



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Relistor (bromek metylonaltreksonu)
we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.14.2019

Data ukończenia: 22 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bausch Health Poland (dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.)).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bausch Health Poland (dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bausch Health Poland (dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli-chen Medizinischen Fachgesellschaften (The Association of the Scientific Medical Societies in Germany)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSFS	Bristol Stool Form Scale
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAPC	European Association for Palliative Care
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GCIC	Global Clinical Impression of Change
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HSE	Health Service Executive
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
m.c.	masa ciała
MD	różnica średnich (mean difference)
MNTX	bromek metylonaltreksonu

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNTB	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)
NNTH	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (numer needed to treat for an additional harmful endpoint)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAMORA	Peripherally acting mu-opioid receptor antagonist
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTMP	Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCPI	Royal College of Physicians of Ireland
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPCG	Scottish Palliative Care Guidelines
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	47
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	47
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
6.4.	Komentarz Agencji	55
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
10.	Kluczowe informacje i wnioski	61
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	66
13.	Źródła.....	67
14.	Załączniki.....	70
14.1.	Wykaz analiz wnioskodawcy.....	70
14.2.	Wykaz refundowanych produktów leczniczych zawierających oksykodon z naloksonem	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.09.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1405.2019.1.RB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Relistor (bromek metylonaltreksonu), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg/0,6 ml, 7 fiolek, 7 strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą i 14 gazików nasączonych alkoholem, EAN: 05909990659944
 - Wnioskowane wskazanie:
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
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

-  zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

PharmaSwiss Ceska republika s.r.o

Jankovcova 1569/2c

170 00, Praha 7

Czechy

Wnioskodawca

Bausch Health Poland

(dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.)

ul. Przemysłowa 2

35-959 Rzeszów

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.09.2019 r., znak PLR.4600.1405.2019.1.RB (data wpływu do AOTMiT 19.09.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Relistor (bromek metylonaltreksonu), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg/0,6 ml, 7 fiolek, 7 strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą i 14 gazików nasączonych alkoholem, EAN: 05909990659944

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.10.2019 r., znak OT.4330.14.2019.AZ.3 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.11.2019 r. pismem z dnia 12.11.2019 r.

Równocześnie wnioskodawca wystąpił do Ministra Zdrowia o zawężenie wskazania (pismo z dnia 12.11.2019 r.). Pierwotne wskazanie refundacyjne „leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i u których nie jest stosowany inny antagonistą opioidowy” zostało zastąpione wskazaniem „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”.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2019.
- [REDAKTOWANE] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, sierpień 2019.
- [REDAKTOWANE] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza ekonomiczna. Warszawa, lipiec 2019.
- [REDAKTOWANE] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, sierpień 2019.
- [REDAKTOWANE] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, sierpień 2019.
- [REDAKTOWANE] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań. Warszawa, listopad 2019.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Relistor (bromek metylonaltreksonu), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg/0,6 ml, 7 fiolek, 7 strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą i 14 gazików nasączonych alkoholem, EAN: 05909990659944
Kod ATC	A06AH01
Substancja czynna	Bromek metylonaltreksonu
Wnioskowane wskazanie	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.
Dawkowanie	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.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 Relistor

Lek Relistor o wnioskowanej mocy 12mg/0,6 ml ma jeszcze dwie prezentacje o wielkości opakowań 1 fiołka i 2 fiołki. Do obrotu bromek metylonaltreksonu dopuszczony jest również w dwóch innych dawkach 8 mg i 12 mg, w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	02.07.2008 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Relistor jest wskazany w leczeniu zaparcí wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Relistor

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Relistor jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje 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. Natomiast, zgodnie z ChPL bromek metylonaltreksonu może być stosowany w leczeniu zaparcí wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów powyżej 18. roku życia.

Grupa limitowa

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej: antagoniści obwodowych opioidowych receptorów mi do stosowania podskórnego. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy, opartym na art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, obecnie w Polsce nie są refundowane leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową oraz leki o innej nazwie międzynarodowej, mające podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. Wnioskodawca uznał, że ze względu na *brak przesłanek do utworzenia wspólnej grupy limitowej, zapisy art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji nie stosują się do niniejszego wniosku*. Zdaniem analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego jest uzasadnione.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym lek Relistor, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie dostępny w aptece na receptę² [redacted]. Przyjęte założenie, jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zaparcie wywołane opioidami (ZWO, ang. opioid-induced constipation, OIC) zostało zdefiniowane jako (1) zaparcie występujące po raz pierwszy lub nasilające się podczas wprowadzania, zmiany lub intensyfikowania leczenia opioidami, spełniające dwa z sześciu poniżej wymienionych warunków (Kryteria Rzymskie IV 2016):

- zwiększony wysiłek (parcie) podczas >25% defekacji
- grudkowaty lub twardy stolec (BSFS 1–2) w >25% defekacji
- uczucie niepełnego wypróżnienia podczas >25% defekacji
- uczucie przeszkody w odbyciu lub odbytnicy podczas >25% defekacji
- konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia (ręczna ewakuacja stolca, unoszenie dna miednicy) podczas >25% defekacji
- <3 samoistne wypróżnienia tygodniowo

(2) Rzadko występują luźne stolce bez użycia leków przeczyszczających.

W przeciwieństwie do innych chorób czynnościowych jelit, w kryteriach rozpoznania ZWO nie uwzględnia się czasu trwania objawów (Kryteria Rzymskie IV 2016).

Obecnie nie ma powszechnie przyjętej definicji zaparcia w opiece paliatywnej (Dzierżanowski 2019). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2014 r. zaparcie należy definiować jako zmniejszoną częstość wypróżnień (poniżej 3 wypróżnień w ciągu 7 dni) lub w oparciu o zgłaszane przez pacjenta

² [redacted]

objawy, takie jak trudności w oddawaniu stolca czy poczucie niepełnego wypróżnienia. Zaparcie stolca wywołane opioidami zostało zdefiniowane jako *zaparcie, którego przyczyną jest stosowanie opioidów* (PTMP 2014).

Etiologia i patogenez

Zaparcie wywołane opioidami jest zaburzeniem wynikającym z działania ośrodkowego i obwodowego opioidów. Pobudzenie receptorów w rdzeniu kręgowym przyczynia się do spowolnienia pasażu jelitowego oraz zmniejszenia czynności wydzielniczej. Mechanizmem głównie odpowiadającym za ZWO jest działanie obwodowe opioidowych leków przeciwbólowych. W wyniku aktywacji receptorów (μ , κ i δ), sprzężonych z białkiem G, występujących w przewodzie pokarmowym następuje (Dzierżanowski 2019):

- zahamowanie kinetyki żołądka,
- zmniejszenie skurczów propulsywnych i nasilenie skurczów niepropulsywnych jelita cienkiego i grubego,
- zwiększenie napięcia wszystkich zwieraczy,
- zmniejszenie wydzielania soków trawiennych (śliny, żołądkowego, trzustkowego, żółci, jelitowego),
- nasilenia wchłaniania wody ze światła jelita.

Zaparcie wywołane opioidami jest najczęstszym zaburzeniem jelitowym wywołanym przez analgetyki opioidowe, które nasila się wraz z długością ich stosowania, zmiana dawki leku nie wpływa na występujące objawy. ZWO wydaje się być bardziej powszechne u chorych z bólem nowotworowym w porównaniu do pacjentów z chronicznym bólem nienowotworowym, może być zależne od czynników genetycznych oraz rodzaju zastosowanego opioidu (MASCC, 2019).

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie zaparcia określa się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań pomocniczych (PTMP 2014, Kryteria Rzymskie IV 2016). Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej badania podmiotowe powinny uwzględniać:

- częstość wypróżnień,
- konsystencję i zabarwienie stolca,
- objawy towarzyszące, np. dyskomfort w jamie brzusznej, skurcze i bóle brzucha,
- dietę i ilość przyjmowanych płynów,
- stosowane leki (w tym środki przeczyszczające),
- choroby współistniejące, zwłaszcza dotyczące układu pokarmowego,
- ocenę innych objawów, problemów psychologicznych, socjalnych i duchowych.

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.

W polskich wytycznych wyszczególniono także najczęściej wykonywane badania dodatkowe, takie jak:

- badania laboratoryjne, np. morfologię krwi, jonogram, stężenie wapnia w osoczu,
- badanie obrazowe jamy brzusznej i miednicy małej oraz badania endoskopowe,
- badania endoskopowe przewodu pokarmowego.

Rutynowe wykonywanie badań dodatkowych nie jest zalecane. U pacjentów objętych opieką paliatywną nie przeprowadza się testów czynnościowych (Dzierżanowski 2019).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Konsekwencją spowolnienia pasażu, zwiększenia napięcia zwieraczy i odwodnienia mas kałowych, jest tworzenie oraz zaleganie w jelitach twardych kamieni kałowych, które mogą prowadzić do niedrożności przewodu

pokarmowego. Niewielka wrażliwość jelit na rozciąganie obniża efektywność standardowego leczenia środkami przeczyszczającymi (Dzierżanowski, 2019). Brak odpowiedzi na leczenie prowadzi do powikłań, takich jak zaleganie kału w odbytnicy lub okrężnicy, nietrzymanie stolca, niedrożność przewodu pokarmowego, wypadanie odbytnicy, guzki krwawnicze, zakażenie dróg moczowych i zatrzymanie moczu. Pacjent może też doświadczyć problemów ze strony górnego odcinka pokarmowego, bólów głowy, ogólnego złego samopoczucia jak i splątania/delirium (MASCC 2019). Ze względu na to, że ZWO powoduje znaczne obniżenie jakości życia pacjentów, może prowadzić do zmniejszenia dawki lub zaprzestania terapii analgetykami opioidowymi, w efekcie leczenie przeciwbólne jest nieskuteczne (PTMP 2014).

Epidemiologia

Zaparcie czynnościowe dotyka około 15% populacji ogólnej, dotyczy znacznego odsetka (32-87%) pacjentów w stadium zaawansowanym nowotworu. Wskaźnik chorobowości zaparcia wywołanego opioidami, u pacjentów z bólem nowotworowym, wynosi 5-97% (MASCC 2019), natomiast, u pacjentów przyjmujących analgetyki opioidowe w leczeniu bólu nienowotworowego odsetek pacjentów z ZWO wynosi 41-57% (Farmer 2018). Duże różnice we wskaźnikach chorobowości ZWO wynikają z różnic pomiędzy badanymi populacjami oraz metodami rozpoznania tego zaburzenia. W opiece paliatywnej, zaparcie jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń u osób starszych, wskaźnik chorobowości wynosi od 51% do 55% (ESMO 2018). W badaniach przeprowadzonych w polskiej populacji chorych objętych opieką paliatywną zaparcie stolca rozpoznano u 65% wszystkich chorych, u 75,8% pacjentów stosujących silne opioidy i u 49,4% chorych bez opioidu lub stosujących słabe analgetyki opioidowe (Dzierżanowski 2013).

Aktualne postępowanie medyczne

Ze względu na duże ryzyko wystąpienia zaparcia wśród pacjentów objętych opieką paliatywną i stosujących opioidowe leki przeciwbólne, należy wprowadzić działania profilaktyczne, m.in.: zalecenia dietetyczne oraz zwiększenie aktywności fizycznej, uwzględniając stan kliniczny chorych. Zalecane jest także profilaktyczne podawanie leków przeczyszczających. Leczenie przyczyn odwracalnych zaparcia opiera się na odstawieniu lub zmniejszeniu dawek leków powodujących ZWO, zastosowaniu leków prokinetycznych, należy również rozważyć rotację opioidów. U pacjentów z ZWO rekomendowane są terapie celowane, połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych (terapia oksykodonem z naloksonem, 2:1) oraz antagoniści receptorów opioidowych o działaniu obwodowym (PAMORA). Leczenie objawowe opiera się na stosowaniu środków przeczyszczających, natomiast, w przypadku gdy u pacjentów wyczerpano wszystkie możliwości terapeutyczne należy wprowadzić postępowanie inwazyjne, wlewy doodbytnicze i ręczne wydobicie stolca (PTMP 2014).

Szczegółowe informacje dotyczące aktualnego postępowania medycznego, we wnioskowanym wskazaniu, przedstawione zostały w rozdz. 3.4.1 AWA.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według dwóch stanowisk eksperckich populacja pacjentów >18 r.ż. leczonych paliatywnie z zaparciami wywołanymi opioidami, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i u których nie jest stosowany inny antagonist opioidowy, wynosi około 10-20 tys., natomiast trzeci z ekspertów określił populację na ok. 45 tys. pacjentów. Zgodnie z tymi oszacowaniami liczba pacjentów u których lek będzie stosowany może wynieść od 1-3 tys. do 22,5 tys. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 6).

Należy zwrócić uwagę, że oszacowania ekspertów dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana – eksperci zostali poproszeni o opinię przed zawężeniem wskazania przez wnioskodawcę (patrz rozdz. 2.1).

Tabela 6. Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Parametr	Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej	Lek. med. Magdalena Kwiatkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny paliatywnej	Lek. med. Wiesława Pokropska Dyrektor Hospicjum Elbląskiego im. dr Aleksandry Gabrysiak
Leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i u których nie jest stosowany inny antagonist opioidowy	Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Pacjenci ambulatoryjni ok.10-20 tys.</i>	<i>Okolo 45000 osób jest pod opieką paliatywną oraz jest objętych leczeniem opioidowym (NIK, BMC)*</i>	<i>Zgodnie z wnioskiem o refundację w aptece – do okolo 20 tys.</i>
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Okolo 10 tys.</i>	<i>Liczba osób objętych tym wskazaniem utrzymuje się na stałym poziomie i jest zależna od ilości osób objętych opieką paliatywną.</i>	<i>Okolo 8 tys. (Pacjenci z krótkim czasem przeżycia)</i>
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	<i>Do 10-15%</i>	<i>Ok. 50%**</i>	<i>Ok. 10-15%</i>

*Źródło: NIK 2019, BMC Palliative Care 2019

**Ekspert określił, że w przypadku objęcia refundacją, lek Relistor będzie stosowany u 40% pacjentów stosujących obecnie środki przeczyszczające, 5% stosujących leki prokinetyczne i 3% stosujących lek z innym antagonistą opioidowym.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:


- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich i ogólnoeuropejskich towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej (PTMP), <http://www.medycynapaliatywna.org/>
 - European Association for Palliative Care (EAPC), <https://www.eapcnet.eu/>
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.10.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono sześć wytycznych dotyczących leczenia zaparć poopiodowych u pacjentów leczonych paliatywnie: polskie PTMP 2014, europejskie ESMO 2018, niemieckie AWMF 2019, irlandzkie HSE-RCPI 2015, szkockie SPCG 2019 i amerykańskie NCCN 2.2019. W leczeniu zaparć opioidowych, u chorych u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca, wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym, w tym metylonaltreksonu. W większości wytycznych wymieniany jest również niedostępny w Polsce naloksegol (ESMO 2018, AWMF 2019, SPCG 2019, NCCN 2.2019), a w jednych wytycznych także naldemedyna zarejestrowana przez EMA w marcu 2019 r. (produkt leczniczy Rizmoic) (AWMF 2019). Ponadto według wytycznych częstotliwość występowania zaparć zmniejsza

zastosowanie preparatu będącego połączeniem agonisty i antagonisty receptorów opioidowych, tj. preparatu złożonego oksykodon/nalokson (PTMP 2014, ESMO 2018, AWMF 2019, HSE-RCPI 2015).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zaparć poopiodowych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTMP 2014 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej</u></p> <p><u>Terapie celowane stosowane u chorych z zaparciem stolca wywołanym opioidami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych <p>Zmniejszenie częstości i nasilenia zaparcia stolca i poopiodowych zaburzeń jelitowych (POZJ) u chorych wymagających podawania opioidów z powodu bólu zapewnia połączenie oksykodonu z naloksonem (OXN) w proporcji 2 : 1, w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (A – 60%, B – 40%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagoniści receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym <p>Metylonaltrekson jest stosowany w leczeniu zaparcia stolca wywołanego opioidami (ZSWO) w zaawansowanej fazie choroby u pacjentów objętych opieką paliatywną, gdy odpowiedź na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest niewystarczająca. Preparat podawany jest drogą podskórną, wypróżnienie następuje u 50–60% chorych. Metylonaltrekson może powodować bóle brzucha, wzdęcia, nudności, zawroty głowy i biegunkę, natomiast nie pogarsza analgezji i nie wywołuje objawów odstawienia opioidów.</p> <p>Stosowanie metylonaltreksonu jest przeciwwskazane u chorych z objawami niedrożności jelit, ostrymi schorzeniami jamy brzusznej, biegunką i alergią na lek. Opisano przypadki chorych, u których po podaniu metylonaltreksonu wystąpiła perforacja przewodu pokarmowego, u części pacjentów ze skutkiem śmiertelnym. Metylonaltrekson wykazuje skuteczność u części chorych z ZSWO, 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> <ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie u chorych z zaparciem stolca wywołanym opioidami przedstawiono schematycznie w formie trójstopniowej drabiny:  <p>Zamiana (rotacja) opioidów może być rozważana na wszystkich stopniach drabiny. Oksykodon/nalokson może być rozważany na I i II stopniu drabiny.</p> <p>* Wymagane zapewnienie analgezji i sedacji podczas wykonania zabiegu.</p> <p>W opracowaniu uwzględniono doświadczenia własne autorów i dostępność poszczególnych leków w Polsce. Rekomendacje przedstawiono w formie 14 zaleceń postępowania, w odniesieniu do których każdy z autorów wyraził własny pogląd wg pięciostopniowej skali: A – akceptacja w całości, B – akceptacja z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptacja z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem, E – całkowite odrzucenie. Wyniki procentowego poparcia dla każdego z powyższych stwierdzeń przedstawiono przy każdym zaleceniu.</p>
<p>ESMO 2018 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w zaparciach u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami</u></p> <p>Wytyczne postępowania w zaparciach wywołanych opioidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wszyscy pacjenci otrzymujący opioidowe leki przeciwbólowe powinni równocześnie stosować środki przeczyszczające, chyba że jest to przeciwwskazane ze względu na obecność biegunki [V, B]. - Preferowane są środki osmotyczne lub pobudzające [V, B]. - W przypadku nieuzyskania wystarczającej odpowiedzi, korzyści może przynieść zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym, takich jak metylonaltrekson lub naloksegol* [II, B]. - W otwartych badaniach II i III fazy wykazano, że preparaty złożone zawierające opioid w skojarzeniu z naloksonem zmniejszają ryzyko wystąpienia zaparć wywołanych opioidami [II, B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych;</p> <p>II – dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych;</p> <p>III – dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych;</p> <p>IV – dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych;</p> <p>V – dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie;</p> <p>B – silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie;</p> <p>C – niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie;</p> <p>D – dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania;</p> <p>E – silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania</p>
<p>AWMF 2019 (Niemcy) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące opieki paliatywnej u pacjentów z nieuleczalnymi nowotworami</u></p> <p>W przypadku zapańc opioidowych, gdy odpowiedź na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest niewystarczająca, można rozważyć podawanie antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym (PAMORA), takich jak: metylonaltrekson, naldemedyna**, naloksegol* lub połączenie oksykodonu z antagonistą opioidów naloksonem (zastosowanie off-label). (siła rekomendacji: A, poziom dowodów naukowych: 1+)</p> <p>Siła rekomendacji: A – silna rekomendacja.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1+ - prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu.</p>
<p>HSE-RCPI 2015 (Irlandia) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania z zaparciami u dorosłych pacjentów leczonych paliatywnie</u></p> <p>U pacjentów z zaparciami opioidowymi, u których leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest nieskuteczne, należy rozważyć zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych pod opieką specjalistów (siła rekomendacji: D).</p> <p>W algorytmie postępowania w przypadku zapańc u pacjentów leczonych paliatywnie wskazano, że w przypadku zapańc opioidowych, gdy odpowiedź na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest niewystarczająca można rozważyć metylonaltrekson (1b) lub preparat złożony oksykodon/nalokson (1b) lub zmianę leczenia przeciwbólowego na opioid, który w mniejszym stopniu powoduje zaparcia, np. fentanyl lub metadon.</p> <p>Siła rekomendacji: D – badania z poziomu 5 lub badania z jakiegokolwiek poziomu o niespójnych lub niejednoznacznych wynikach</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1b – przynajmniej jedno badanie RCT</p>
<p>SPCG 2019 (Szkocja) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące opieki paliatywnej</u></p> <p>Zaparcia wywołane opioidami</p> <p>Skuteczność wykazują antagoniści receptorów opioidowych o działaniu obwodowym przy jednoczesnym zachowaniu centralnego efektu przeciwbólowego. Metylonaltrekson lub naloksegol* powinny być stosowane wyłącznie do leczenia zapańc wywołanych opioidami, pod nadzorem specjalistów. Przeciwwskazane są w niedrożności przewodu pokarmowego lub u pacjentów z ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>
<p>NCCN 2.2019 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów (https://www.nccn.org/disclosures/guidelinespanelisting.aspx)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące opieki paliatywnej w onkologii</u></p> <p>W przypadku zapańc wywołanych opioidami należy rozważyć zastosowanie metylonaltreksonu, dawka 8 lub 12 mg podskórnie, nie częściej niż raz dziennie, linaklotydu*** w dawce 72-145 mcg/dl doustnie lub naloksegol* w dawce 12,5-25 mg/d doustnie</p> <p>Wszystkie zalecenia kategorii 2A.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</p> <p>2A – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p>2B – konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p>

* naloksegol – niedostępny w Polsce (APD wnioskodawcy, s. 13). Lek zarejestrowany przez EMA 7.12.2014 r. (Moventig) w leczeniu zapańc wywołanych stosowaniem opioidów u pacjentów dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na środki przeczyszczające. Posiada także

rejestrację FDA (Movantik) w leczeniu zaparć wywołanych stosowaniem opioidów u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, włączając pacjentów z przewlekłym bólem związanym z wcześniejszym nowotworem lub jego leczeniem, którzy nie wymagają częstego, np. cotygodniowego, zwiększania dawki.

** naldemedyna – niedostępny w Polsce (APD wnioskodawcy). Lek zarejestrowany przez EMA 1.03.2019 r. (Rizmoic) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

** linaklotyd – lek zarejestrowany przez EMA (Constella) do stosowania w objawowym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego zespołu jelita drażliwego z towarzyszącymi zaparciami (ang. Irritable bowel syndrome with constipation - IBS-C) u dorosłych, natomiast w USA linaklotyd (produkt leczniczy Linzess), posiada dodatkowo rejestrację FDA w przewlekłych zaparciach idiopatycznych.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (The Association of the Scientific Medical Societies in Germany); ESMO - European Society for Medical Oncology; HSE-RCPI – Health Service Executive (HSE)/Royal College of Physicians of Ireland (RCPI) National Clinical Programme for Palliative Care, known as the Guideline Development Group (GDG); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; POZJ - poopoidowe zaburzenia jelitowe; PTMP – Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej; SPCG – Scottish Palliative Care Guidelines; ZSWO - zaparcie stolca wywołane opioidami.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie 3 ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu³ leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i u których nie jest stosowany inny antagonistą opioidowy według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej	Lek. med. Magdalena Kwiatkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny paliatywnej	Lek. med. Wiesława Pokropska Dyrektor Hospicjum Elbląskiego im. dr Aleksandry Gabrysiak
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Brak aktywnego leczenia, Inny obwodowo działający antagonistą receptora opioidowego μ: naloksegol lub naldemedyna.</i>	<i>Środki przeczyszczające (80%) Leki prokinetyczne (15%) Inny antagonistą opioidowy (5%)</i>	<i>Brak aktywnego leczenia Uzasadnienie: W sytuacji nieskutecznego leczenia przeczyszczającego i braku możliwości stosowania leków doustnych, czyli połączenia oksykodonu z naloksonem, należy rozważyć Relistor</i>
Technologia najtańsza	-	<i>Środki przeczyszczające</i>	-
Technologia najskuteczniejsza	-	<i>Inny antagonistą opioidowy</i>	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Tradycyjne leczenie przeczyszczające ma ograniczoną skuteczność oraz ograniczoną możliwość zastosowania u części pacjentów objętych opieką paliatywną. Doustne połączenie oksykodonu z naloksonem jest dobrą opcją leczenia bólu u pacjentów z zaparciami, tylko i wyłącznie, jeżeli kwalifikują się do leczenia oksykodonem doustnym. Technologia ta ma jednak ograniczone możliwości stosowania u pacjentów, u których są wskazania do terapii innymi lekami opioidowymi lub podawanymi drogami innymi niż doustna.</i>	<i>Stosowane obecnie opcje leczenia, tj. farmakologiczne lub lewatywa nie są skuteczne u wszystkich pacjentów.</i>	<i>Obecnie stosowane leczenie przeczyszczające nie ma pełnej skuteczności, jak również ograniczone są możliwości zastosowania u wszystkich pacjentów, części pacjentów leczonych paliatywnie nie może z niego skorzystać. Preparaty doustne oksykodonu z naloksonem mają ograniczone możliwości zastosowania. Są trudności z wyborem terapii leczenia bólu dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta. Jest możliwość wyboru w leczeniu bólu jedynie oksykodonu.</i>

³ Eksperci zostali poproszeni o opinię przed zawężenia wskazania przez wnioskodawcę.

Ekspert	Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej	Lek. med. Magdalena Kwiatkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny paliatywnej	Lek. med. Wiesława Pokropska Dyrektor Hospicjum Elbląskiego im. dr Aleksandry Gabrysiak
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Objęcie leku Relistor refundacją. Jest on niezbędny dla tych pacjentów, którzy nie mogą skorzystać z doustnych połączeń oksykodon+nalokson.	Refundacja metylonaltreksonu i innych leków stosowanych w omawianym wskazaniu.	Objęcie leku Relistor Refundacją. Niezbędny dla pacjentów, którzy nie mogą stosować doustnych połączeń oksykodonu z naloksonem.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak. Drogą podania może sprawiać kłopot, ale jest to kwestia edukacji opiekuna lub pacjenta (iniekcja wykonywana drogą podskórną), istnieje też możliwość podania przez pielęgniarkę hospicjum domowego. Część pacjentów otrzymuje morfinę podawaną drogą podskórną i nie stanowi to dla nich problemu.	Ograniczona dostępność leku, brak oczekiwanej reakcji na lek, stosunkowo mała liczba badań na temat leku, w porównaniu do innych technologii medycznych.	Brak. Iniekcja podskórna jest możliwa do wykonania przez opiekuna pacjenta lub samego pacjenta, w sytuacji kiedy nie ma personelu medycznego.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Brak. W składzie leku jest antagonistą receptorów opioidowych, nie ma tu leku opioidowego.	Nie widzę możliwości nadużyć i niewłaściwego zastosowania.	Nie widzę takich możliwości nadużyć. Drogą podania oraz to, że brak jest opioidu w składzie leku nie spowoduje nadużywania. Również wskazanie, że dotyczy leczenia pacjentów paliatywnych.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Tak. Pacjenci, którzy nie powinni lub nie mogą ze względów klinicznych stosować oksykodonu w połączeniu z naloksonem (np. podniećność i niedrożność przewodu pokarmowego). Terapia bólu powinna polegać na indywidualnym podejściu do pacjenta i sytuacji klinicznej.	Nie istnieją takie grupy (EMA/300379/2015)	Tak. Są to pacjenci, którzy nie mogą z powodów klinicznych stosować oksykodonu w połączeniu z naloksonem. Również całościowe podejście do leczenia bólu u pacjenta paliatywnego wymaga indywidualnego podejścia do takiego leczenia.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	Tak. Te, dla których optymalną terapią jest leczenie doustne połączeniem oksykodonu z naloksonem.	Nie istnieją takie grupy (EMA/300379/2015)	Tak. Te, grupy pacjentów dla których optymalną terapią jest leczenie doustne preparatami oksykodonu z naloksonem.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 784 z późn. zm.), we wskazaniu 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 hydrochloridum⁴, obecnie żadne produkty lecznicze nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

⁴ Leki zawierające substancję czynną Oxycodoni hydrochloridum wraz z Naloxoni hydrochloridum są obecnie finansowane w ramach grupy limitowej 150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach, we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia opioidowe. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli w załączniku 14.2.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Relistor we wnioskowanym wskazaniu wskazał naturalny przebieg choroby w trakcie leczenia środkami przeczyszczającymi.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Naturalny przebieg choroby w trakcie leczenia standardowego lekami przeczyszczającymi	<p><i>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 standardowego lekami przeczyszczającymi.</i></p> <p><i>Należy 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.</i></p>	Wybór komparatora uznano za prawidłowy

