczające nie przynoszą oczekiwanych skutków. Naloksegol (nieдоступny w Polsce), doustna pegylowana pochodna naloksonu, został zarejestrowany we wrześniu 2014 roku przez FDA u chorych dorosłych z bólem nienowotworowym oraz przez Europejską Agencję Leków (EMA) do leczenia ZWO bez ograniczania stosowania do chorych z bólem nienowotworowym [Leppert 2014, Dzierżanowski 2019].

## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-13.07.2019. Przeszukano zasoby Internetu, w tym w szczególności strony organizacji onkologicznych i gastroenterologicznych, używając zapytań „wytyczne, zaparcia, opioidy, opioids, opioids-induced constipation, constipation, guidelines, OIC”. W trakcie przeglądu wytycznych sugerowano się aktualnością dokumentów. Szukano dokumentów, których czas od publikacji bądź aktualizacji nie przekracza 5 lat. Zidentyfikowano 3 dokumenty z wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej leczenia zaparcí wywołanych opioidami.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych - patrz Tab. 3.

**Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jeśli przeciwwskazaniem nie jest wcześniejsza biegunka, wszystkim pacjentom otrzymującym opioidowe leki przeciwbólowe należy podać jednocześnie lek przeczyszczający [V, B]</li> <li>▪ Leczenie przeczyszczające stanowią opcję leczenia pierwszego rzutu [V, B]; na ogół preferowane są osmotyczne lub kontaktowe leki przeczyszczające [V, B]</li> <li>▪ Środki zwiększające objętość stolca, takie jak pszenik, nie są zalecane [V, D]</li> <li>▪ Wykazano, że leki złożone z opioidów i naloksonu zmniejszają ryzyko ZWD [II, B]</li> <li>▪ Wopomych na leczenie ZWD nowe terapie celowane (PAMORA, ang. <i>peripherally acting mu opioid receptor antagonist</i>) mogą być wartościowe [II, B]</li> </ul> <p>Legenda:</p> <p>II - małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badania obciążone ryzykiem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań bądź badań z wysoką heterogenicznością</p> <p>V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p>B - zalecenie silne lub umiarkowane co do skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</p> <p>D - umiarkowane dowody na brak skuteczności lub działania niepożądane, ogólnie nie zalecane</p>
American Gastroenterological Association (AGA) 2019	<p>Tradycyjne środki przeczyszczające</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ U pacjentów z ZWD zaleca się stosowanie środków przeczyszczających jako leków pierwszego rzutu [zalecenie silne /umiarkowana jakość dowodów]</li> </ul> <p>PAMORA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ U pacjentów z opomym na leki przeczyszczające ZWD, zaleca się naldemedine bardziej niż brak leczenia [zalecenie silne /wysoka jakość dowodów]</li> <li>▪ U pacjentów z opomym na leki przeczyszczające ZWD, zaleca się naloksegol bardziej niż brak leczenia [zalecenie silne /umiarkowana jakość dowodów]</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z opoym na leki przeczyszczające ZWO, sugeruje się metylnatrekson bardziej niż brak leczenia [zalecenie warunkowe/niska jakość dowodów]</li> </ul> <p>Brak rekomendacji ze względu na brak dowodów dla innych schematów leczenia.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej (PTMP) 2014</p>	<p>Należy ocenić ryzyko wystąpienia zaparcia stolca i wdrożyć adekwatne do stanu ogólnego chorego postępowanie profilaktyczne (A - 100%):</p> <p>U pacjentów leczonych opioidami zalecane jest profilaktyczne podawanie leków przeczyszczających (A - 20%, B - 60%, C - 20%).</p> <p>Należy dążyć do wyrównania zaburzeń metabolicznych, wodno-elektrolitowych i innych przyczyn odwracalnych zaparcia stolca (A - 80%, B - 20%).</p> <p>U chorych z ZWO należy rozważyć podawanie leków prokinetycznych o działaniu na cały przewód pokarmowy (itoprydu i prukaloprydu) (B - 20%, C - 80%).</p> <p>W leczeniu chorych z ZWO należy rozważyć zamianę opioidów (B - 80%, C - 20%).</p> <p>Zmniejszenie częstości i nasilenia zaparcia stolca i PCZJ (poopiodowych zaburzeń jelitowych) u chorych wymagających podawania opioidów z powodu bólu zapewnia połączenie oksykodonu z naloksonem (ON) w proporcji 2 : 1, w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (A - 60%, B - 40%).</p> <p>Metylnatrekson wykazuje skuteczność u części chorych z ZWO, jednakże ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku zalecane mogą być inne dostępne metody postępowania (A - 20%, B - 20%, C - 20%, D - 40%).</p> <p>Zalecany jest dobór leku przeczyszczającego na podstawie indywidualnej oceny każdego chorego, a u pacjentów z ZWO stosowany jest lek pobudzający bądź osmotyczny samodzielnie lub w połączeniu (A - 80%, C - 20%).</p> <p>Ze względu na możliwe działania niepożądane, środki zwiększające objętość stolca nie są zalecane (A - 20%, B - 20%, C - 20%, E - 40%).</p> <p>Postępowanie inwazyjne należy stosować u chorych, u których wyczerpano inne możliwości skutecznego leczenia zaparcia stolca (A - 80%, B - 20%).</p> <p>Legenda:</p> <p>A - akceptacja w całości,  B - akceptacja z pewnym zastrzeżeniem,  C - akceptacja z poważnym zastrzeżeniem,  D - odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem,  E - całkowite odrzucenie.</p>

