



**PRODUKT LECZNICZY RIZMOIC® (NALDEMEDYNA, TABLETKI
POWLEKANE) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH
OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBA
NOWOTWOROWĄ I UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI
PRZECZYSZCZAJĄCYMI**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, listopad 2019

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>+</p>	<p>-</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>-</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>I</p>	<p>[REDACTED]</p>	
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A., Strada Statale 67, Loc. Granatieri, 50018 Scandicci (Firenze), Włochy</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ	5
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	20
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	21
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	23
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	25
2.9. SYNTEZA DANYCH	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	29
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	34
4.1. WSTĘP	34
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	35
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ, UPREDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI	37
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ, UPREDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI	42
5.2. META-ANALIZA WYNIKÓW OCENY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ, UPREDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI	48
5.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ, UPREDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI	51
5.4. META-ANALIZA WYNIKÓW OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ, UPREDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI	64
5.5. PODSUMOWANIE WYNIKÓW OCENY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ, UPREDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI	67
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ, UPREDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI W PORÓWNIANIU DO NALOKSONU	72
6.1. PODSUMOWANIE OCENY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ, UPREDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI W PORÓWNIANIU DO NALOKSONU	79
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	81
7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	81
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	83

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	83
9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NALDEMEDYNY	86
9.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NALDEMEDYNY	86
10. DYSKUSJA.....	89
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	97
12. WNIOSKI KOŃCOWE.....	99
13. BIBLIOGRAFIA.....	101
14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	107
15. ANEKS.....	112
15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	112
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	122
15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC®	123
15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	124
15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	131
15.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	135
15.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	150
15.8. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NALDEMEDYNY	152
15.9. WYKRESY OBRAZUJĄCE WYNIKI META-ANALIZY ORAZ PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO.....	160
15.10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	171
15.11. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH WEDŁUG KRYTERIÓW NICE.....	173
15.12. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	173
15.13. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	174
15.14. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....	183
15.15. TABELY POMOCNICZE.....	185
15.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU.....	190
15.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	193

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AMSTAR	ang. <i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i> ; Skala służąca do oceny jakości przeglądów systematycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BFI	ang. <i>Bowel Function Index</i> ; Wskaźnik funkcjonowania jelit
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> ; Krótki Inwentarz Bólu; skala do oceny nasilenia bólu
BSFS	ang. <i>Bristol Stool Form Scale</i> ; Bristolska skala uformowania stolca
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
COWS	ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i> ; Kliniczna skala oceny nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
CSBM	ang. <i>Complete Spontaneous Bowel Movements</i> ; Pełne, swobodne wypróżnienie
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala służąca do oceny stopnia sprawności chorych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IASP	ang. <i>International Association for the Study of Pain</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Badania i Leczenia Bólu
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Przedział międzykwartylowy
MACE	ang. <i>Major adverse cardiovascular event</i> ; Poważne, niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MTC	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> ; Metoda porównania pośredniego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> ; Numeryczna skala oceny nasilenia danego objawu
OIBD	ang. <i>Opioid-induced bowel dysfunction</i> Dysfunkcja jelit indukowana opioidami
OIC	ang. <i>Opioid induced constipation</i> Zaparcie wywołane opioidami
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PAC-QOL	ang. <i>Patient Assessment of Constipation Quality of Life</i> kwestionariusz oceniający wpływ zaparcia na jakość życia
PAC-SYM	ang. <i>Patient Assessment of Constipation Symptoms</i> Kwestionariusz dotyczący objawów zaparcia
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PAMORA	ang. <i>Peripherally acting μ-opioid receptor antagonist</i> ; Działający obwodowo antagonist receptoru opioidowego μ
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
p.o.	łac. <i>Per os</i> ; Podanie doustne
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBM	ang. <i>Spontaneous Bowel Movements</i> ;