Wybór komparatora jest spójny w poszczególnych analizach (AKL, AE, AWB) załączonych do wniosku oraz nie budzi zastrzeżeń analityków. Populacja pacjentów objęta wnioskowanym wskazaniem jest zawężona do chorych, którzy nie kwalifikują się do stosowania złożonych preparatów doustnych oksykodon w połączeniu z naloksonem. Zatem wskazanie refundacyjne wyklucza zastosowanie jedynego refundowanego w Polsce preparatu, który zmniejsza częstość występowania zapaść opioidowych, preparatu skojarzonego oksykodon/nalokson. Wskazywane przez wytyczne kliniczne (rozdz. 3.4.1 AWA) potencjalne nierefundowane komparatory dla metylonaltreksonu, tj. inni antagoniści receptorów opioidowych o działaniu obwodowym: naloksegol oraz naldemedyna, nie są dostępne w Polsce. Zatem dla technologii wnioskowanej brak jest aktywnego komparatora i za komparator należy uznać naturalny przebieg choroby w trakcie leczenia standardowego lekami przeczyszczającymi.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była 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*.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z poopiodowym zaparciem objęci leczeniem paliatywnym.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, tj. pacjenci nieobjęci leczeniem paliatywnym. Badania na zdrowych ochotnikach.	Populacja szersza niż wnioskowane wskazanie
Interwencja	Metylonaltrekson podawany podskórnym, 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 metylonaltrekson podawany podskórnym.	We włączonych badaniach metylonaltrekson stosowany w skojarzeniu ze standardowymi środkami przeczyszczającymi (leczenie standardowe) porównywano z placebo stosowanym w skojarzeniu z leczeniem standardowym
Komparatory	Leczenie standardowe.	Leczenie spoza zakresu leczenia standardowego.	
Punkty końcowe	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; <ul style="list-style-type: none"> • wpływ na jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>Badania z grupą kontrolną.</p> <p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <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>Opisy przypadków.</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania poglądowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</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>	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 3.06.2019 r. Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.11.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zdecydowano się przedstawić główne wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego Neefjes 2019, oceniającego skuteczność metylonaltreksonu u pacjentów onkologicznych stosujących opioidy, oraz retrospektywnego badania Nelson 2019, którego celem była ocena bezpieczeństwa metylonaltreksonu w populacji pacjentów z rakiem otrzewnej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 3 pierwotne badania z randomizacją porównujące metylonaltrekson z placebo (przy równoczesnym stosowaniu standardowych środków przeczyszczających): Thomas 2008, Slatkin 2009, Bull 2015;
- analizę post-hoc z badań Slatkin 2009 oraz Bull 2015: Janku 2016;
- dwa retrospektywne badania obserwacyjne: Merchan 2017, Sawhn 2012;
- dwa przeglądy systematyczne: Candy 2018 i Siemens 2016.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Thomas 2008</p> <p><u>Źródło finansowania</u></p> <p>Progenics Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie III fazy:</p> <p>Badanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo</p> <p>Interwencja: metylonaltrekson podawany podskórnie w dawkach: 0,15 mg/kg m.c. lub 0,30 mg/kg m.c. co drugi dzień w przypadku zwiększenia dawki w 2. tygodniu analizy</p> <p>Komparator: placebo podawane podskórnie.</p> <p>Pacjenci mogli kontynuować leczenie standardowymi środkami przeczyszczającymi i przyjmować środki doraźne w razie potrzeby, z tym że nie w przeciagu 4 godzin przed i po podaniu metylonaltreksonu.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u></p> <p>2 tygodnie fazy podwójnie zaślepionej a następnie przedłużenie badania o 3-miesięczną fazę niezaślepioną</p> <p>Hipoteza superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość metylonaltreksonu względem placebo w zakresie wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Wiek ≥ 18 lat;</p> <p>Zaawansowana choroba, zdefiniowana jako choroba terminalna;</p> <p>Oczekiwana długość życia ≥ 1 miesiąca;</p> <p>Przyjmowanie opioidów przez co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką metylonaltreksonu;</p> <p>Stabilny schemat dawkowania opioidów i środków przeczyszczających przez co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem badania;</p> <p>Zaparcia wywołane opioidami (<3 wypróżnienia w ostatnim tygodniu i brak wypróżnienia w ciągu ostatnich 24 godzin lub 48 godzin);</p> <p>Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <p>Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego;</p> <p>Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego;</p> <p>Pozostałe:</p> <p>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);</p> <p>Odsetek pacjentów z ≥ 3 wypróżnieniami bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia</p>
<p>Slatkin 2009</p> <p><u>Źródło finansowania</u></p> <p>Progenics Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie III fazy:</p> <p>Badanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo</p> <p><u>Interwencja:</u> metylonaltrekson (N = 102) podawany podskórnie w dawkach: 0,15 mg/kg m.c. (N = 47) lub 0,30 mg/kg m.c. (N = 55)</p> <p><u>Komparator:</u> placebo (N = 52) podawane podskórnie.</p> <p>Pacjenci mogli kontynuować leczenie standardowymi środkami przeczyszczającymi i przyjmować środki doraźne w razie potrzeby, z tym że nie w przeciagu 4 godzin przed i po podaniu metylonaltreksonu.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u></p> <p>Faza podwójnie zaślepiona obejmująca podanie jednej dawki, a następnie przedłużenie badania (28-dniowa faza niezaślepiona)</p> <p><u>Hipoteza superiority</u> – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość metylonaltreksonu względem placebo w zakresie wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Wiek ≥ 18 lat;</p> <p>Zaawansowana choroba, zdefiniowana jako choroba terminalna;</p> <p>Oczekiwana długość życia: 1- 6 miesięcy;</p> <p>Zaparcia wywołane opioidami;</p> <p>Stabilny schemat dawkowania opioidów i środków przeczyszczających przez co najmniej 3 dni przed randomizacją;</p> <p>Stabilny, ustalony schemat leczenia przeczyszczającego przez ≥ 3 dni przed leczeniem;</p> <p>Brak wypróżnienia w ciągu 48 godzin przed pierwszym podaniem leku;</p> <p>Stabilne parametry życiowe;</p> <p>Negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz stosowanie skutecznej metody kontroli płodności.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <p>Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego;</p> <p>Pozostałe:</p> <p>Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego;</p> <p>Ocena w skali Clinical Global Impression of Change (CGIC);</p> <p>Poprawa w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem (definiowana jako zmiana o co najmniej jedną kategorię w kierunku kategorii „brak dolegliwości”).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Bull 2015 Źródło finansowania Salix Pharmaceuticals	Badanie III/IV fazy: Badanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Interwencja: metylonaltreksone (N = 116) podawany podskórnym w dawkach: 8 mg lub 12 mg co drugi dzień. Komparator: placebo podawane (N = 114) podskórnym. Pacjenci kontynuowali leczenie standardowymi środkami przeczyszczającymi i mogli przyjmować środki doraźne w razie potrzeby, z tym że nie w przeciągu 4 godzin przed i po podaniu metylonaltreksone. Czas obserwacji: 2 tygodnie fazy podwójnie zaślepionej a następnie przedłużenie badania o 10-miesięczną fazę niezaślepioną Hipoteza superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość metylonaltreksone względem placebo w zakresie wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych	Kryteria włączenia: Wiek \geq 18 lat; Zaawansowana choroba, zdefiniowana jako choroba terminalna; Oczekiwana długość życia \geq 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 metylonaltreksone; Przyjmowanie środków przeczyszczających.	Pierwszorzędowy: Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin po 2 lub więcej podaniach spośród 4 pierwszych dawek (tj. w ciągu pierwszego tygodnia leczenia); Pozostałe: Odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego; 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.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Merchan 2017	Badanie retrospektywne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	100	48 h	Pacjenci przyjęci na oddział intensywnej opieki medycznej, u których występowało zaparcie wywołane opioidami	Doustnie podawany nalokson (N = 52); Podskórnym podawany metylonaltreksone (N = 58)
Sawh 2012	Badanie retrospektywne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	15	24 h	Pacjenci przyjęci na oddział intensywnej opieki medycznej, u których występowało zaparcie wywołane opioidami	Opieka standardowa (N = 8); Podskórnym podawany metylonaltreksone (N = 7)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej. Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	Thomas 2008	Slatkin 2009	Bull 2015
Metoda randomizacji	niskie	niskie	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	nieznane	nieznane
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	nieznane	nieznane	nieznane
Inne źródła błędu	nieznane	nieznane	nieznane

Opracowania wtórne oceniono następująco w skali AMSTAR: Candy 2018 (przegląd Cochrane), oceniono jako opracowanie wysokiej jakości, 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).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (Rozdz. 8.2 AKL):

1. *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.*
2. *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.*
3. *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.*
4. *Publikacja, w której autorzy wykazali, że leczenie metylonaltreksonem, a zwłaszcza odpowiedź na leczenie metylonaltreksonem, wiążą 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 metylonaltreksonu oraz 54% w ramieniu placebo było cenzorowanych w momencie ostatniej obserwacji), co mogło przyczynić się do wysokiego ryzyka błędu związanego z niekompletnym zestawem danych.*

5. 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.

Komentarza analityka Agencji:

Analizie post-hoc Janku 2016 skupiono się na wynikach dotyczących pacjentów onkologicznych, niemniej jednak odniesiono się też do pacjentów nieonkologicznych (patrz rozdz. 4.1.4 AWA p.3)

6. 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.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdz. 8.2 AKL):

1. 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

2. W kontekście zawężenia wnioskowanego wskazania refundacyjnego do pacjentów „którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum”, w analizie klinicznej wnioskodawcy brakuje odniesienia się do tego, czy rodzaj stosowanego opioidu może mieć wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo metylonaltreksonu. Odnalezione przez analityków prospektywne badanie obserwacyjne Neefjes 2019 sugeruje, że metylonaltrekson wykazuje skuteczność niezależnie od rodzaju stosowanego opioidu. Niemniej jednak obejmowało niewielką liczbę pacjentów (N=23), którzy stosowali głównie oksykodon i fentanyl. W analizie wnioskodawcy nie poruszono także kwestii, szczególnie w kontekście bezpieczeństwa leczenia, czy znaczenie ma stan sprawności pacjenta. Można bowiem przypuszczać, że część pacjentów z populacji docelowej dla metylonaltreksonu, tj. pacjenci, którzy nie są w stanie przyjąć preparatu złożonego oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum ze względu na jego doustną postać, będzie w gorszym stanie sprawności.
3. Przy przedstawianiu wyników wykonanej post-hoc analizy badań Slatkin 2009 oraz Bull 2015 (Janku 2016) przedstawiono wyniki tylko dla pacjentów onkologicznych. Pominięto przedstawioną w publikacji informację, że u pacjentów z zaawansowaną chorobą inną niż nowotworową nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym między grupą MNTX a PLC (p=0,88).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania RCT – faza zaślepienia

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności metylonaltreksonu (MNTX) skojarzonego z leczeniem standardowym w porównaniu z placebo (PLC) stosowanym z leczeniem standardowym.

Tabela 14. Wyniki skuteczności metylonaltreksonu w badaniach RCT – jakość życia wg skali Global Clinical Impression of Change (CGIC)

Badanie	Okres obserwacji (dzień oceny)	Wynik*	MNTX n/N** (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Ocena jakości życia wg skali CGIC wykonana przez pacjenta									

Badanie	Okres obserwacji (dzień oceny)	Wynik*	MNTX n/N** (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
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%)					
Thomas 2018	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 jakości życia wg skali CGIC wykonana przez lekarza									
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%)					
Thomas 2018	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 jakości życia wg skali CGIC wykonana przez pacjenta									
Slatkin 2009	1. (jedno podanie)	Poprawa	28***/47 (59,6%)	11***/52 (21,2%)					

* 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. Poprawa obejmuje następujące odpowiedzi: znacznie lepiej oraz trochę/nieco lepiej, natomiast pogorszenie obejmuje odpowiedzi znacznie gorzej oraz trochę/nieco gorzej;

** W przypadku badania Thomas 2008 N oznacza 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 metylonaltryksonu w 14. dniu. Pacjenci, którzy nie mieli wykonanej oceny (ocena przez samego pacjenta lub ocena przez lekarza) w żadnym dniu nie zostali uwzględnieni w tabeli. W przypadku badania Slatkin 2009, ze względu na brak danych odnośnie liczby pacjentów, którzy mieli wykonaną ocenę w skali GCIC przyjęto populację ITT:

*** Liczebności obliczone na podstawie % raportowanych w badaniu Slatkin 2009.

CGIC – Global Clinical Impression of Change; MNTX – metylonaltryksone; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*);

W fazie zaślepionej badań RCT Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 w grupie przyjmującej metylonaltryksone w porównaniu do grupy placebo (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających w obu grupach) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z poprawą jakości życia wg skali GCIC.

Tabela 15. Wyniki skuteczności metylonaltryksonu w badaniach RCT – odsetki pacjentów z wypróżnieniem

Badanie	Czas obserwacji/ liczba dawek	MNTX n/N (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego								
Bull 2015	2 tyg./ 7 dawek	81/116 (70%)	20/114 (18%)					
Thomas 2008	2 tyg.	30/62 (48%)	11/71 (15%)					
Slatkin 2009	1 dzień/ 1 dawka	29/47 (62%)	7/52 (13%)					
Metaanaliza (fixed effect dla OR i random effect dla RD)								
Wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego								
Bull 2015	2 tyg./ 7 dawek	98/116 (85%)	61/114 (54%)					

Badanie	Czas obserwacji/ liczba dawek	MNTX n/N (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Slatkin 2009	1 dzień/ 1 dawka	32/47 (68%)	14/52 (27%)					
Thomas 2008*	2 tyg.	39/62 (63%)	23/71 (32%)					
Metaanaliza (fixed effect)								
Wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego								
Bull 2015	2 tyg./ 7 dawek	73/116 (63%)	11/114 (10%)					
Thomas 2008	2 tyg.	32/62 (52%)	6/71 (9%)					
Metaanaliza (fixed effect)								
Wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4. a maks. 7. dawki produktu leczniczego								
Bull 2015	2 tyg./ 7 dawek	56/90 (62%)	4/82 (5%)					
≥ 3 wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia								
Thomas 2008	2 tyg.	42/62 (68%)	32/71 (45%)					
Stosowanie środków doraźnych w trakcie trwania badania.								
Bull 2015	2 tyg./ 7 dawek	31/116 (26,7%)	46/114 (40,4%)					

* Dane pochodzą ze zidentyfikowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej [Earnshaw 2010]

W fazie zaślepienia badań RCT Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015 w grupie przyjmującej metylonalnaltreksone w porównaniu do grupy placebo (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających w obu grupach) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których nastąpiło: wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego oraz wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego.

W badaniach Thomas 2008 i Bull 2015 w grupie MNTX zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których nastąpiło: wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego, a w badaniu Bull 2015 także: wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4. a maksymalnie 7. dawki produktu leczniczego. Ponadto w badaniu Thomas 2008 w grupie MNTX zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których nastąpiło ≥ 3 wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia

W badaniu Bull 2015 odsetek pacjentów stosujących środki doraźne w grupie przyjmującej metylonalnaltreksone był statystycznie istotnie niższy niż w grupie przyjmującej placebo.

Tabela 16. Wyniki skuteczności metylonalnaltreksonu w badaniach RCT – zestawienie dla kolejnych dawek

Badanie	Czas obserwacji/ liczba dawek	MNTX n/N (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania danej dawki produktu leczniczego								
Thomas 2008	1 dzień /1.dawka	30/62 (62%)	11/71 (13%)					
	3 dni/ 2.dawka	26/57 (46%)	6/65 (9%)					
	5 dni/ 3.dawka	27/58 (47%)	8/63 (13%)					
	7 dni/ 4.dawka	21/56 (38%)	4/59 (7%)					
	9 dni/ 5.dawka	23/56 (41%)	8/58 (14%)					
	11 dni/ 6.dawka	19/51 (37%)	5/52 (10%)					
	13 dni/ 7.dawka	18/47 (38%)	4/51 (8%)					
Wypróżnienie bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania danej dawki produktu leczniczego								
	1 dzień /1.dawka	39/62 (63%)	23/71 (32%)					

Badanie	Czas obserwacji/ liczba dawek	MNTX n/N (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Thomas 2008	3 dni/ 2.dawka	35/57 (61%)	20/65 (31%)					
	5 dni/ 3.dawka	36/58 (62%)	18/63 (29%)					
	7 dni/ 4.dawka	35/56 (63%)	18/59 (31%)					
	9 dni/ 5.dawka	31/56 (55%)	22/58 (38%)					
	11 dni/ 6.dawka	30/51 (59%)	19/52 (37%)					
	13 dni/ 7.dawka	31/47 (66%)	20/51 (39%)					

W fazie zaślepionej badania Thomas 2008 analiza odsetka pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych po kolejnych podaniach metylonaltryksonu (lek podawany co drugi dzień przez 13 dni) wykazała, że zarówno w ciągu 4 godzin od podania leku jak i 24 godzin od podania leku w grupie MNTX wypróżnienie następowało statystycznie istotnie częściej niż w grupie placebo.

Tabela 17. Wyniki skuteczności metylonaltryksonu w badaniach RCT – średnia liczba wypróżnień

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Średnia liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania leku									
Bull 2015	1 tydz.	116*	4,90	3,57	114*	3,00	3,81		
Bull 2015	2 tyg.	116*	3,20	2,75	114*	2,20	3,00		
Średnia liczba wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania leku									
Bull 2015	1 tydz.	116*	4,90	3,85	114*	2,70	3,81		
Bull 2015	2 tyg.	116	3,20	3,02	114	2,00	2,72		

W fazie zaślepionej badania Bull 2015 w grupie przyjmującej metylonaltryksone w porównaniu do grupy placebo (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających w obu grupach) zaobserwowano statystycznie istotną większą średnią liczbę wypróżnień.

Tabela 18. Wyniki skuteczności metylonaltryksonu w badaniach RCT – czas do wypróżnienia

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	Mediana czasu [h]		p
			Interwencja	Komparator	
Mediana czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki					
Bull 2015	1 dzień /1.dawka	pacjenci z m.c. < 62 kg)	0,8	24,5	< 0,0001
Bull 2015	1 dzień /1.dawka	pacjenci z m.c. ≥ 62 kg)	0,8	22,2	< 0,0001
Slatkin 2009	1 dzień /1.dawka	wszyscy pacjenci niezależnie od masy ciała)	1,1	> 24	< 0,0001
Thomas 2008	1 dzień /1.dawka		6,3	> 48	< 0,0010
Bull 2015	1 dzień /1.dawka		0,8	23,6	< 0,0001

W fazie zaślepionej badań Bull 2015, Slatkin 2009 i Thomas 2008 w grupie przyjmującej metylonaltryksone w porównaniu do grupy placebo (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających w obu grupach) zaobserwowano statystycznie istotną niższą medianę czasu do wypróżnienia od podania pierwszej dawki.

Badania RCT – otwarta faza przedłużona**Tabela 19. Wyniki skuteczności metylonalteksonu w otwartej fazie przedłużonej badań RCT**

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	
		Pacjenci, którzy otrzymywali MNTX w fazie zaślepionej	Pacjenci, którzy otrzymywali placebo w fazie zaślepionej
Poprawa w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem [% pacjentów]			
Thomas 2008	miesiąc 1.	62%	
	miesiąc 2.	54%	
	miesiąc 3.	48%	
Średnia indywidualna odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki [% pacjentów]			
Slatkin 2009	tygodnie 1. i 2.	55,8%	
	tygodnie 3. i 4.	61,7%	
	tygodnie 5.-8.	58,8%	
	powyżej tygodnia 8.	63,7%	
Thomas 2008	miesiące 1.-3.	45,0% - 58,0%	48,0% - 52,0%
Mediana czasu do wypróżnienia wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ciągu 4 godzin [min]			
Thomas 2008	bd	< 45 min	
Liczba wypróżnień w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia			
Bull 2015	1 tydz.	2,2 (1,6) – 3,1 (3,0)	
	10 tyg.	13,9 (15,9)	
Liczba dni z wypróżnieniem w ciągu 24 godzin od podania dawki przypadająca na pacjenta w trakcie tygodnia			
Bull 2015	1 tydz.	1,7 (1,1) – 2,0 (1,6)	
	10 tyg.	9,6 (9,3)	

W otwartej fazie przedłużonej badań Slatkin 2009 i Thomas 2008 w grupie przyjmującej metylonaltekson (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających) odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki zaobserwowano u ok. 45% do 64% pacjentów. W badaniu Thomas 2008 poprawa w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem zaobserwowano u 48-62% w zależności od miesiąca obserwacji.