Podsumowując, wszystkie zidentyfikowane wytyczne kliniczne dopuszczają stosowanie metylnatreksonu w leczeniu pacjentów z opoym na leczenie ZWO, przy czym wytyczne AGA i PTMP dopuszczają zastosowanie metylnatreksonu warunkowo.

## 2.8 Wybór populacji docelowej

Wnioskowane wskazanie to leczenie 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. Wnioskowane wskazanie



jest wskazaniem zawierającym się we wskazaniu zdefiniowanym ChPL. Wybór populacji docelowej konsultowano z ekspertem klinicznym.

## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu produktu Relistor® została wydana 02.07.2008.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu Relistor®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W poniższej tabeli podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Leku].

**Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Relistor 12 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań, EAN: 5909990659944
<b>Kod ATC</b>	A06AH01
<b>Substancja czynna</b>	bromek metylonaltreksonu
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie 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 oxicodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka bromku metylonaltreksonu wynosi 8 mg (0,4 ml roztworu) (dla pacjentów w ważących 38-61 kg) lub 12 mg (0,6 ml roztworu) (dla pacjentów w ważących 62-114 kg). Standardowy schemat stosowania to jedna, pojedyncza dawka podawana co drugi dzień. Dawki można również podawać w dłuższych odstępach czasu, w zależności od potrzeby klinicznej. Pacjenci mogą otrzymać dwie kolejne dawki w odstępie 24 godzin tylko wtedy, gdy nie było odpowiedzi (wypóżnienia) na dawkę otrzymaną poprzedniego dnia.
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Bromek metylonaltreksonu jest selektywnym antagonistą wiązania opioidowego receptora mi. Zdolność bromku metylonaltreksonu jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie bromku metylonaltreksonu jako obwodowego antagonisty opioidowego receptora mi, w takich tkankach jak tkanki przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólowe opioidów na ośrodkowy układ nerwowy.

*Źródło: ChPL Leku*

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 5. Przewidziano status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2008, <i>European Medicines Agency</i>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Relistor jest wskazany w leczeniu zaparć wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18. Roku życia.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Standardowe

### **3.1.2 Zarejestrowane wskazania**

Relistor jest wskazany w leczeniu zaparć wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia.

### **3.1.3 Dawkowanie i sposób podania**

#### **Dawkowanie**

*Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem (z wyjątkiem pacjentów z zaawansowaną chorobą objętych opieką paliatywną)*

Zalecana dawka bromku metylonaltreksonu wynosi 12 mg (0,6 ml roztworu) podawanego podskórnie według potrzeby, w ilości co najmniej 4 dawek na tydzień, nie więcej niż raz na dobę (do 7 dawek na tydzień). Rozpoczynając leczenie lekiem Relistor u takich pacjentów, należy przerwać leczenie zazwyczaj stosowanymi środkami przeczyszczającymi.