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Swobodne wypróżnienie (bez konieczności wcześniejszego zastosowania środka przeczyszczającego)
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SOWS	ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i> ; Subiektywna skala oceny nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów
TEAE	ang. <i>Treatment-emergent adverse event</i> ; Działanie/ zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w czasie trwania badania/ leczenia
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie nasilenia bólu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- Wyniki randomizowanego badania klinicznego fazy III [1]-[5], badania RCT fazy IIb [6]-[7], jak i przeprowadzonej meta-analizy wskazały na istotną statystycznie i klinicznie przewagę naldemedyny stosowanej w dawce 0,2 mg/dobę względem placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową, w zakresie: większego odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień (SBM), zwiększenia częstości pełnych swobodnych wypróżnień, zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku / tydzień, krótszego czasu do pierwszego SBM, jak i do pierwszego pełnego SBM po podaniu inicjującej dawki preparatów, redukcji nasilenia objawów związanych ze stolcem ocenianych w kwestionariuszu PAC-SYM, a także zmniejszenia stopnia niezadowolenia pacjentów z efektów leczenia według kwestionariusza PAC-QOL w czasie 2 tygodni leczenia/ obserwacji [1]-[5], [6]-[7].
- W przedłużonej, 12-tygodniowej fazie badania III fazy (COMPOSE-5) obserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów i zmniejszenie objawów związanych z zaparciem, we wszystkich domenach kwestionariusza PAC-QOL oraz PAC-SYM [1]-[5].
- Leczenie naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę było ogólne dobrze tolerowane przez pacjentów onkologicznych, mimo przewidywalnej, zwiększonej częstości występowania działań/ zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, głównie biegunki, indukowanej mechanizmem działania ocenianego leku. Jednocześnie, większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem [1]-[5], [6]-[7]. Dobry, akceptowalny profil bezpieczeństwa naldemedyny stosowanej u pacjentów z chorobą nowotworową potwierdzony został w czasie 12 tygodni leczenia w ramach badania COMPOSE-5 [1]-[5].
- Brak oddziaływania naldemedyny na receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym i brak ryzyka potencjalnego znoszenia analgetycznego działania opioidów, udokumentowane zostały na podstawie wyników oceny nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową, zmian dawkowania stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych, jak i oceny potencjalnych objawów zespołu odstawienia opioidów [1]-[5], [6]-[7].
- Ponieważ nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania naldemedyny i naloksonu (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) we wnioskowanym wskazaniu, zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych w referencyjnych badaniach [1]-[5], [6]-[7], [8], niemożliwe było porównanie obu antagonistów receptora opioidowego z zakresu skuteczności klinicznej. Mimo zidentyfikowanych ograniczeń, przeprowadzone pośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa obu interwencji wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między naldemedyną a naloksonem w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, bólu brzucha, nudności, wymiotów oraz ryzyka wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych, jak i ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn, w okresie obserwacji wynoszącym 2-4 tygodnie. Na brak istotnych różnic między naldemedyną a naloksonem wskazują ponadto wyniki meta-analiz sieciowych opisanych w niniejszej Analizie.
- Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych w oparciu o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że naldemedyna cechuje się wysoką skutecznością kliniczną i dobrą tolerancją u pacjentów przebywających na oddziałach onkologicznych oraz opieki paliatywnej [9], [10]. Dodatkowo, wyniki badania kohortowego [11] sugerują, że stosowanie naldemedyny wraz z opioidami, poza przeciwdziałaniem zaparciom może wykazywać dodatkowy efekt kliniczny w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów w czasie leczenia przeciwbólowego za pomocą opioidów.

Podsumowując, wyniki randomizowanych badań o najwyższym poziomie wiarygodności, obserwacje z rzeczywistej praktyki klinicznej, jak i wnioski z uwzględnionych przeglądów systematycznych z meta-analizą wskazują na wysoką skuteczność kliniczną naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę w leczeniu zaparć indukowanych stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, a korzyści kliniczne z zastosowanego leczenia przewyższają ryzyko jakichkolwiek działań niepożądanych.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna 200 µg, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami, którzy byli uprzednio leczeni środkami przeczyszczającymi,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic® 200 µg, tabletki powlekane) z równoczesnym stosowaniem opioidowego leku przeciwbólowego,
- (C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*), którym będzie nalokson w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym, a także placebo wraz ze standardowym postępowaniem rozumianym jako brak podawania antagonisty receptora opioidowego, ale stosowaniem interwencji nieoddziałujących na mechanizm powstawania zaparć poopiodowych, w tym np. doraźne stosowanie środków przeczyszczających,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie - liczba swobodnych wypróżnień [ang. *spontaneous bowel movements*; SBM] ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby SBM o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej; zmiana częstości swobodnego wypróżniania na tydzień; zmiana częstości pełnego, swobodnego wypróżniania [ang. *complete spontaneous bowel movements*; CSBM] na tydzień; zmiana częstości swobodnego wypróżniania bez wysiłku na tydzień; konieczność zastosowania doraźnych środków przeczyszczających; zmiany nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową), zmiany jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL) oraz wyniki z zakresu bezpieczeństwa terapii (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych [ogółem, poszczególnych]; ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych; działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu [≥ 3 stopnia]; działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji lub/i przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu).