Analiza post-hoc badań RCT**Janku 2016**

U pacjentów onkologicznych (N=229) analiza wykazała statystycznie istotną dłuższą medianę przeżycia całkowitego (OS) dla porównania MNTX vs PLC: 76 dni [95%CI: 43-109] vs 56 dni [95%CI: 43-69%], p=0,033, HR=0,63 [95%CI: 0,42-0,95]. Pacjenci przyjmujący MNTX mieli większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (wypróżnienie w ciągu 4h po pierwszym podaniu leku) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (62% vs 4%, p<0,001). Spośród 117 pacjentów leczonych MNTX, 72 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie MNTX miało dłuższą medianę OS w porównaniu do 45 pacjentów z brakiem odpowiedzi na MNTX: 118 dni [95%CI: 46-190] vs 58 dni [95%CI: 1,7-113], p=0,001, HR=0,37 [95%CI: 0,20-0,67]. Ponadto 77 pacjentów z odpowiedzią na leczenie (w tym MNTX: 72, PLC: 5) miało dłuższą medianę OS w porównaniu do 152 pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie (MNTX: 45, PLC: 107): 118 dni [95%CI: 59-177] vs 55 dni [95%CI: 40-70], p<0,001, HR: 0,42 [95%CI: 0,26-0,68].

U pacjentów z zawnosowaną chorobą inną niż nowotworową (N=134), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym między grupą MNTX a PLC (p=0,88).

Efektywność praktyczna**Merchan 2017 (wg rozdz. 7.1 AKL wnioskodawcy)**

Do analizy włączono 100 pacjentów, w tym 48 przyjmujących metylonaltekson. Mediana czasu do pierwszego wypróżnienia dla metylonalteksonu wyniosła 24 godziny. Liczba dawek po której wystąpiło wypróżnienie wyniosła 1 w przypadku metylonalteksonu. Liczba wypróżnień w ciągu 48 godzin dla metylonalteksonu wyniosła 1.

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

Sawh 2012 (wg rozdz. 7.2 AKL wnioskodawcy)

Wypróżnienie 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 wypróżnienia między 2 grupami wynosiła 3,5 dnia ($P < 0,001$).

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.

Opracowania wtórne

Candy 2018 (wg rozdz. 78 AKL wnioskodawcy)

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 metylonaltrekson 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 metylonaltreksonu i 19,1% w grupie placebo. Nie wykazano wpływu na stopień uśmierzania bólu.

Siemens 2018 (wg rozdz. 8 AKL wnioskodawcy)

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)].

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania RCT – faza zaślepienia

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących metylonaltrekson w fazie zaślepionej badań RCT

Badanie	MNTX n/N** (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Zdarzenia niepożądane — niezależnie od stopnia nasilenia							
Jakiegokolwiek zdarzenie 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)							

Badanie	MNTX n/N** (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Wydalenie gazów jelitowych							
Thomas 2008	8/63 (13%)	5/71 (7%)					
Bull 2015	8/116 (7%)	5/114 (4%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Wymioty							
Thomas 2008	8/63 (13%)	9/71 (13%)					
Bull 2015	5/116 (4%)	10/114 (9%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Nudności							
Thomas 2008	7/63 (11%)	5/71 (7%)					
Bull 2015	13/116 (11%)	18/114 (16%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Obrzęk obwodowy							
Thomas 2008	5/63 (8%)	8/71 (11%)					
Bull 2015	7/116 (6%)	4/114 (4%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Biegunka							
Thomas 2008	4/63 (6%)	3/71 (4%)					
Bull 2015	9/116 (8%)	15/114 (13%)					
Metaanaliza (fixed effect)							
Upadek							
Thomas 2008	1/63 (2%)	7/71 (10%)					
Bull 2015	9/116 (8%)	4/114 (4%)					
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)							
Ustanie oddechu							
Thomas 2008	1/63 (2%)	0/71 (0%)					
Bull 2015	0/116 (0%)	1/114 (1%)					

Badanie	MNTX n/N** (%)	PLC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Metaanaliza (fixed effect)							

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

W fazie zaślepionej badań RCT Thomas 2008 oraz Bull 2015 w grupie przyjmującej metylonaltreksone w porównaniu do grupy placebo (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających w obu grupach) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpił: ból brzucha.

Tabela 21. Poważne zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących metylonaltreksone w fazie zaślepionej badań RCT*

Poważne zdarzenie niepożądane	Thomas 2008		Bull 2015	
	MNTX, n/N (%)	PLC, n/N (%)	MNTX, n/N (%)	PLC, n/N (%)
Pacjenci z ≥ 1 poważnym zdarzeniem niepożądanym	11/63 (18%)	20/71 (28%)	b.d.	b.d.
Zastoinowa niewydolność serca	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Nasilenie zastoinowej niewydolnością 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.
Sinica	0/63 (0%)	1/171 (%)	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.
Zaparcie	0/63 (0%)	1/71 (1%)	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Astenia	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Progresja choroby	b.d.	b.d.	9/116 (8%)	14/114 (12%)
Progresja 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 Znormalizowanego (INR, ang. <i>international normalized ratio</i>)	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Odwodnienie	0/63 (0%)	2/71 (3%)	b.d.	b.d.
Progresja nowotworu złośliwego	7/63 (10%)	12/71 (17%)	b.d.	b.d.
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.
Myśli 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.
Ustanie 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.
Pęknięcie tętniaka	1/63 (2%)	0/71 (0%)	b.d.	b.d.
Gangrena	0/63 (0%)	1/71 (1%)	b.d.	b.d.
Hipotensja	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%)

Poważne zdarzenie niepożądane	Thomas 2008		Bull 2015	
	MNTX, n/N (%)	PLC, n/N (%)	MNTX, n/N (%)	PLC, n/N (%)
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%)
Hiperkalcemia	b.d.	b.d.	1/116 (1%)	0/114 (0%)
Hiponatremia	b.d.	b.d.	1/116 (1%)	1/114 (1%)
Ból pleców	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Złamanie patologiczne	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	1/114 (1%)
Przerzutowy rak jelita grubego	b.d.	b.d.	1/116 (1%)	0/114 (0%)
Ucisk rdzenia kręgowego	b.d.	b.d.	0/116 (0%)	2/114 (2%)
Majaczenie	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%)
Zachyłstowe 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%)

* 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.

W fazie zaślepionej badań RCT Thomas 2008 oraz Bull 2015 najczęściej występującym poważnym zdarzeniem niepożądanym była progresja nowotworu złośliwego/progresja choroby.

Tabela 22. Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w fazie zaślepionej badań RCT

Parametr	Bull 2015		Thomas 2008		Slatkin 2009		
	MNTX	Placebo	MNTX	Placebo	MNTX 0,15 mg/kg m.c.	MNTX 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	63*	71	47	55	52
Liczba pacjentów, którzy przerwali 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%)**		
Progresja 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 metylonaltreksone w sposób niezaślepiony i został uwzględniony tylko w analizie bezpieczeństwa;

** Wartość raportowana dla sumy pacjentów ze wszystkich ramion badania

W 2-tygodniowej fazie zaślepionej badań RCT Thomas 2008 oraz Bull 2015 głównymi przyczynami przerwania leczenia był zgon pacjentów oraz wystąpienie działań niepożądanych. W badaniu Thomas 2008 w grupie MNTX zgon nastąpił u 5 z 63 pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, a w grupie PLC u 4 z 71 pacjentów, w badaniu Bull 2015 w grupie MNTX – u 7 ze 116 pacjentów, w grupie PLC – u 11 ze 114 pacjentów. W badaniu

Slatkin 2009 faza zaślepienia badania obejmowała tylko 1 podanie leku i w tym czasie odnotowano 1 zgon na 154 pacjentów biorących udział w badaniu.

Badania RCT – otwarta faza przedłużona

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących metylonaltrkson w otwartej fazie przedłużonej badań RCT

Zdarzenie niepożądane	MNTX, n/N (%)	
	Thomas 2008	Bull 2015
Jakiegokolwiek 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%)
Wydalanie gazów jelitowych	10/82 (12%)	7/149 (5%)
Wymioty	16/82 (20%)	10/149 (7%)
Progresja nowotworu złośliwego	20/82 (24%)	b.d.
Nudności	17/82 (21%)	21/149 (14%)
Zawroty głowy	7/82 (9%)	b.d.
Obrzęk obwodowy	13/82 (16%)	26/149 (17%)
Biegunka	b.d.	24/149 (16%)
Letarg	10/82 (12%)	b.d.
Pobudzenie	8/82 (10%)	b.d.
Upadek	b.d.	21/149 (14%)
Wzmoczona potliwość	7/82 (9%)	b.d.
Lęk	13/82 (16%)	b.d.
Ból pleców	8/82 (10%)	7/149 (5%)
Majaczenie	b.d.	23/149 (15%)
Ból	10/82 (12%)	b.d.
Owrzodzenie odleżynowe	13/82 (16%)	b.d.
Duszność	10/82 (12%)	b.d.
Depresja	9/82 (11%)	b.d.
Obrzęk	7/82 (9%)	b.d.

W otwartej fazie przedłużonej badań Thomas 2008 i Bull 2015 w grupie przyjmującej metylonaltrkson (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających) najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból brzucha oraz nudności.

Ponadto wg AKL wnioskodawcy (rozdz. 6.1.2) w badaniu Thomas 2008 poważne zdarzenia niepożądane występujące w trakcie przedłużonej niezaślepienia badania odnotowano u 44% pacjentów. Najczęściej zgłaszanym poważnym zdarzeniem niepożądanym była progresja nowotworu złośliwego (23,2%) oraz progresja współistniejącej choroby (4,9%). Występowanie pozostałych SEAs dotyczyło jednego lub dwóch pacjentów. Jedynym SAE zgłoszonym jako potencjalnie związany ze stosowaniem metylonaltrksonu były skurcze mięśni w przypadku jednego pacjenta oraz ból brzucha w przypadku jednego pacjenta.

W badaniu Bull 2015 występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie fazy niezaślepienia odnotowano u 40% pacjentów, jednak żadne z poważnych zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane przez badacza za związane ze stosowaniem metylonaltrksonu.

W badaniu Slatkin 2009 poważne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem metylonaltrksonu zgłaszano u trzech pacjentów podczas fazy niezaślepienia. U jednego pacjenta wystąpiło zaczerwienienie skóry zaś u drugiego majaczenie potencjalnie związane ze stosowaniem metylonaltrksonu. U trzeciego pacjenta zgłoszono ciężką biegunkę, następane odwodnienie.

Analiza post-hoc badań RCT

Janku 2016

Nie odniesiono się do bezpieczeństwa metylonaltreksonu.

Efektywność praktyczna

Merchan 2017 (wg rozdz. 7.1 AKL wnioskodawcy)

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.

Sawh 2012 (wg rozdz. 7.2 AKL wnioskodawcy)

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 (...) dobrze tolerowaną metodą terapii w przypadku zaparcia wywołanego opioidami w porównaniu do standardowej opieki u pacjentów w stanie krytycznym.

Opracowania wtórne

Candy 2018 (wg rozdz. 78 AKL wnioskodawcy)

Metylonaltrekson 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)]. Metylonaltrekson zwiększał prawdopodobieństwo występowania bólu brzucha i wzdęć.

Siemens 2018 (wg rozdz. 8 AKL wnioskodawcy)

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)].

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Neefjes 2019

Prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów onkologicznych stosujących opioidy, u których występują zaparcia wywołane opioidami. Spośród 23 pacjentów włączonych do badania między lipcem 2012 a grudniem 2015, u których oceniano skuteczność metylonaltreksonu podawanego podskórnie, u 11 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy badania, tj. ≥ 2 wypróżnień w okresie czasu, w którym podano 4 pierwsze dawki produktu leczniczego. Odpowiedź na leczenie była niezależna od rodzaju opioidu przyjmowanego przez pacjentów (oksykodon N=8, fentanyl N=2, morfina N=1). Przerwanie leczenia metylonaltreksonem przed końcem planowanego 2-tygodniowego okresu obserwacji nastąpiło u 9 pacjentów: na prośbę pacjenta (N=4), z powodu zdarzeń niepożądanych (biegunka N=1, ból brzucha N=1), z powodu choroby współistniejącej (N=1), ze względu na zgon spowodowany progresją choroby (N=1), z nieznanego powodu (N=1).

Nelson 2019

Retrospektywne badanie obserwacyjne oceniającym bezpieczeństwo metylonaltreksonu u 3058 pacjentów dorosłych i pediatrycznych, z czego 333 pacjentów z rakiem otrzewnej. Większość pacjentów otrzymała jedną dawkę metylonaltreksonu: 12 mg pacjenci dorośli, 1,6 – 12 mg pacjenci pediatryczni. Zdarzenia niepożądane

raportowano po 24 h, 72 h i tygodniu od podania leku. Komplikacje po podaniu leku odnotowano u 3 pacjentów, z czego u jednego perforację jelit.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Relistor

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Przeciwwskazania

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy stanu ciężkiego lub nasilenia

Pacjentów należy poinstruować, aby bezzwłocznie zgłaszali ciężkie, utrzymujące się lub nasilające się objawy.

Pacjentom, u których podczas leczenia wystąpi ciężka lub utrzymująca się biegunka, należy zalecić przerwanie stosowania produktu Relistor i konsultację z lekarzem prowadzącym.

URPL

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący zgłoszeń otrzymanych po wprowadzeniu leku do obrotu, które opisują przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Relistor (metylonaltreksonu bromek) roztwór do wstrzykiwań podskórnych (wrzesień 2010):

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 bezzwłoczne 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 Ogilwiego) przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia istotne jest także poinformowanie w przypadku ciąży lub jej planowaniu.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki fazy zaślepionej badań RCT Thomas 2008, Slatkin 2009 i Bull 2015 wskazują, że stosowanie metylonaltreksonu w połączeniu z terapią standardową względem samej terapii standardowej (+placebo), statystycznie istotnie poprawia jakość życia pacjentów, a także zwiększa częstość wypróżnień u pacjentów. W badaniu Thomas 2008, w którym przeanalizowano odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych po kolejnych podaniach metylonaltreksonu (lek podawany co drugi dzień przez 13 dni), wykazano że w ciągu 24 godzin od podania leku wypróżnienie następuje u ok. 55-66% pacjentów, podczas gdy w grupie kontrolnej u 31-39% pacjentów. W ciągu 4 godzin od podania leku wypróżnienie było obserwowane u 37-47% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u 7-14%. Wydaje się zatem, że w dwutygodniowym okresie obserwacji efekt przeczyszczający metylonaltreksonu jest podobny, niezależnie od czasu trwania leczenia, niemniej jednak należy zwrócić uwagę, że nie obejmuje wszystkich pacjentów. W fazie zaślepionej badania Thomas 2008 wypróżnienie w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki następowało u około dwóch trzecich pacjentów, podobnie w badaniu Slatkin 2009, jedynie w badaniu Bull 2015 odsetek ten był wyższy i wynosił 85%.

W otwartej fazie przedłużonej badań Slatkin 2009 i Thomas 2008 w grupie przyjmującej metylonaltrekson odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki zaobserwowano u ok. 45% do 64% pacjentów.

Wyniki wykonanej post-hoc analizy badań Slatkin 2009 oraz Bull 2015 (Janku 2016) sugerują, że uzyskanie odpowiedzi na leczenie metylonaltreksonem w zakresie wypróżnienia, może także korzystnie wpływać na przeżycie pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że dotyczy to tylko pacjentów onkologicznych i wymaga potwierdzenia badaniami zaplanowanymi na ocenę tego punktu końcowego.