*Zaparcia wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną)*

Zalecana dawka bromku metylonaltreksonu wynosi 8 mg (0,4 ml roztworu) (dla pacjentów ważących 38-61 kg) lub 12 mg (0,6 ml roztworu) (dla pacjentów ważących 62-114 kg). Standardowy schemat stosowania to jedna, pojedyncza dawka podawana co drugi dzień. Dawki można również podawać w dłuższych odstępach czasu, w zależności od potrzeby klinicznej. Pacjenci mogą otrzymać dwie kolejne dawki w odstępie 24 godzin tylko wtedy, gdy nie było odpowiedzi (wypróżnienia) na dawkę otrzymaną poprzedniego dnia.

Dawkowanie u pacjentów o masie ciała poza zakresem powinno wynosić 0,15 mg/kg. Objętość wstrzyknięcia dla tych pacjentów należy obliczyć w następujący sposób:

Dawka (ml) = masa ciała pacjenta (kg) × 0,0075

U pacjentów objętych opieką paliatywną Relistor jest dodawany do zazwyczaj stosowanych środków przeczyszczających.

#### **Szczególne populacje**

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min), należy zmniejszyć dawkę bromku metylonaltreksonu z 12 mg do 8 mg (0,4 ml roztworu) w przypadku pacjentów ważących od 62 do 114 kg. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o masie ciała poza zakresem od 62 do 114 kg dawkę w mg/kg należy zmniejszyć o 50 %. Tacy pacjenci powinni używać Relistor we fiolkach a nie w ampułkostrzykawkach. Nie ma danych dotyczących pacjentów dializowanych z powodu krańcowej niewydolności nerek, dlatego nie zaleca się stosowania bromku metylonaltreksonu u tych pacjentów.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (Klasa C wg Childa-Pugh), dlatego nie zaleca się stosowania bromku metylonaltreksonu u tych pacjentów.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bromku metylonaltreksonu u dzieci poniżej 18. roku życia nie zostało określone. Brak danych.

### **Sposób podawania**

Produkt Relistor podaje się jako wstrzyknięcie podskórne.

Zalecana jest rotacyjna zmiana miejsc wkłucia. Nie podawać zastrzyku w miejsca, gdzie skóra jest delikatna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Unikać miejsc z bliznami lub rozstępami. Trzema zalecanymi miejscami na ciele do wstrzykiwań produktu Relistor są górna część nóg, brzuch, górna część ramion.

Relistor może być podawany niezależnie od posiłków.

Produkt Relistor może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna. Pacjent lub opiekun powinien zostać poinformowany przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę o technice samodzielnego podawania leku.

### **3.1.4 Mechanizm działania**

Bromek metylonaltreksonu jest selektywnym antagonistą wiązania opioidowego receptora mi. Badania in vitro wykazały, że metylonaltrekson jest antagonistą opioidowego receptora mi (stała inhibicji  $[K_i] = 28 \text{ nM}$ ) z 8-krotnie mniejszym potencjałem dla opioidowego receptora kappa ( $K_i = 230 \text{ nM}$ ) i znacznie mniejszym powinowactwem do opioidowego receptora delta. Zdolność bromku metylonaltreksonu jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie bromku metylonaltreksonu jako obwodowego antagonisty opioidowego receptora mi, w takich tkankach jak tkanki przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólowe opioidów na ośrodkowy układ nerwowy.

### **3.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ze względu na możliwość perforacji przewodu pokarmowego stosowanie bromku metylonaltreksonu jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną mechaniczną przeszkodą (nieδροżnością) w obrębie przewodu pokarmowego, u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko nawracającej nieδροżności lub u pacjentów z wymagającymi interwencji chirurgicznej objawami ostrego brzucha.

### 3.1.6 Przedawkowanie

W badaniu na zdrowych ochotnikach stwierdzono hipotonię ortostatyczną związaną z dawką 0,64 mg/kg w bolusie dożylnym. W przypadku przedawkowania objawy przedmiotowe i podmiotowe hipotonii ortostatycznej powinny być monitorowane i zgłoszone lekarzowi. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

### 3.1.7 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów leczonych bromkiem metylonaltreksonu w trakcie wszystkich faz badań kontrolowanych placebo były bóle brzucha, nudności, biegunka i wzdęcia. Ogólnie reakcje były łagodne lub umiarkowane.