Metody:

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [91],
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [88], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [89] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [89],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, a także badania o niższej wiarygodności oparte na obserwacjach z rzeczywistej praktyki klinicznej,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), narzędzia *NICE* (badania jednoramienne), skali *NOS* (kohortowe badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne) oraz skali *AMSTAR 2* (przeglądy systematyczne),

- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie fazy III o akronimie COMPOSE-4 [1]-[5] oraz 1 randomizowane badanie fazy IIb [6]-[7], w których porównywano efekty kliniczne naldemedyny względem placebo, w populacji pacjentów z chorobą nowotworową,
- 3 badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne): prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne [9]; retrospektywne, jednoramienne badanie kliniczne [10]; retrospektywne badanie kohortowe [11],
- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą lub metaanalizą sieciową dotyczące zastosowania naldemedyny (populacja pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami wymagającymi stosowania opioidów) [12], [13], [14],
- 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą lub metaanalizą sieciową dotyczących zastosowania antagonistów receptora opioidowego, w tym m.in. naldemedyny [15], [16] (populacja pacjentów z nowotworem), [17], [18], [19], [20], [21] (mieszana populacja pacjentów),
- 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy dotyczący zastosowania naldemedyny [22],
- 2 analizy zbiorcze zawierające wyniki porównania naldemedyny względem placebo w populacji pacjentów z nowotworem [23], [24], oparte na badaniach RCT włączonych do niniejszej analizy,
- 6 publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania naldemedyny: Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Rizmoic® [25], Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [26], Podsumowanie Planu zarządzania ryzykiem [27], Druk informacyjny (ulotka) produktu leczniczego Symproic® [28], a także opracowanie wtórne [30] oraz badania I fazy [29],
- 2 badania nieopublikowane opisane w 3 referencjach [31], [32], [33].

Ponadto, od Zamawiającego otrzymano 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oraz porównaniami pośrednimi, dotyczący oceny efektów stosowania naldemedyny [102].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty stosowania naldemedyny oraz naloksonu (wraz z jednoczesnym podawaniem opioidowych leków przeciwbólowych) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami. W trakcie wyszukiwania badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z naldemedyną odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne [8], w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne naloksonu podawanego w postaci produktu złożonego z oksykodonem (+ placebo) względem oksykodonu (+ placebo) w populacji pacjentów z nowotworem i zaparciami indukowanymi opioidami.

WYNIKI:

Efektywność kliniczna naldemedyny w porównaniu z placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową

Skuteczność kliniczna

Wyniki przeprowadzonego porównania skuteczności klinicznej wykazały istotną statystycznie i klinicznie przewagę naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę względem placebo ($p < 0,05$) w zakresie:

- większego odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie [1]-[5], [6]-[7] (i wynik meta-analizy),
- zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień (ang. *spontaneous bowel movements*; SBM)/ tydzień, względem stanu początkowego [1]-[5], [6]-[7],
- zwiększenia częstości pełnych, swobodnych wypróżnień/ tydzień, względem stanu początkowego [1]-[5], [6]-[7],
- zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku/ tydzień, względem stanu początkowego [1]-[5], [6]-[7],
- krótszego czasu do pierwszego swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów [1]-[5],
- krótszego czasu do pierwszego pełnego, swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów [1]-[5],

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- redukcji nasilenia objawów związanych ze stolcem ocenianych w kwestionariuszu PAC-SYM [1]-[5], [6]-[7],
- zmniejszenia stopnia niezadowolenia pacjentów z efektów leczenia według kwestionariusza PAC-QOL [1]-[5], w czasie 2 tygodni leczenia/ obserwacji.