Profil bezpieczeństwa metylonaltreksonu wydaje się być akceptowalny. Najczęstszym działaniem niepożądanym były bóle brzucha. W fazie zaślepionej badań RCT Thomas 2008 i Bull 2015 występowały u 17-34% pacjentów w zależności od badania, w otwartej fazie przedłużonej badań u ok. 30% pacjentów. Ponadto często obserwowano nudności (11% w fazie zaślepionej badań, 14-21% w fazie otwartej). ChPL leku Relistor zwraca uwagę na ryzyko wystąpienia biegunki. O ile w fazie zaślepionej badań Thomas 2008 i Bull 2015 wystąpiła ona tylko u kilku procent pacjentów, to w otwartej fazie przedłużonej badania Bull 2015 odsetek ten wzrósł do 16%. W ChPL leku Relistor oraz w danych literaturowych podnoszona jest także kwestia ryzyka wystąpienia perforacji jelit, w związku z odnotowaniem takich przypadków po wejściu Relistoru do obrotu (Mackey 2010). We włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach RCT i badaniach obserwacyjnych Merchan 2017 i Sawh 2012 nie odnotowano takich przypadków. W odnalezionym przez analityków retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Nelson 2019 oceniającym bezpieczeństwo metylonaltreksonu u 3058 pacjentów, z czego 333 pacjentów z rakiem otrzewnej, a więc z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia perforacji jelit, odnotowano jeden taki przypadek. Z tym, że należy zwrócić uwagę, że badanie to miało krótki, tygodniowy okres obserwacji, a większość włączonych pacjentów przyjęła tylko jedną dawkę leku.

Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w 2-tygodniowej zaślepionej fazie badań Bull 2015 był podobny w grupie MNTX i PLC i wyniósł ok. 23%, z czego z powodu działań niepożądanych leczenie przerwało 9% pacjentów przyjmujących MNTX i 6% pacjentów przyjmujących PLC. W 2-tygodniowej zaślepionej fazie badania Thomas 2008 przerwanie leczenia nastąpiło u 16% pacjentów z grupy MNTX i 23% pacjentów z grupy PLC, z czego przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych dotyczyło odpowiednio 3% i 4% pacjentów.

W 2-tygodniowej zaślepionej fazie badania Thomas 2008 w grupie MNTX zgon nastąpił u 5 z 63 pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, a w grupie PLC u 4 z 71 pacjentów, w badaniu Bull 2015 w grupie MNTX – u 7 ze 116 pacjentów, w grupie PLC – u 11 ze 114 pacjentów. W badaniu Slatkin 2009 faza zaślepiona badania obejmowała tylko 1 podanie leku i w tym czasie odnotowano 1 zgon na 154 pacjentów biorących udział w badaniu.

Należy zwrócić uwagę, że włączone do analizy badania obejmują szerszą populację niż wnioskowana. Wnioskodawca na etapie postępowania refundacyjnego zawęził pierwotnie wnioskowaną populację „leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i u których nie jest stosowany inny antagonist opioidowy” do pacjentów „którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum”. W APD wnioskodawcy wskazano, że „takimi 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” (APD s. 29).

W kontekście takiego zawężenia wskazania w analizie klinicznej wnioskodawcy brakuje odniesienia się do tego, czy rodzaj stosowanego opioidu może mieć wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo metylonaltreksonu. Odnalezione przez analityków prospektywne badanie obserwacyjne Neefjes 2019 sugeruje, że metylonaltrekson wykazuje skuteczność niezależnie od rodzaju stosowanego opioidu. Niemniej jednak obejmowało niewielką liczbę pacjentów (N=23), którzy stosowali głównie oksykodon i fentanyl. W analizie wnioskodawcy nie poruszono także kwestii, szczególnie w kontekście bezpieczeństwa leczenia, czy znaczenie ma stan sprawności pacjenta. Można bowiem przypuszczać, że część pacjentów z populacji docelowej dla metylonaltreksonu, tj. pacjenci, którzy nie są w stanie przyjąć preparatu złożonego oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum ze względu na jego doustną postać, będzie w gorszym stanie sprawności.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Relistor (metylonaltrekson), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu 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.*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z naturalnym przebiegiem choroby w trakcie leczenia standardowego lekami przeczyszczającymi obejmującymi:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Dożywotni (210 dni).

Dyskontowanie

W analizie nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający jednego roku.

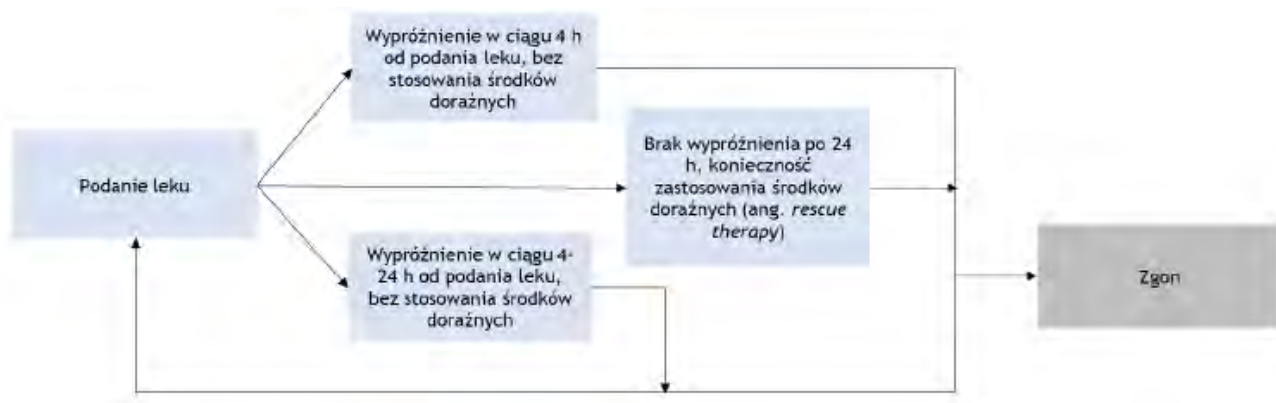
Model

W analizie wykorzystano model Markova opracowany *de novo* w programie MS Excel. W modelu wyodrębnione zostały 4 stany:

- Wypróżnienie w ciągu 4 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych;
- Wypróżnienie w ciągu 4-24 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych;
- Brak wypróżnienia po 24 h, konieczność zastosowania środków doraźnych (ang. rescue therapy);
- Zgon.

Dodatkowo uwzględniono stan „podanie leku”, jednak nie jest to stan zdrowia, a jedynie stan pomocniczy, w którym naliczane są koszty leków. Model zakłada 1-dniowe cykle ze względu na sposób dawkowania metylonaltreksonu – co dwa dni. Pacjenci wchodzi do modelu w stanie „zaparcie”, a następnie oceniana jest odpowiedź na leczenie i pacjent przechodzi do stanu „bez zaparcia”. Czas przebywania w stanie „bez zaparcia” zależy od otrzymanej odpowiedzi (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 2.2). Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego

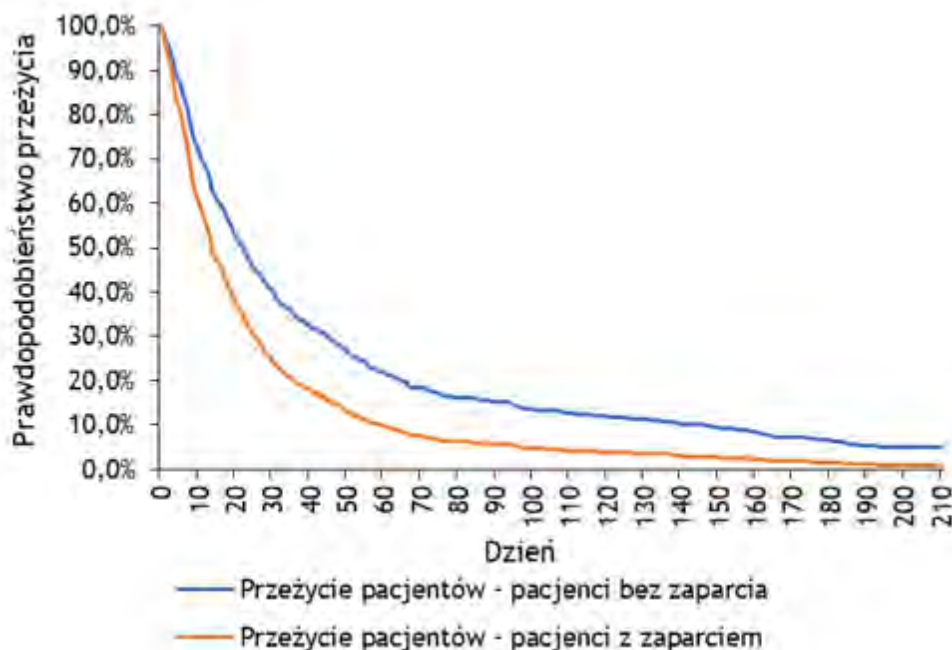


5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 3 badania RCT: Bull 2015, Slatkin 2009 oraz Thomas 2008, w których wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem w zakresie punktów końcowych dotyczących wypróżnień, aczkolwiek w badaniach tych nie raportowano przeżycia całkowitego pacjentów (OS). Aby wyznaczyć prawdopodobieństwo zgonu pacjentów wnioskodawca uwzględnił publikację Janku 2016 (analiza post-hoc dla pacjentów z badań Slatkin 2009 oraz Bull 2015), w którym wykazano, że obecność zaparcia przyczynia się do zwiększonego o 58% ryzyka zgonu pacjentów (HR=0,42; 95% CI: 0,26-0,68). Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego, odnaleziono 3 publikacje dotyczące prawdopodobieństwa zgonu pacjentów leczonych paliatywnie: Hyodo 2010, Mendis 2015 oraz Maltoni 2012. W związku z faktem, że w badaniu Maltoni 2012 analizowano populację z Europy (pozostałe dwa dotyczyły odpowiednio Japonii i Australii), wykorzystano je jako główne źródło danych. Krzywe przeżycia z badania Maltoni 2012 wyznaczyły horyzont analizy tj. 210 dni (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.3.2).

Wykres 1. Krzywe przeżycia uwzględnione w modelu (str. 23 AE wnioskodawcy)



Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów:

- koszt zakupu leków (koszt substancji czynnych: metylonaltrekson (MNTX), substancje stosowane w ramach leczenia standardowego);
- koszt ponoszony na leczenie doraźne (ang. *rescue therapy*).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 24. Koszty preparatu Relistor (metylonaltrekson)

[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]

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Tabela 25. Pozostałe koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Penning-van Beest 2010, w której analizowano grupę pacjentów stosujących opioidy. W modelu nie różnicowano wartości użyteczności w zależności od stosowanego leczenia. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Parametr	Wartość	Źródło
Pacjenci bez zaparcia	0,61 (SE=0,06)	Badanie Penning-van Beest 2010
Pacjenci z zaparciem	0,41 (SE=0,04)	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted text block]

W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem refundowanego komparatora **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁵ 147 024 zł

Analiza probabilistyczna**5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo wykonano analizę efektywności kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie wnioskodawcy przyjęto dożywni horyzont czasowy wynoszący jedynie 210 dni. Jednak biorąc pod uwagę odnalezione dowody naukowe dotyczące przeżycia pacjentów leczonych paliatywnie (populacja docelowa), wybór długości horyzontu czasowego uznano za prawidłowy (patrz rozdz. 5.1.2 AWA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Wartości parametrów dotyczących użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikacji Penning-van Beest 2010, aczkolwiek wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego odnalazł jeszcze dwie inne publikacje mogące posłużyć za źródła danych, jednak nie podano uzasadnienia dlaczego ich nie wykorzystano – szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.2 AWA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Brak parametrów zmienności dla części parametrów uwzględnionych w analizie (tj. dla parametrów kosztowych oraz odsetka pacjentów stosujących daną dawkę metylonaltreksonu). W związku z czym w przypadku braku parametrów zmienności (dane niezbędne do przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości) założono modelowaną, szeroką zmienność tj. przyjęto SE na poziomie 10% wartości wyjściowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwe pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała dużą stabilność wyników analizy bez względu na wartość testowanych parametrów.*

Komentarz analityka Agencji:

W ramach analizy użyteczności kosztów przeprowadzono porównanie metylonaltreksonu w skojarzeniu z leczeniem standardowym z samym leczeniem standardowym. Przyjęcie takiej strategii analitycznej uznano za prawidłowe, z uwagi na wykazanie wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora. Warto zwrócić uwagę, że wybrany dożywotni horyzont czasowy wynosi zaledwie 210 dni (7 miesięcy), co może wydawać się zbyt krótkim horyzontem. Jednak jak wykazano w publikacji Maltoni 2012 analizującej przeżycie pacjentów chorych na raka leczonych paliatywnie (publikacja została wykorzystana do przedstawienia krzywych przeżycia w analizowanej populacji), 95% pacjentów zmarło w okresie 210 dni, w związku z czym wnioskodawca odstąpił od modelowania krzywych przeżycia poza wskazany horyzont czasowy, co wydaje się być słusznym podejściem.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- *Głównym źródłem danych uwzględnionych w analizie były trzy badania: Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015, które charakteryzowały się krótkim horyzontem analizy, tj. faza podwójnie zaślepią trwała dwa tygodnie w badaniach Thomas 2008 oraz Bull 2015 oraz w przypadku badania Slatkin 2009 testowano jedynie pojedynczą dawkę metylonaltreksonu. 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). Horyzont analizy przyjęty w modelu wynosił 210 dni w przypadku uwzględnienia refundacji aptecznej metylonaltreksonu [redacted]. W związku z faktem, że horyzont przyjęty w analizie, przekraczał horyzont trwania zidentyfikowanych badań klinicznych, w analizie przyjęto założenie, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 4 h lub po 4-24 h jest stały w całym horyzoncie analizy, niezależnie od liczby przyjętych dawek metylonaltreksonu + leczenia standardowego lub samego leczenia standardowego. Powyższe założenie oparto m.in. na wynikach badania Thomas 2008, w którym analizowano 7 dawek metylonaltreksonu. Wyniki z powyższego badania, wskazywały, że odpowiedź na leczenie utrzymuje się na podobnym poziomie, niezależnie od liczby zastosowanych wcześniej dawek. Podobne założenie przyjęto również w modelu Movik 2009. W analizie wrażliwości testowano alternatywne*

zestawy wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi na zastosowane leczenie. Wyniki z fazy otwartej do badania Thomas 2008, potwierdziły słuszność założenia odnośnie stałego odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w całym horyzoncie analizy, tj. wyniki z fazy przedłużonej wykazały, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 4 h od podania leku utrzymywał się na podobnym poziomie w trakcie trwania fazy otwartej (3 miesiące). Założenia, odnośnie stałego odsetka odpowiedzi w całym horyzoncie analizy, skonsultowano również z ekspertem klinicznym, który potwierdził ich poprawność.

- W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów uwzględnionych w wykorzystano dane raportowane w dwóch publikacjach: Janku 2016 (HR dla porównania przeżycia pacjentów bez zaparcia vs pacjentów z zaparciem) oraz Maltoni 2012 (krzywe przeżycia dla pacjentów leczonych paliatywnie — pacjenci bez zaparcia). W obu powyżej wymienionych publikacjach uwzględniono 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 badaniach Janku 2016 oraz Maltoni 2012 uznano za adekwatne dla wnioskowanej populacji.

Komentarz analityka Agencji

Należy wskazać, że w publikacji Janku 2016 uwzględniano również pacjentów z chorobami nienowotworowymi, aczkolwiek tylko w tej grupie chorych nie wykazano różnicy istotnej statystycznie na korzyść MNTX względem placebo (leczenie standardowe) w zakresie przeżycia całkowitego.