#### Zestawienie działań niepożądanych<sup>1</sup>

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Częste: zawroty głowy

Częste: objawy podobne do objawów abstynencyjnych po odstawieniu opioidów (takie jak: dreszcze, drżenia, wyciek z nosa, piloerekcja (gęsia skórka), wypięki, kołatanie serca, nadmierna potliwość, wymioty, ból brzucha)

##### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Częstość nieznana: perforacja układu pokarmowego

Częste: wymioty

Bardzo częste: ból brzucha, nudności, biegunka, wzdęcie

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Częste: zaburzenia w miejscu wstrzyknięcia (np. kłucie, pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk).

### 3.1.8 Kompetencje personelu

Nie dotyczy - lek może być podawany samodzielnie przez pacjenta.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego

---

<sup>1</sup> Działania niepożądane zostały sklasyfikowane jako: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadkie ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadkie ( $< 1/10\,000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

---

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], Relistor® nie jest refundowany.

### 3.3 Wnioskowane warunki refundacji

Wnioskowane wskazanie to leczenie 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. Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem zawierającym się we wskazaniu zdefiniowanym ChPL.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują:

- utworzenie nowej grupy limitowej (Obwodowo działający antagoniści opioidowi) w ramach katalogu A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym), oraz

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku Relistor® ze środków publicznych 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 ramach katalogu A1 [REDACTED]. W chwili obecnej [REDACTED] w katalogu A1 [REDACTED] nie ma leków posiadających tę samą nazwę międzynarodową albo innej nazwie międzynarodowej, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania stosowanych we wnioskowanym wskazaniu i posiadających podobną

skuteczność. Stąd analizowana technologia jest kwalifikowana do nowej grupy limitowej (proponowana nazwa: antagoniści obwodowych opioidowych receptorów m i do stosowania podskórnego).

## 3.5 Rekomendacje refundacyjne

### 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono jedną rekomendację, która dotyczyła zastosowania metylonaltreksonu (Relistor®) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami – rekomendacja z 2009 roku, wydana na podstawie Zarządzenia MZ z 10.09.2009 [Relistor 2009]. W Tab. 8. zestawiono szczegółowe informacje odnośnie powyższej rekomendacji.

**Tab. 8. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące metylonaltreksonu.**

Nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej
<b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 40/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</b>	Leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów leczonych paliatywnie z powodu chorób nowotworowych, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca.	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bromku metylonaltreksonu (Relistor®) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Bromek metylonaltreksonu, jest skuteczną terapią zaparcia wywołanego opioidami. Lek przeznaczony jest dla ciężko chorych pacjentów, głównie onkologicznych, otrzymujących leczenie przeciwbólowe oparte na silnych opioidach w ramach terapii paliatywnej i może mieć bardzo istotny wpływ na jakość życia tych chorych. Jednak koszt terapii jest bardzo wysoki i zdaniem Rady powinien zostać istotnie obniżony.</p>

### 3.5.1 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla metylonaltreksonu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 17.06.2019 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmnm.g.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awm.sg.org/>;



- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>.

W toku przeszukiwania stron agencji, zidentyfikowano 7 rekomendacji refundacyjnych, które odnosiły się do produktu leczniczego Relistor®: 6 pozytywnych oraz jedna negatywna. Negatywna rekomendacja pochodzi z 2008 roku i głównie poparta była brakiem odpowiednich dowodów klinicznych tj. brakiem wyników badań, w których oceniany był metylonaltrekson. Większość zidentyfikowanych rekomendacji dotyczyła wnioskowanego wskazania tj. zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów leczonych paliatywnie (pacjenci z zaawansowanymi chorobami) z wyjątkiem jednej rekomendacji, która dotyczyła leczenia zaparcia popioidowego u pacjentów, którzy nie mają zaawansowanej choroby i nie są objęci opieką paliatywną. Ponadto na stronach 2 agencji, odnaleziono informacje o zatrzymanych procesach oceny preparatu Relistor®.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 9.