- W Janku 2016 zaznaczono, 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 metylonaltreksonu 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 związku z informacjami przedstawionymi powyżej wartość HR raportowaną w Janku 2016 testowano w ramach analizy wrażliwości tj. testowano górną oraz dolną granicę 95% przedziału ufności podana w analizie post-hoc.
- W badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009, występowały pewne odstępstwa w dawkowaniu metylonaltreksonu względem zapisów podanych w ChPL:
 - wszyscy pacjenci z powyżej wymienionych badań otrzymywali dawkę 0,15 mg/kg, a powyższy schemat dawkowania stosowany jest w przypadku pacjentów 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 (stałe dawki podawane pacjentom ważącym od 38 do 114 kg) i zapewne część pacjentów z obu powyżej wymienionych badań otrzymywała dawki zgodne z ChPL, w związku z czym powyższe badania uwzględniono jako źródło danych w analizie ekonomicznej;
 - dodatkowo 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 analizowane wyniki.
- W modelu przyjęto wartości użyteczności na podstawie wyników badania Penning-van Beest 2010. W powyższym badaniu analizowano grupę pacjentów stosujących opioidy. Wszystkich pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek problemy z zaparciem (problemy z zaparciem zarówno przed jak i w trakcie stosowania standardowych środków przeczyszczających), traktowano jako grupę pacjentów z zaparciem. W Penning-van Beest 2010 u 40% pacjentów występowały zaparcia w trakcie stosowania środków przeczyszczających (w przypadku pozostałych pacjentów zaparcia wystąpiły przed zastosowaniem środków przeczyszczających), natomiast wnioskowaną populację stanowią pacjenci po nieskutecznym leczeniu standardowymi środkami przeczyszczającymi, co stanowi jedyne ograniczenie

badania Penning-van Beest 2010 pod kątem zgodności z wnioskowaną populacją. Przy czym należy podkreślić, że w Penning-van Beest 2010:

- o *jako w jedynym zidentyfikowanym badaniu wyodrębniono wartości użyteczności dla grupy pacjentów z zaawansowanymi chorobami — pacjenci z krótką oczekiwaną długością życia, co odpowiada charakterystyce pacjentów leczonych paliatywnie;*
- o *raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyodrębnionych w modelu tj. pacjenci bez zaparcia (pacjenci z odpowiedzią na leczenie) oraz pacjenci z zaparciem;*
- o *dane z badania Penning-van Beest 2010 wykorzystano w modelu ekonomicznym, w którym oceniano metylonaltrekson stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów tj. Earnshaw 2010.*

Komentarz analityka Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny w celu odnalezienia publikacji dotyczących użyteczności zdrowia w analizowanym problemie zdrowotnym. Włączono 3 publikacje (Penning-van Beest 2010, Christensen 2016, Coyne 2016), aczkolwiek w modelu uwzględniono wyłącznie jedną – Penning-van Beest 2010. W publikacji Christensen 2016 wartości użyteczności były [redacted] od wartości przyjętych w głównej publikacji (pacjenci z zaparciem: 0,555, pacjenci bez zaparcia: 0,629), natomiast w publikacji Coyne 2016 podano wartość jedynie dla pacjentów z zaparciem: 0,54. Należy mieć na uwadze, że w ramach analizy wrażliwości przetestowano m.in. zmianę parametrów dotyczących wartości użyteczności i wykazano, że ma to [redacted] (rozdz. 5.2.3 AWA). W związku z powyższym analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne przy założeniu alternatywnych wartości użyteczności – rozdz. 5.3.4 AWA.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu zapewnienia jej wiarygodności przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych wartości kluczowych parametrów modelu, zrównano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności (sprawdzenie czy otrzymano tę samą wartość QALY), uwzględniono HR dla porównania przeżycia pacjentów z zaparciem względem przeżycia pacjentów bez zaparcia na poziomie 1 (sprawdzenie, czy krzywe przeżycia się pokrywają). Przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność modelu (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 2.8.1).

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania MNTX we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono dwie publikacje: Earnshaw 2010 (Holandia) oraz Movik 2009 (Norwegia), spełniające kryteria włączenia. W obu analizach wykazano, że stosowanie metylonaltreksonu w skojarzeniu z leczeniem standardowym wiąże się ze wzrostem QALY oraz wzrostem kosztu terapii. W publikacji Earnshaw 2010 odnotowano inkrementalne QALY wynoszące 0,02 (ICUR = 40 865 €/QALY), natomiast w publikacji Movik 2009 – 0,017 (ICUR = 718 000 NOK/QALY) (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 2.8.3).

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu wnioskodawcy polegała na sprawdzeniu, czy założenia dotyczące odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie są prawidłowe w trakcie trwania całego horyzontu czasowego, czemu posłużyły dane z faz przedłużonych głównych badań włączonych do analizy klinicznej (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 2.8.2).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto wartości użyteczności z publikacji Penning-van Beest 2010, mimo że odnaleziono jeszcze dwie publikacje mogące posłużyć za źródła danych w tym

zakresie. Obliczenia własne przeprowadzono za pomocą elektronicznego modelu wnioskodawcy, w którym podstawiono alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzące z publikacji Christensen 2016: pacjenci z zaparciem: 0,555, pacjenci bez zaparcia: 0,629. W publikacji Coyne 2016 podano wartość jedynie dla pacjentów z zaparciem: 0,54, która jest zbliżona do wartości z publikacji Christensen 2016, w związku z czym uznano, że weryfikacja wyników AE wyłącznie dla pierwszej z wymienionych publikacji będzie wystarczająca. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki obliczeń własnych z przyjętymi wartościami użyteczności na podstawie publikacji Christensen 2016 (perspektywa NFZ, z RSS)

Parametr	z RSS		bez RSS	
	MNTX + Leczenie standardowe	Leczenie standardowe	MNTX + Leczenie standardowe	Leczenie standardowe
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				


Zgodnie z powyższymi oszacowaniami stosowanie bromku metylonaltreksonu w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do samego leczenia standardowego jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla tego porównania z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] bez RSS. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności (o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy). Oszacowana cena progowa wyniosła [redacted].

Przeprowadzone obliczenia wykazały, że już [redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię metylonaltreksonem w skojarzeniu z leczeniem standardowym (preparaty przeczyszczające) z samym leczeniem standardowym przy wykorzystaniu CUA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Relistor w miejsce komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted]: w wariancie z RSS ICUR wynosi [redacted] progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 147 024 zł); w wariancie bez RSS ICUR wynosi [redacted]. Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) są niemal identyczne względem wyników analizy z perspektywy NFZ. Przeprowadzona przez wnioskodawcę AE wskazuje, że oceniana interwencja jest [redacted] po uwzględnieniu RSS, aczkolwiek należy zwrócić uwagę na wyniki analizy probabilistycznej, które wykazały że [redacted]. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że [redacted]. Przy założeniach scenariusza, [redacted].

Biorąc pod uwagę fakt, iż wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego odnalazł 3 publikacje mogące posłużyć za źródło danych dla przyjętych w modelu wartości użyteczności zdrowia, a w ramach analizy wykorzystano wyłącznie jedną – Penning-van Beest 2010 (w badaniu wartości użyteczności raportowano jako medianę oraz rozstęp międzykwartylowy. W analizie podstawowej uwzględniono mediany, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano pierwszy oraz trzeci kwartył), postanowiono przeprowadzić obliczenia własne przy założeniu alternatywnych wartości użyteczności pochodzących z pozostałych odnalezionych przez wnioskodawcę publikacji. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że [redacted] (ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] bez RSS). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia należy ostrożnie interpretować wykazaną przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej [redacted] leku Relistor.

 W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem refundowanego komparatora nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją preparatu Relistor (metylonaltrekson) 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci leczenia paliatywnie, u których występują zaparcia wywołane opioidami i u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca oraz nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Relistor ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Relistor we wnioskowanym wskazaniu, w ramach refundacji aptecznej [REDACTED]

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych, w ramach której testowano zmienność liczebności populacji.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[REDACTED] (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1).

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty wnioskowanego leku;

- Koszty leczenia standardowego;
- Koszty leczenia doraźnego;

Sposób oszacowania i źródła przyjętych kosztów opisano w rozdziale 5.1.2 AWA

Udziały w rynku

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji*

Populacja	I rok (min - maks.)	II rok (min - maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku**		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono tylko jedną podgrupę pacjentów, wynoszącą w kolejnych latach refundacji: , szczegóły w rozdz. 6.3.

** Wnioskodawca przedstawił jedynie wartości minimalne i maksymalne

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Relistor z perspektywy płatnika publicznego spowoduje na refundację , natomiast w przypadku uwzględnienia RSS, całkowite wydatki , odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego: oszacowania wnioskodawcy



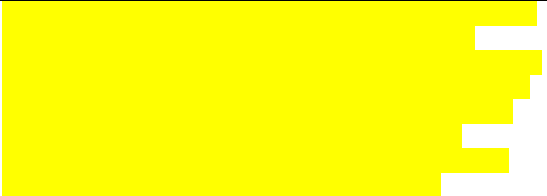
Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Koszty inkrementalne w perspektywie wspólnej są zbliżone do kosztów w perspektywie płatnika publicznego: łączne , w wariantcie bez RSS oraz , w wariantcie z RSS, odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Mimo .

Należy mieć jednak na uwadze, że analiza podstawowa wnioskodawcy nie obejmuje całej liczebności populacji docelowej (wskazana w tabeli 29), a jedynie jedną podgrupę, w związku z czym będą to wartości zaniżone (szczegóły w rozdz. 6.3. AWA). W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne obejmujące całą populację stosującą wnioskowany lek w scenariuszu nowym (rozdz. 6.3.3. AWA), i ten wariant należałoby przyjąć jako wariant najbardziej prawdopodobny.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	 Dodatkowo, odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia preparatami złożonymi (oksykodon + nalokson) został oparty na  , co przekłada się na ograniczoną wiarygodność oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków oparto na opinii jednego eksperta. Mimo niepewności tego parametru, wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości testującej wpływ jego zmiany na wyniki (rozdz. 6.3.1. AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ nie jest możliwe określenie poziomu sprzedaży wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/NIE	Przedstawiono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny), aczkolwiek nie przetestowano innego istotnego parametru jakim jest przejmowanie udziałów w rynku (patrz rozdz. 6.3.1 AWA).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Ograniczeniem niniejszej analizy jest niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez metylonaltrekson – w analizie wykorzystano szacunki eksperta klinicznego. Jednocześnie brak jest danych z innych krajów, które pozwoliłyby na weryfikację tych obliczeń. Brakuje również przykładów podobnych leków wprowadzanych w Polsce. (...);

Komentarz analityka Agencji

Mimo niepewności związanej z rzeczywistym przejmowaniem rynku przez lek Relistor, wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla tego parametru, w związku z czym w ramach obliczeń własnych założono maksymalny scenariusz, w którym wnioskowana technologia lekowa przejmuje 100% udziałów w rynku zarówno w 1. jak i 2. roku przyjętego horyzontu czasowego (szczegóły w rozdz. 6.3.3.).

- Wśród innych ograniczeń można wymienić niepewność wynikającą z szacunków populacji docelowej, w tym szczególnie populacji leczonej w szpitalu (dane na podstawie których szacowano populację docelową pochodziły głównie z badań w hospicjach), nie mniej zgodnie z opinią eksperta populacja pacjentów leczonych w szpitalu będzie stosunkowo nieliczna w porównaniu do populacji pacjentów w lecznictwie otwartym co znajduje odzwierciedlenie w przedstawionych szacunkach. Niepewność oszacowania liczebności populacji docelowej jest przedmiotem analizy scenariuszowej (wariant minimalny i maksymalny analizy).

Komentarz analityka Agencji

Liczebność populacji uwzględnionej w analizie podstawowej wnioskodawcy obejmuje jedynie pacjentów objętych opieką ambulatoryjną i domową w lecznictwie paliatywnym, co pierwotnie miało odzwierciedlać stan, w którym lek Relistor jest finansowany w ramach refundacji aptecznej. [redacted]

[redacted] w związku z czym zasadne wydaje się być włączenie oszacowanej populacji do analizy głównej, gdyż obejmuje ona populację docelową. Aby wykazać wpływ niedoszacowania populacji, przeprowadzono obliczenia własne, których wyniki zostały szerzej omówione w rozdz. 6.3.3.

Dodatkowe ograniczenia wg analityków Agencji:

W analizie wrażliwości wnioskodawcy nie przeprowadzono oszacowań, w których założono by maksymalne i minimalne ceny preparatów stosowanych w ramach leczenia standardowego (w analizie podstawowej przyjęto [redacted]). Jednak biorąc pod uwagę, że koszty te stanowią relatywnie niski udział w całkowitych kosztach (największe wydatki generuje lek Relistor) odstępiono od przeprowadzania obliczeń własnych, gdyż będzie miało to nieznaczny wpływ na koszty inkrementalne.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian liczebności populacji. Wariant podstawowy został wyznaczony poprzez uśrednienie wariantów minimalnego oraz maksymalnego. Przyjęcie wariantu minimalnego oraz maksymalnego wiąże się z odpowiednio [redacted] względem scenariusza podstawowego dla każdej z analizowanych perspektyw. [redacted]

Szczegółowe wyniki analizy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Wariant	Wydatki inkrementalne [mln zł]			
	Perspektywa NFZ bez RSS		Perspektywa NFZ z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające całą populację docelową, a wariant ten należałoby uznać jako wariant najbardziej prawdopodobny. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego: oszacowania własne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Zgodnie z wynikami oszacowań własnych, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Relistor z perspektywy płatnika publicznego spowoduje ■ na refundację ■, natomiast w przypadku uwzględnienia RSS, całkowite ■ odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Względem oszacowań wnioskodawcy są to wartości ■ w każdym wariantcie (z i bez RSS w każdym roku finansowania). Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ, w związku z czym odstąpiono od ich przedstawiania.

Dodatkowym niepewnym parametrem w AWB wnioskodawcy są założenia dotyczące przejęcia udziałów w rynku, gdyż oparto je wyłącznie na podstawie opinii jednego eksperta. Postanowiono zatem, w ramach analizy wrażliwości, przetestować wpływ założenia o 100% przejęciu udziałów w rynku, zarówno w 1. jak i 2. roku refundacji na wydatki płatnika publicznego. Powyższe założenie przy uwzględnieniu całej populacji docelowej wykazało ■ inkrementalnych ■ w kolejnych latach w wariantcie z RSS z perspektywy NFZ, co stanowi ■ kolejno ■ względem wariantu przedstawionego powyżej.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują

W ramach analizy wrażliwości testowano wyłącznie wpływ zmiany liczebności populacji na wydatki inkrementalne (wykazano wzrost/spadek w zakresie). Należy mieć jednak na uwadze, że liczebność populacji uwzględnionej w analizie podstawowej wnioskodawcy obejmuje jedynie pacjentów objętych opieką ambulatoryjną i domową w leczeniu paliatywnym,