**Tab. 9. Rekomendacje refundacyjne dla metylonaltreksonu (Relistor®).**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMŚG 2015	Zaparcie wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie środkami przeczyszczającymi	Agencja AWMŚG nie przeprowadziła oceny preparatu Relistor®, ze względu na niedostarczenie przez wnioskodawcę odpowiednich dokumentów.
CADTH 2008	Zaparcie wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną) oraz niewystarczającą odpowiedzią na leczenie środkami przeczyszczającymi	Rekomendacja: <b>negatywna</b>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Uzasadnienie: Brak jest dowodów na wyższą skuteczność metylnaltreksonu względem innych środków przeczyszczających. Nie ma randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) porównujących metylnaltrekson z innymi środkami przeczyszczającymi. Dwa RCT rozpatrywane przez CADTH miały cechy projektu badania, co ograniczało możliwość oszacowania skuteczności metylnaltreksonu w porównaniu z placebo. Ponadto były to badania bez aktywnego komparatora. W rekomendacji zaznaczono, że piętnaszędzowy punkt końcowy uwzględniony w zidentyfikowanych badaniach (tj. wypróżnienie po 4 h od podania leku, bez konieczności stosowania leczenia doraźnego), ma niższe znaczenie niż liczba cotygodniowych wypróżnień, w przypadku której częstota występowania cotygodniowych wypróżnień była zbliżona w obu badanych grupach, tj. w grupie metylnaltreksonu i placebo.</p>
GWMWG 2010	Zaparcie wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną)	<p>Rekomendacja: <b>pozytywna</b></p> <p>Uzasadnienie: GWMWG zaleca stosowanie metylnaltreksonu w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami, opomego na leczenie standardowymi środkami przeczyszczającymi. Leczenie metylnaltreksonem należy rozpoczynać tylko za zgodą specjalisty med. Opieki paliatywnej, w przypadku, gdy terapia standardowymi środkami przeczyszczającymi okazała się nieskuteczna. W rekomendacji zaznaczono, że stanowisko GWMWG zostało zastąpione przez wytyczne NICE. Rekomendacja GWMWG pojawiła się przed rekomendacją NICE (rekomendacja NICE z 2013), w przypadku której, jak zaznaczono poniżej, NICE nie przeprowadziło oceny metylnaltreksonu, ze względu na brak odpowiednich dowodów tj. proces został zatrzymany.</p>
HAS 2008	Zaparcie wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną) oraz nie wystarczającą odpowiedzią na leczenie środkami przeczyszczającymi	<p>Rekomendacja: <b>pozytywna</b></p> <p>Uzasadnienie: HAS rekomenduje umieszczenie metylnaltreksonu na liście reków refundowanych oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku przez szpitale. W rekomendacji podkreślono, że Relisto® zapewnia poprawę rzeczywistych korzyści obserwowanych w docelowej grupie pacjentów, tj. pacjentów objętych opieką paliatywną, z zaparciem wywołanym opioidami.</p>
HAS 2017	Zaparcie wywołane opioidami u dorosłych pacjentów, którzy nie mają zaawansowanej choroby i nie są objęci opieką paliatywną	<p>Rekomendacja: <b>pozytywna</b></p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Uzasadnienie: Metylonaltrkson wykazał umiarkowaną skuteczność w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u dorosłych pacjentów, którzy nie mają zaawansowanej choroby i nie są objęci opieką paliatywną. W rekomendacji zaznaczono, że metylonaltrkson powinien być stosowany we wnioskowanej grupie pacjentów, w przypadku nie wystarczającej odpowiedzi na standardowe środki przeczyszczające.
NICE 2013	Zaparcie wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną)	Agencja NICE nie przeprowadziła oceny preparatu Relistor <sup>®</sup> , ze względu na niedostarczenie przez wnioskodawcę odpowiednich dokumentów.
NICE 2017	Zaparcie wywołane opioidami	Agencja NICE nie przeprowadziła oceny preparatu Relistor <sup>®</sup> , ze względu na niedostarczenie przez wnioskodawcę odpowiednich dokumentów.
PHARMAC 2017	Zaparcie wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną) oraz nie wystarczającą odpowiedzią na leczenie środkami przeczyszczającymi	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> Uzasadnienie: W rekomendacji podkreślono, że stosowanie preparatu Relistor <sup>®</sup> jest ograniczone do pacjentów objętych opieką paliatywną, u których występują zaparcia wywołane opioidami oraz w przypadku których stosowanie doustnych lub doodbytniczych środków przeczyszczających jest nieskuteczne lub takie leczenie nie jest tolerowane przez pacjentów.
SMC 2008	Zaparcie wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną) oraz nie wystarczającą odpowiedzią na leczenie środkami przeczyszczającymi	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> Uzasadnienie: SMC wydała pozytywną rekomendację z ograniczeniem odnośnie stosowania metylonaltrksону jedynie przez lekarzy posiadających doświadczenie w zakresie opieki paliatywnej. W rekomendacji zaznaczono, że metylonaltrkson przewyższa placebo w zakresie zwiększenia liczby wypróżnień w grupie nieuleczalnie chorych pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami, którzy otrzymali wcześniej standardowe środki przeczyszczające.
Zorginstituut Nederland 2008	Zaparcie wywołane opioidami u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą (pacjenci objęci opieką paliatywną) oraz nie wystarczającą odpowiedzią na leczenie środkami przeczyszczającymi	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> Uzasadnienie: na stronie holenderskiej agencji zidentyfikowano list, w którym rekomendowano refundację metylonaltrksону w grupie pacjentów objętych opieką paliatywną z zaparciem wywołanym opioidami. W liście podkreślono, że metylonaltrkson wykazał terapeutyczną wartość dodaną we wnioskowanej grupie pacjentów.

AWMWG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; GMWVG – Greater Manchester Clinical Standards Board; HAS – Haute Autorité de Santé; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency; SMC – Scottish Medicines Consortium.

## 4 Technologie opcjonalne

Rozdział prezentuje i uzasadnia wybór technologii opcjonalnej dla leku 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.

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi „leczenie 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.”

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być i stniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* [AOTMiT 2016]

Wnioskowana populacja to populacja pacjentów, którzy w praktyce klinicznej nie są kwalifikowani do leczenia preparatem złożonych oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum. Takim pacjentami są przede wszystkim pacjenci stosujący inne opioidowe leki przeciwbólowe niż oksykodon w postaci do podawania doustnego, pacjenci, którzy nie są kwalifikowani do stosowania złożonych preparatów doustnych oxycodoni hydrochloridum w połączeniu z naloxoni hydrochloridum lub pacjenci, u których stosowane są leki opioidowe w innej drodze podania, niż doustna.

Naloxoni hydrochloridum nie jest w Polsce refundowany jako preparat prosty (jednoskładnikowy) w leczeniu zaparcia poopiodowego. Warto również zwrócić uwagę, że wskazanie rejestracyjne preparatów złożonych oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum zdefiniowane jest jako leczenie bólu a nie leczenia zaparcia. Zgodnie z ChPL dla leku Targin „Obecność antagonisty receptora opioidowego - naloksonu - przeciwdziała występowaniu zaparców wywołanych przez opioidy poprzez hamowanie oddziaływania oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita.” Wskazanie to należy interpretować jako profilaktykę a nie leczenie zaparców. W przypadku leku Relistor wnioskowane wskazanie wyraźnie kładzie nacisk na leczenie. Tym samym w Polsce nie ma

dostępny do terapii ukierunkowanej na leczenie zaparć poopiodowych a istnieje jedynie możliwość zapobiegania zaparciom wywołanych opioidami. Należy przy tym podkreślić, że zapobieganie zaparciom wywołanych opioidami jest ograniczone jedynie do terapii przeciwbólowej prowadzonej z użyciem oksykodonu. Wg danych EAPC (Atlas of Palliative Care in Europe; <http://dadun.unaw.edu/handle/10171/56787>), oksykodon stanowi <25% opioidów stosowanych w Polsce. Stąd w praktyce ponad 75% pacjentów otrzymujących opioidy jest pozbawionych możliwości skutecznej terapii zaparć poopiodowych.

Należy również podkreślić, że leczenie interwencyjne (ręczne wydobycie oraz wlewki doodbytnicze) nie stanowią technologii opcjonalnej dla wnioskowanej technologii - jest to leczenie ratunkowe obciążone wysokim ryzykiem powikłań w tym zgonu oraz bardzo źle tolerowane przez pacjentów. Stąd też należy wnosić, że wnioskowana technologia nie zastąpi żadnej obecnie dostępnej metody leczenia, ponieważ stanowi brakującą opcję terapeutyczną, która wymieniana jest w wytycznych postępowania jako postępowanie uzupełniające dla standardowego leczenia przeczyszczającego.