! w związku z czym zasadne wydaje się uwzględnienie w analizie głównej liczebności całej populacji, zarówno pacjentów objętych opieką ambulatoryjną i domową w leczeniu paliatywnym, . Oszacowania własne wykazały, że przy uwzględnieniu całości populacji finansowanie leku Relistor spowoduje płatnika publicznego o , natomiast w przypadku uwzględnienia RSS, całkowite wydatki , odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Ten wariant należałoby przyjąć jako wariant najbardziej prawdopodobny. Względem oszacowań wnioskodawcy przedstawione wyniki są w każdym wariantcie (z i bez RSS w każdym roku finansowania). Dodatkowym niepewnym parametrem w AWB wnioskodawcy są założenia dotyczące przejęcia udziałów w rynku, gdyż oparto je wyłącznie na podstawie opinii jednego eksperta. Przy założeniu o 100% przejęciu udziałów w rynku, zarówno w 1. jak i 2. roku refundacji wykazano inkrementalnych w kolejnych latach w wariantcie z RSS z perspektywy NFZ, co stanowi kolejno względem wariantu najbardziej prawdopodobnego (z oszacowań własnych).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym założył obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej 1059.0, Dazatynib, w wyniku wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników leku Sprycel. Wnioskodawca uzasadnił wybór grupy terapeutycznej wygaśnięciem praw ochrony patentowej dazatynibu w listopadzie 2019 r. Wprowadzenie na rynek nowych odpowiedników o cenie 25% niższej niż obecnie refundowany lek Sprycel oraz przejęcie przez odpowiedniki całości rynku pozwoli na wygenerowanie [REDACTED]. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty refundacji (bez RSS) leku Relistor poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat. Warto jednak zaznaczyć, że całkowite przejęcie rynku przez tańsze odpowiedniki nastąpi według wnioskodawcy poprzez „Wprowadzenie mechanizmu zmuszającego podmioty zawierające umowy z NFZ na prowadzenie leczenia w ramach programu lekowego z użyciem dazatynibu do stosowania tańszych odpowiedników (...)”.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Relistor (bromek metylonaltreksonu) we wskazaniu leczenia 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz <https://www.networks.nhs.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.11.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *methylaltraxone bromide*, *methylaltraxon*, *Relistor*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 7 instytucji, Agencji NICE oraz AWMSG nie przeprowadziły oceny bromku metylonaltreksonu ze względu na to, że wnioskodawca nie dostarczył wymaganych dokumentów. W 2009 r. kanadyjskie CADTH wydało rekomendację negatywną, ze względu na brak dowodów na wyższą skuteczność leku Relistor względem aktywnych komparatorów. W rekomendacji zwrócono również uwagę, że w dostępnych badaniach porównujących metylonaltrekson z placebo (leczenie środkami przeczyszczającymi) nie wystąpiły różnice w drugorzędowym punkcie końcowym (liczbie tygodniowych wypróżnień). Australijskie PBAC pierwotnie wydało rekomendację negatywną (marzec 2019 r.) z powodu wysokiego współczynnika ICUR, a także zgłoszono wątpliwości do m.in. oszacowań wielkości populacji docelowej. Parę miesięcy później Agencja wydała rekomendację pozytywną (lipiec 2019 r.) ze względu na duże zapotrzebowanie i akceptowalną efektywność kosztową, pomimo zaznaczonych we wcześniejszym stanowisku ograniczeń. Pozostałe rekomendacje Agencji HAS, PHARMAC, SMC i Zorginstituutnederland są pozytywne: w stanowiskach głównie zwraca się uwagę na dodatkową korzyść kliniczną bromku metylonaltreksonu w porównaniu do środków przeczyszczających u pacjentów z ZWO, leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające jest niewystarczająca. Wszystkie rekomendacje dotyczą szerszego wskazania niż wnioskowane. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla bromku metylonaltreksonu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2015 (Walia)	Zaparcie wywołane opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia, u których odpowiedź na środki przeczyszczające była niewystarczająca	Ocena bromku metylonaltreksonu nie została przeprowadzona ze względu na brak przedłożenia dokumentów przez wnioskodawcę.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2009 (Kanada)	Zaparcie wywołane opioidami u pacjentów z zaawansowaną chorobą, objętych opieką paliatywną	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p>W uzasadnieniu zwrócono uwagę na brak dowodów na wyższą skuteczność leku względem aktywnych komparatorów, brak randomizowanych badań kontrolnych (RCT) porównujących metylonaltreksone z innymi środkami przeczyszczającymi.</p> <p>Dwa rozpatrywane przez Agencję badania RCT miały ograniczenia, które utrudniły określenie skuteczności metylonaltreksone względem placebo, ponadto nie było aktywnego komparatora. Zaistniałe różnice, na korzyść metylonaltreksone, w pierwszorzędnym punkcie końcowym – wypróżnienie bez zastosowania środków doraźnych (ang. rescue-free laxation) występującego w ciągu 4 godzin (od podania pierwszej dawki produktu leczniczego) nie miały przełożenia na drugorzędowy punkt końcowy. Liczba tygodniowych wypróżnień (drugorzędowy punkt końcowy), była podobna w grupach z metylonaltreksone i placebo w drugim tygodniu badania. Okres interwencji wynosił jedynie dwa tygodnie.</p>
HAS 2008, HAS 2019* (Francja)	Zaparcie wywołane opioidami u pacjentów z zaawansowaną chorobą, leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające jest niewystarczająca	<p>Rekomendację pozytywną.</p> <p>W podsumowaniu stwierdzono, że metylonaltreksone stanowi drugą linię leczenia dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, leczonych paliatywnie, gdy odpowiedź na standardowe środki przeczyszczające jest niewystarczająca, w połączeniu z dietą i zmianami stylu życia. Stosunek efektywności do efektów ubocznych we wnioskowanym wskazaniu jest wysoki.</p> <p>Według Agencji lek Relistor przynosi znaczącą korzyść kliniczną (fr. Sevice Medical Rendu) dla pacjentów z zaawansowaną chorobą, leczonych paliatywnie. Rzeczywisty postęp terapeutyczny (fr. Amélioration du service médical rendu), stanowiący wartość dodaną leku, jest niewielki.</p> <p>Poziom refundacji wynosi 65%.</p> <p>W 2019 r. Komisja Przejrzystości podtrzymała pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji leku Relistor.</p>
NICE 2013 NICE 2017 (Anglia)	Zaparcie wywołane opioidami u pacjentów z zaawansowaną chorobą, objętych opieką paliatywną	<p>W 2013 r. Ocena preparatu metylonaltreksone nie została przeprowadzona ze względu na brak przedłożenia dokumentów przez wnioskodawcę.</p> <p>W 2017 r. ocena dotyczyła szerszego wskazania: zaparcia wywołanego opioidami. Ocena metylonaltreksone nie została przeprowadzona ze względu na brak przedłożenia dokumentów przez wnioskodawcę.</p> <p>Ponadto znaleziono informację o zawieszonym postępowaniu (NICE 2016).</p>
PBAC marzec 2009 PBAC lipiec 2009 (Australia)	Zaparcie wywołane opioidami u pacjentów objętych opieką paliatywną, u których odpowiedź na środki przeczyszczające jest niewystarczająca lub leczenie nie jest tolerowane	<p>W marcu 2009 r. wydano rekomendację negatywną, ze względu na wysoką i niepewną efektywność kosztową (PBAC 2009a). Zwrócono uwagę na niepewności związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wielkością populacji docelowej, - wielkością zażywanych dawek leku przez populację we wnioskowanym wskazaniu, - wysokim ryzykiem stosowania leku poza wnioskowanym wskazaniem (jako pierwsza linia leczenia). <p>W lipcu 2009 r. Agencja wydała rekomendację pozytywną, w oparciu o duże zapotrzebowanie kliniczne, wysoką i niepewną, ale akceptowalną efektywność kosztową względem placebo (PBAC 2009b). Agencja zauważyła, że określenie rzeczywistych wartości użyteczności w badanej populacji jest mało prawdopodobne.</p>
PHARMAC 2017 (Nowa Zelandia)	Zaparcie wywołane opioidami u pacjentów objętych opieką paliatywną, u których doustne i doodbytnicze leczenie jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane	<p>Rekomendację pozytywną.</p> <p>Uzasadnienie: Wniosek o refundację bromku metylonaltreksone uzyskał pozytywną rekomendację (o wysokim priorytecie) komitetu PTAC. Komitet zwrócił uwagę na korzyści zdrowotne leku Relistor, zmniejszenie mediany czasu do wypróżnienia bez zastosowania środków doraźnych (ang. rescue-free laxation), zmniejszenie odczuwanego niepokoju (ang. constipation-related distress) oraz zmniejszenie liczby interwencji inwazyjnych, takich jak ręczne wydobycie stolca względem placebo (leczenie środkami przeczyszczającymi) (PTAC 2016).</p> <p>Stwierdzono, że bromek metylonaltreksone jest skuteczną i dobrze tolerowaną alternatywą, gdy inne obecnie dostępne terapie są nieskuteczne lub nie są tolerowane.</p>
SMC 2008 (Szkocja)	Zaparcie wywołane opioidami u pacjentów z zaawansowaną chorobą, objętych opieką paliatywną u których odpowiedź na terapię środkami przeczyszczającymi była niewystarczająca	<p>Rekomendację pozytywną.</p> <p>Ograniczenie: Lek może być stosowany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w opiece paliatywnej.</p> <p>Uzasadnienie: Wykazano, że metylonaltreksone przewyższa placebo w odniesieniu do liczby uzyskiwanych wypróżnień u nieuleczalnie chorych pacjentów z ZWO, leczonych środkami przeczyszczającymi.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituutnederland 2008 (Holandia)	Zaparcie wywołane opioidami u pacjentów z zaawansowaną chorobą, objętych opieką paliatywną u których odpowiedź na terapię środkami przeciwszczającymi jest niewystarczająca	Rekomendację pozytywna . Uzasadnienie: Metylonaltrekson przynosi dodatkową, udowodnioną korzyść kliniczną u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w odniesieniu do najlepszej terapii wspomagającej. Skuteczność kliniczna jest wystarczająco udokumentowana. Refundacja leku wiąże się jednak z dodatkowymi kosztami. Ponadto zauważono, że w przypadku stosowania metylonaltreksonu niezgodne z przeznaczeniem, możliwy jest dwukrotny wzrost kosztów inkrementalnych.

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorité de Santé; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium.

* W 2017 roku HAS wydał pozytywną rekomendację dla innego wskazania niż wnioskowane: Zaparcie wywołane opioidami u pacjentów bez zaawansowanej choroby, nie leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeciwszczające jest niewystarczająca. Według Agencji lek Relistor przynosi niską korzyść kliniczną (fr. Sevice Medical Rendu) i nie przynosi dodatkowej korzyści klinicznej (fr. Amélioration du service médical rendu) (HAS 2017).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

*Pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w PPS) na podstawie danych eurostat za 2018 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 24.10.2019 r.).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.09.2019 r., znak PLR.4600.1405.2019.1.RB (data wpływu do AOTMiT 19.09.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Relistor (bromek metylonaltreksonu), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg/0,6 ml, 7 fiolek, 7 strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą i 14 gazików nasączonych alkoholem, EAN: 05909990659944

Równocześnie wnioskodawca wystąpił do Ministra Zdrowia o zawężenie wskazania (pismo z dnia 12.11.2019 r.). Pierwotne wskazanie refundacyjne „leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i u których nie jest stosowany inny antagonistą opioidowy” zostało zastąpione wskazaniem „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 refundacyjne produktu leczniczego Relistor jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku oraz przedstawił propozycję RSS.

Problem zdrowotny

Zaparcie wywołane opioidami (ZWO, ang. opioid-induced constipation, OIC) zostało zdefiniowane jako (1) zaparcie występujące po raz pierwszy lub nasilające się podczas wprowadzania, zmiany lub intensyfikowania leczenia opioidami, spełniające dwa z sześciu wymienionych warunków (Kryteria Rzymskie IV 2016):

- a) zwiększony wysiłek (parcie) podczas >25% defekacji
- b) grudkowaty lub twardy stolec (BSFS 1–2) w >25% defekacji
- c) uczucie niepełnego wypróżnienia podczas >25% defekacji
- d) uczucie przeszkody w odbycie lub odbytnicy podczas >25% defekacji
- e) konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia (ręczna ewakuacja stolca, unoszenie dna miednicy) podczas >25% defekacji
- f) <3 samoistne wypróżnienia tygodniowo

(2) Rzadko występują luźne stolce bez użycia leków przeczyszczających.

W przeciwieństwie do innych chorób czynnościowych jelit, w kryteriach rozpoznania ZWO nie uwzględnia się czasu trwania objawów (Kryteria Rzymskie IV 2016).

Alternatywne technologie medyczne

We wnioskowanym wskazaniu brak jest refundowanych alternatywnych technologii medycznych. Komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest naturalny przebieg choroby w trakcie leczenia standardowego lekami przeczyszczającymi. Według stanowisk eksperckich objęcie refundacją leku Relistor jest rozwiązaniem, które poprawiłoby sytuację pacjentów, którzy ze względów klinicznych nie mogą stosować doustnych połączeń oksykodonu z naloksonem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki fazy zaślepionej badań RCT Thomas 2008, Slatkin 2009 i Bull 2015 wskazują, że stosowanie metylonaltreksonu w połączeniu z terapią standardową względem samej terapii standardowej (+placebo), statystycznie istotnie poprawia jakość życia pacjentów, a także zwiększa częstość wypróżnień u pacjentów. W badaniu Thomas 2008, w którym przeanalizowano odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych po kolejnych podaniach metylonaltreksonu (lek podawany co drugi dzień przez 13 dni), wykazano że w ciągu 24 godzin od podania leku wypróżnienie następuje u ok. 55-66% pacjentów, podczas gdy w grupie kontrolnej u 31-39% pacjentów. W ciągu 4 godzin od podania leku wypróżnienie było obserwowane u 37-47% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u 7-14%. Wydaje się zatem, że w dwutygodniowym okresie obserwacji efekt przeczyszczający metylonaltreksonu jest podobny, niezależnie od czasu trwania leczenia,

niemniej jednak należy zwrócić uwagę, że nie obejmuje wszystkich pacjentów. W fazie zaślepionej badania Thomas 2008 wypróżnienie w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki następowało u około dwóch trzecich pacjentów, podobnie w badaniu Slatkin 2009, jedynie w badaniu Bull 2015 odsetek ten był wyższy i wynosił 85%. W otwartej fazie przedłużonej badań Slatkin 2009 i Thomas 2008 w grupie przyjmującej metylonal trekson odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki zaobserwowano u ok. 45% do 64% pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa metylonal treksonu wydaje się być akceptowalny. Najczęstszym działaniem niepożądanym były bóle brzucha. W fazie zaślepionej badań RCT Thomas 2008 i Bull 2015 występowały u 17-34% pacjentów w zależności od badania, w otwartej fazie przedłużonej badań u ok. 30% pacjentów. Ponadto często obserwowano nudności (11% w fazie zaślepionej badań, 14-21% w fazie otwartej). ChPL leku Relistor zwraca uwagę na ryzyko wystąpienia biegunki. O ile w fazie zaślepionej badań Thomas 2008 i Bull 2015 wystąpiła ona tylko u kilku procent pacjentów, to w otwartej fazie przedłużonej badania Bull 2015 odsetek ten wzrósł do 16%. W ChPL leku Relistor oraz w danych literaturowych podnoszona jest także kwestia ryzyka wystąpienia perforacji jelit, w związku z odnotowaniem takich przypadków po wejściu Relistoru do obrotu (Mackey 2010). We włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach RCT i badaniach obserwacyjnych Merchan 2017 i Sawh 2012 nie odnotowano takich przypadków. W odnalezionym przez analityków retrospektywnym badaniu obserwacyjnym oceniającym bezpieczeństwo metylonal treksonu u 3058 pacjentów, z czego 333 pacjentów z rakiem otrzewnej, a więc z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia perforacji jelit, odnotowano jeden taki przypadek.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Relistor w miejsce komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted]: w wariantcie z RSS ICUR wynosi [redacted] progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 147 024 zł); w wariantcie bez RSS ICUR wynosi [redacted]. Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) są zbieżne. Przeprowadzona przez wnioskodawcę AE wskazuje, że oceniana interwencja jest [redacted] po uwzględnieniu RSS, aczkolwiek wyniki analizy probabilistycznej wykazały że [redacted] metylonal treksonu wynosi [redacted]. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że parametrem najbardziej wpływającym na wartość ICUR jest [redacted]. Przy założeniach scenariusza, [redacted]

[redacted]. Biorąc pod uwagę fakt, iż wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego odnalazł 3 publikacje mogące posłużyć za źródło danych dla przyjętych w modelu wartości użyteczności zdrowia, a w ramach analizy wykorzystano wyłącznie jedną, postanowiono przeprowadzić obliczenia własne przy założeniu alternatywnych wartości użyteczności pochodzących z pozostałych odnalezionych przez wnioskodawcę publikacji. Wykazano, że już [redacted]

[redacted] (ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] w wariantcie z RSS oraz [redacted] bez RSS). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia należy ostrożnie interpretować wykazaną przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej [redacted] leku Relistor.