Tym samym należy stwierdzić, że w chwili obecnej w Polsce nie jest dostępna ani nie jest refundowana inna technologia medyczna we wskazaniu objętym wnioskiem, stąd zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w analizie przedstawione zostanie porównanie z naturalnym przebiegiem choroby w trakcie leczenia standardowymi lekami i przeczyszczającymi.

Należy również podkreślić, że leczenie środkami przeczyszczającymi nie może stanowić technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku. Ponieważ wnioskowane wskazanie brzmi „leczenie 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 oksycodonu hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.”, zatem środki przeczyszczające **nie stanowią** technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku. Technologia opcjonalna zgodnie z rozporządzeniem jest procedurą medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym. W związku z faktem, że wskazanie dotyczy pacjentów, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca, środki przeczyszczające nie spełniają powyższej definicji.

Preparaty wykorzystywane w ramach standardowego środkami przeczyszczającymi zostały wymienione w analizie ekonomicznej (tabela 12, rozdział 2.5.2).

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Dla pacjentów z zaparciem istotnym punktem końcowym jest ustąpienie dolegliwości związanych z zaparciem, w tym przede wszystkim uzyskanie wypróżnienia przy zastosowaniu bezpiecznej technologii. Stąd ocenianymi punktami końcowymi będą:

w zakresie skuteczności:

- 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;
- poprawa jakości życia;

w zakresie bezpieczeństwa:

- działania niepożądane raportowane w badaniach niezależnie od stopnia nasilenia.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*), lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne, opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie metylonaltreksonu w analizowanej populacji pacjentów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy oceny technologii medycznej, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Relistor® (metylonaltrekson) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 10.

**Tab.10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

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



## Spis tabel

Tab. 1. Liczebność populacji docelowej w leczeniu ambulatoryjnym i domowym . . . . .	11
Tab. 2. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. . . . .	12
Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. . . . .	14
Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. . . . . .	17
Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. . . . .	18
Tab. 6. Ceny Relistor <sup>®</sup> . . . . .	21
Tab. 7. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. . . . .	22
Tab. 8. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące metylonaltreksonu. . . . .	23
Tab. 9. Rekomendacje refundacyjne dla metylonaltraksonu (Relistor <sup>®</sup> ). . . . .	24
Tab. 10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. . . . .	31

## Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- ChPL Relistor** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/relistor-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/relistor-epar-product-information_pl.pdf)
- Dzierżanowski 2012** Dzierżanowski T, Rydzewska G. Zaparcie stolca - trudny problem leczniczy. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2012;7(5):249-263. doi:10.5114/pg.2012.32063.
- Dzierżanowski 2013** Dzierżanowski T, Stachowiak A, Ciałkowska-Rysz A. Zaparcie stolca w populacji chorych objętych opieką paliatywną - wyniki wstępne badania kohortowego. *Med. Paliat* 2013 ; 5: 114-119.
- Dzierżanowski 2017** Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Accessibility of opioid analgesics and barriers to optimal chronic pain treatment in Poland in 2000-2015. *Support Care Cancer*. 2017 Mar;25(3):775-781.
- Dzierżanowski 2019** Dzierżanowski T. w *Medycyna paliatywna* pod red. Ciałkowska-Rysz A., Dzierżanowski T., Termedia, 2019.
- Dzierżanowski 2019b** Dzierżanowski T, Kozłowski M. Itopride increases the effectiveness of the management of opioid-induced constipation in palliative care patients: an observational non-interventional study. *Archives of Medical Science*. 2019. doi:10.5114/aoms.2019.85943.
- EAPC 2019** Arias-Casais N, Garralda E, Rhee JY, Lima L de, Pons JJ, Clark D, Hasselaar J, Ling J, Mosoiu D, Centeno C. *EAPC Atlas of Palliative Care in Europe* 2019. Wilvoorde: EAPC Press; 2019. Dostęp on-line: <http://hdl.handle.net/10171/56787>
- Leppert 2014** Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A, Ciałkowska-Rysz A, Pyszkowska J. Zaparcie stolca u chorych na nowotwory - zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine*. 2014;6(3):117-126.
- NFZ 2018** [http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019-iii\\_6478.html](http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019-iii_6478.html)
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
- 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
- Tuca 2012** Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codoñiu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. *Cancer Manag Res*. 2012;4:159-69.