[redacted] W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem refundowanego komparatora nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted]

[redacted] W ramach analizy wrażliwości testowano wyłącznie wpływ zmiany liczebności populacji na wydatki inkrementalne (wykazano wzrost/spadek w zakresie [redacted]). Należy mieć jednak na uwadze, że analiza podstawowa wnioskodawcy nie obejmuje całej liczebności populacji docelowej, a jedynie jedną podgrupę. Oszacowania własne wykazały, że przy uwzględnieniu całości populacji finansowanie leku Relistor spowoduje [redacted] płatnika publicznego o [redacted], natomiast w przypadku uwzględnienia RSS, całkowite [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Ten wariant należałoby przyjąć jako wariant najbardziej prawdopodobny. Względem oszacowań wnioskodawcy przedstawione wyniki są [redacted] w każdym

wariancie (z i bez RSS w każdym roku finansowania). Dodatkowym niepewnym parametrem w AWB wnioskodawcy są założenia dotyczące przejęcia udziałów w rynku, gdyż oparto je wyłącznie na podstawie opinii jednego eksperta. Przy założeniu o 100% przejęciu udziałów w rynku, zarówno w 1. jak i 2. roku refundacji wykazano [redacted] inkrementalnych [redacted] w kolejnych latach w wariantcie z RSS z perspektywy NFZ, co stanowi [redacted] kolejno [redacted] względem wariantu najbardziej prawdopodobnego (z oszacowań własnych).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 7 instytucji, Agencji NICE oraz AWMSG nie przeprowadziły oceny bromku metylonaltreksonu ze względów na to, że wnioskodawca nie dostarczył wymaganych dokumentów. W 2009 r. kanadyjskie CADTH wydało rekomendację negatywną, ze względu na brak dowodów na wyższą skuteczność leku Relistor względem aktywnych komparatorów. W rekomendacji zwrócono również uwagę, że w dostępnych badaniach porównujących metylonaltrekson z placebo (leczenie środkami przeczyszczającymi) nie wystąpiły różnice w drugorzędowym punkcie końcowym (liczbie tygodniowych wypróżnień). Australijskie PBAC pierwotnie wydało rekomendację negatywną (marzec 2019 r.) z powodu wysokiego współczynnika ICUR, zgłoszono również wątpliwości do m.in. oszacowań wielkości populacji docelowej. Parę miesięcy później Agencja wydała rekomendację pozytywną (lipiec 2019 r.) ze względu na duże zapotrzebowanie i akceptowalną efektywność kosztową, pomimo zaznaczonych we wcześniejszym stanowisku ograniczeń. Pozostałe rekomendacje Agencji HAS, PHARMAC, SMC i Zorginstituutnederland są pozytywne, w stanowiskach głównie zwraca się uwagę na dodatkową korzyść kliniczną bromku metylonaltreksonu w porównaniu do środków przeczyszczających u pacjentów z ZWO, leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające jest niewystarczająca. Wszystkie rekomendacje dotyczą szerszego wskazania niż wnioskowane.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
I. Uwaga do całości analiz		
[Redacted]	TAK	Wnioskodawca doprecyzował wskazanie.
II. Aktualność analiz		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>a) Analizy załączone do wniosku uwzględniają [Redacted]</p> <p>b) W APD pominięto następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia zaparcí popoioidowych, wyszczególnione na stronie European Association for Palliative Care, (EAPC) w zakładce National Guidelines (https://www.eapcnet.eu/publications/national-guidelines):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Guideline for Palliative Care for patients with incurable cancer, German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF, 2019; - Scottish Palliative Care Guidelines, Healthcare Improvement Scotland and the Scottish Partnership for Palliative Care, 2019; - Management of Constipation in Adult Patients Receiving Palliative Care, Health Service Executive (HSE)/Royal College of Physicians of Ireland (RCPI) National Clinical Programme for Palliative Care, 2015. 	TAK	-
III. W ramach analizy klinicznej (AKL)		
<p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>a) W AKL Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono sposób i poziom finansowania przez płatnika preparatów złożonych zawierających substancje czynne oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum (leki Oxyduo, Oxylaxon, Oxynador, Targin, Xanconalon);</p> <p>b) W opisie wybranego przez Wnioskodawcę komparatora, tj. naturalnego przebiegu choroby w trakcie leczenia standardowego środkami przeczyszczającymi, nie podano informacji jakie środki przeczyszczające mogą być zastosowane w analizowanym wskazaniu.</p>	TAK	-
<p>3. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego nie podano informacji o współczynnikach zapadalności i chorobowości, ewentualnie o braku takich danych.</p>	TAK	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA)		
<p>4. AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 oraz BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 5 ust. 2 pkt 6 oraz § 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>a) Koszty substancji stosowanych w ramach leczenia standardowego i leczenia doraźnego (technologii opcjonalnych) oszacowano [redacted]. Nieuwzględnienie kosztów pozostałych preparatów nie zostało uzasadnione;</p> <p>b) W BIA nie przedstawiono założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.</p>	TAK	-

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego:

- Opis aktualnego postępowania medycznego jest niewystarczający. W przypadku naloksegołu podano jedynie informację, że lek jest niedostępny w Polsce, nie odniesiono się do naldemedyny.
- Opis, w jaki sposób można wyodrębnić w praktyce klinicznej zawężoną populację jest niewystarczający.

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet:

- Populację określono nieprawidłowo. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wyłącznie populację leczoną paliatywnie w ramach opieki ambulatoryjnej/domowej, natomiast [REDACTED].
- Metody zastosowane do szacowania kosztów nie zostały jasno opisane i uzasadnione. Ceny leków stosowanych w ramach leczenia standardowego zostały oszacowane na podstawie [REDACTED].

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bull 2015	Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous Methylalntrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. <i>J Palliat Med.</i> 2015 Jul;18(7):593-600.
Candy 2011	Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylalntrexone for the management of constipation in palliative care patients. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011, Issue 1
Janku 2016	Janku F, Johnson LK, Karp DD, Atkins JT, Singleton PA, Moss J. Treatment with methylalntrexone is associated with increased survival in patients with advanced cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2016 Nov;27(11):2032-2038
Merchan 2017	Merchan C, Altshuler D, Papadopoulos J. Methylalntrexone Versus Naloxone for Opioid-Induced Constipation in the Medical Intensive Care Unit. <i>Ann Pharmacother.</i> 2017 Mar;51(3):203-208.
Sawh 2012	Sawh SB, Selvaraj IP, Danga A, Cotton AL, Moss J, Patel PB. Use of methylalntrexone for the treatment of opioid-induced constipation in critical care patients. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2012 Mar;87(3):255-9.
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.
Slatkin 2009	Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, Zhukovsky DS, Stephenson R, Portenoy R, Stambler N, Israel R. Methylalntrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. <i>J Support Oncol.</i> 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. Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. <i>N Engl J Med.</i> 2008 May 29;358(22):2332-43.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group. Methylalntrexone bromide (Relistor) solution for injection. TMC Pharma Seviles Ltd. August 2015. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2798 (data dostępu: 04.11.2019 r.)
AWMF 2019	AWMF. S3 – Guideline. Palliative care for patients with incurable cancer. Short version 1.0. August 2019
CADTH 2009	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Cedac final recommendation and reconsideration and reasons for recommendation. Methylalntrexone. January 28, 2009. https://www.cadth.ca/methylalntrexone-bromide-6 (data dostępu: 04.11.2019 r.)
ESMO 2018	Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI, ESMO Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>Annals of Oncology.</i> 2018 Jul 17;29(Supplement_4):iv111-25.
HAS 2008	Haute Autorite de Sante. Commission de la transparence. Relistor – CT5881. 10 decembre 2008. https://www.has-sante.fr/jcms/c_732639/fr/relistor (data dostępu: 04.11.2019)
HAS 2017	Haute Autorite de Sante. Commission de la transparence. Relistor_22022017_AVIS_CT15883. 22 fevrier 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2749479/fr/relistor-methylalntrexone-antagoniste-de-recepteurs-opioides-peripheriques (data dostępu: 04.11.2019)
HAS 2019	Haute Autorite de Sante. Commission de la transparence. Relistor_22022019_AVIS_CT17470. 20 fevrier 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908447/fr/relistor (data dostępu: 04.11.2019)
HSE-RCPI 2015	National Clinical Effectiveness Committee. Management of Constipation in Adult Patients Receiving Palliative Care. National Clinical Guideline No. 10. November 2015
Kryteria Rzymskie IV 2016	Szczepanek M., Goncerz G., Strzeszyński Ł.: Choroby czynnościowe układu pokarmowego – wytyczne rzymskie IV (2016). Część III: Choroby czynnościowe jelit. <i>Med. Prakt.</i> , 2018; 6: 18–29
MASCC 2019	Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D, Paice J, Emmanuel A. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. <i>Supportive Care in Cancer.</i> 2019 Jan 1:1-1.
NICE 2013	National Institute for Health and Clinical Excellence. Methylalntrexone for treating opioid-induced bowel dysfunction in people with advanced illness receiving palliative care (terminated appraisal). Technology appraisal [TA277]. Published date: 27 March 2013. https://www.nice.org.uk/Guidance/TA277 (data dostępu: 04.11.2019 r.)

NICE 2017	National Institute for Health and Clinical Excellence. Methylaltrexone bromide for treating opioid-induced constipation (terminated appraisal). Technology appraisal [TA468]. Published date: 23 August 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/TA468 (data dostępu: 04.11.2019 r.)
NICE 2016	National Institute for Health and Clinical Excellence. Constipation (opioid induced) - methylaltrexone bromide [ID700]. In development [GID-TA10003]. Published date: 23 August 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10003 (data dostępu: 04.11.2019 r.)
PBAC 2019a	PBAC. Public summary document. Product: Methylaltrexone bromide, injection, 12 mg in 0,6 ml (base), Relistor. Sponsor: Wyeth Australia Pty Ltd. Date of PBAC Consideration: March 2009 http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-03/pbac-psd-methylaltrexone-march09 (data dostępu: 14.11.2019 r.) http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/b_1st_time_not_recommended (data dostępu: 14.11.2019 r.)
PBAC 2019b	PBAC. Public summary document. Product: Methylaltrexone bromide, injection, 12 mg in 0,6 ml (base), Relistor. Sponsor: Wyeth Australia Pty Ltd. Date of PBAC Consideration: July 2009 http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/pbac-psd-methylaltrexone-jul09 (data dostępu: 14.11.2019 r.) http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-07/a-positive-recommend (data dostępu: 14.11.2019 r.)
PHARMAC 2017	PHARMAC. Decision to fund methylaltrexone in palliative care. 8 December 2017. https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2017-12-08-methylaltrexone/ (data dostępu: 04.11.2019 r.)
PTAC 2016	PTAC. Minutes for web publishing. 12. Methylaltrexone subcutaneous injection for the treatment of opioid-induced constipation in patients receiving palliative care. August 2016. https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-08.pdf (data dostępu: 04.11.2019 r.)
PTMP 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. Palliative Medicine/Medycyna Paliatywna. 2014 Jul 1(3).
SMC 2008	Scottish Medicines Consortium. Methylaltrexone 12 mg in 0.6 solution for injection (Relistor). No. (518/08). Wyeth Europa Limited. 07 November 2008. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/methylaltrexone-bromide-relistor-fullsubmission-51808/ (data dostępu: 04.11.2019 r.)
SPCG 2019	NHS Scotland. Scottish Palliative Care Guidelines. Constipation. 2019 https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/constipation.aspx (data dostępu: 21.10.2019 r.)
Zorginstituutnederland 2008	Zorginstituut Nederland. Methylaltrexon (Relistor) bij opioïd-geïnduceerde obstipatie bij palliatieve zorg. 27.10.2008. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2008/10/27/methylaltrexon-relistor-bij-opioïd-geïnduceerde-obstipatie-bij-palliatieve-zorg (data dostępu: 04.11.2019 r.)

Pozostałe publikacje

BMC Palliative Care	Neefjes, E.C., van der Wijngaart, H., van der Vorst, M.J., ten Oever, D., van der Vliet, H.J., Beeker, A., Rhodius, C.A., van den Berg, H.P., Berkhof, J. and Verheul, H.M., 2019. Optimal treatment of opioid induced constipation in daily clinical practice—an observational study. BMC palliative care, 18(1), p.31. https://bmcpalliatcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12904-019-0416-7 (data dostępu: 18.11.2019 r.)
ChPL Relistor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Relistor (09.01.2017 r.)
ChPL Targin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Targin (07.08.2018 r.)
Dzierżanowski 2019	Dzierżanowski T. w Medycyna paliatywna pod red. Ciałkowska-Rysz A., Dzierżanowski T., Termedia, 2019.
Farmer et al. 2018	Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B, Tack J. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. United European gastroenterology journal. 2019 Feb;7(1):7-20.
Komun kat DGL 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. 28.06.2019 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html (data dostępu: 19.11.2019 r.)
Neefjes 2019	Neefjes ECW, van der Wijngaart H, van der Vorst MJDL, et al. Optimal treatment of opioid induced constipation in daily clinical practice – an observational study BMC Palliat Care. 2019; 18: 31.
Nelson 2019	Nelson KK, Schattner MA, Mendelsohn RB. Methylaltrexone is safe in cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Sci Rep. 2019; 9: 9625. Published online 2019 Jul 3. doi: 10.1038/s41598-019-44864-2

NIK 2019	Naczelna Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli. Zapewnienie opieki paliatywnej i hospicyjnej. LBY.430.003.2019. Nr ewid. 146/2019/P/18/063/LBY https://www.nik.gov.pl/plik/id,21371,vp,24011.pdf (data dostępu:13.11.2019 r.)
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 40/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko nr 40/11/2009 z dnia 25 maja 2009 5. w sprawie finansowania bromku metylonaltreksonu (Relistor) w leczeniu zapańc poopiodowych u chorych leczonych paliatywnie z powodu chorób nowotworowych. http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_40_11_2009_metylaltrekson_Relistor.pdf (data dostępu 14.11.2019 r.)
URPL 2010	URPLW MiPB. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący produktu leczniczego RELISTOR (IX 2010). 23.08.2010 r. http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownikow-ochrony-zdrowia-dotyczacy-zgloszen-otrzymanych-po-wprowadzeniu (data dostępu 19.11.2019 r.)

14. Załączniki

14.1. Wykaz analiz wnioskodawcy

- Zał. 1. [REDACTED] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2019.
- Zał. 2. [REDACTED] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, sierpień 2019.
- Zał. 3. [REDACTED] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza ekonomiczna. Warszawa, lipiec 2019.
- Zał. 4. [REDACTED] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, sierpień 2019.
- Zał. 5. [REDACTED] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, sierpień 2019.
- Zał. 6. [REDACTED] Metylonaltrekson (Relistor) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań. Warszawa, listopad 2019.

14.2. Wykaz refundowanych produktów leczniczych zawierających oksykodon z naloksonem

Tabela 38. Refundowane produkty lecznicze zawierające oksykodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach								
Oxyduo, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	60 szt.	05908289660425	82,08	86,18	98,86	98,86	bezpłatny do limitu	0,00
Oxyduo, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	60 szt.	05908289660432	164,70	172,94	189,62	189,62		0,00
Oxyduo, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	60 szt.	05908289660449	329,40	345,87	366,74	366,74		0,00
Oxyduo, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	60 szt.	05908289660418	41,58	43,66	52,34	50,52		1,82
Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	30 szt.	05909991381677	32,72	34,36	43,03	43,03		0,00
Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	30 szt.	05909991381783	65,45	68,72	81,40	81,40		0,00
Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	30 szt.	05909991381899	130,90	137,45	154,13	154,13		0,00
Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	30 szt.	05909991381561	18,47	19,39	25,03	25,03		0,00
Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	30 tabl.	05909991327958	39,85	41,84	50,52	50,52		0,00
Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	60 tabl.	05909991327989	79,70	83,69	96,37	96,37		0,00
Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	30 tabl.	05909991328184	79,70	83,69	96,37	96,37		0,00
Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	60 tabl.	05909991328214	159,41	167,38	184,06	184,06		0,00
Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	30 tabl.	05909991328405	159,41	167,38	184,06	184,06		0,00
Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	60 tabl.	05909991328436	318,82	334,76	355,63	355,63		0,00
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	60 szt.	05909990741366	82,08	86,18	98,86	98,86		0,00
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	60 szt.	05909990741472	168,26	176,67	193,35	193,35		0,00
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	60 szt.	05909990741595	329,40	345,87	366,74	366,74		0,00
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	60 szt.	05909990741878	43,20	45,36	54,04	50,52		3,52
Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	30 szt.	05907626708127	39,96	41,96	50,64	50,52		0,12
Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	60 szt.	05907626708134	79,92	83,92	96,60	96,60		0,00
Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	30 szt.	05907626708141	79,92	83,92	96,60	96,60	0,00	
Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	60 szt.	05907626708158	159,84	167,83	184,51	184,51	0,00	
Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	60 szt.	05907626708196	319,68	335,66	356,53	356,53	0,00	
Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	30 szt.	05907626708103	19,98	20,98	26,62	25,26	1,36	
Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	60 szt.	05907626708110	39,96	41,96	50,64	50,52	0,12	

Produkty lecznicze zawierające połączenie oksykodonu z naloksonem są refundowane we wskazaniu: Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe. Zgodnie z ChPL leku Targin dawka początkowa oksykodonu z naloksonem u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów wynosi 10 mg oksykodonu chlorowodoru + 5 mg naloksonu chlorowodoru, przyjmowanego co 12 godzin. Maksymalna dawka dobowego leku to 160 mg oksykodonu + 80 mg naloksonu. Biorąc pod uwagę powyższe dawkowanie leku oraz koszt⁶ najtańszych i najdroższych refundowanych preparatów złożonych oksykodon/nalokson, koszt dwudniowej terapii dla płatnika publicznego może wynieść od 5,14 zł do 54 zł.

⁶ Dane DGL za okres marzec-czerwiec 2019 (Komunikat DGL 2019) wskazują, że rzeczywista cena leku jest zbliżona do wartości wysokości limitu finansowania w obwieszczeniu MZ z dnia 23 października 2019 r.