Zestawienie najważniejszych wyników oceny skuteczności klinicznej naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]	Wartość p; NNT [95% CI]
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg	Grupa kontrolna placebo	Naldemedyna vs placebo	
Odpowiedź na leczenie					
[1]-[5]	2 tygodnie	71,1%	34,4%	RB=2,07 [1,55; 2,84]	<0,0001*; 3 [3; 5]
[6]-[7]		77,6%	37,5%	RB=2,07 [1,47; 3,05]	<0,001*; 3 [2; 5]
Wynik meta-analizy**				RB=2,07 [1,64; 2,61]	<0,0001**; 3 [3;4]
Wynik agregacji danych [23]				MD=38,0% [27,6; 48,4]	<0,0001*
Zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM)/ tydzień względem stanu początkowego					
[1]-[5]	2 tygodnie	5,15	1,54	MD=3,62 [2,13; 5,12]	<0,0001*
[6]-[7]		4,75	1,50	bd	<0,001*
Zmiana częstości pełnych swobodnych wypróżnień (CSBM)/ tydzień względem stanu początkowego					
[1]-[5]	2 tygodnie	2,76	0,71	MD=2,05 [1,29; 2,81]	<0,0001*
[6]-[7]		3,09	0,60	bd	<0,001*
Zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) bez wysiłku/ tydzień względem stanu początkowego					
[1]-[5]	2 tygodnie	3,85	1,17	MD=2,67 [1,20; 4,15]	0,0005*
[6]-[7]		3,32	0,62	bd	0,0021*
Czas do pierwszego swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów					
[1]-[5]	2 tygodnie	4,67 godz.	26,58 godz.	bd	<0,0001*
Czas do pierwszego pełnego, swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów					
[1]-[5]	2 tygodnie	24,0 godz.	218,5 godz.	bd	<0,0001*
Zmiana nasilenia objawów związanych ze stolcem ocenianych w kwestionariuszu PAC-SYM (stool domain)					
[1]-[5]	2 tygodnie	bd	bd	bd	0,045*
Zmniejszenie stopnia niezadowolenia z efektów leczenia w kwestionariuszu PAC-QOL					
[1]-[5]	2 tygodnie	bd	bd	bd	0,015*

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. bd – brak danych. MD; ang. *mean difference* – średnia różnica. RB; ang. *relative benefit* – korzyść względna. SBM; ang. *spontaneous bowel movements* – swobodne wypróżnienie. CSBM; ang. *complete spontaneous bowel movements* – pełne swobodne wypróżnienie. PAC-SYM; ang. *Patient Assessment of Constipation Symptoms* – skala do oceny nasilenia objawów zaparcia. PAC-QOL; ang. *Patient Assessment of Quality of Life* – skala do oceny jakości życia.

Wyniki badań RCT, jak i przeprowadzonej meta-analizy wskazały na niekwestionowaną przewagę naldemedyny stosowanej w dawce 0,2 mg/dobę względem placebo w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych oceniających skuteczność leczenia zaparć indukowanych opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową.

Profil bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę względem placebo wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie:

- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka działań niepożądanych związanych z leczeniem (w pojedynczych badaniach [1]-[5] i [6]-[7]),
- ryzyka wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych [6]-[7] (i wynik meta-analizy),
- ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych o dużym nasileniu [1]-[5],
- ryzyka wystąpienia biegunki o jakimkolwiek nasileniu [6]-[7],

- ryzyka wystąpienia biegunki o dużym nasileniu [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia bólu brzucha czy bólu w nadbrzuszu o jakimkolwiek nasileniu [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia nudności o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia wymiotów o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5], [6]-[7], w tym o dużym nasileniu [1]-[5],
- ryzyka zmniejszenia apetytu o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardła [1]-[5], [6]-[7],
- zmiany nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów ocenianych w skali COWS [1]-[5], [6]-[7],
- zmiany nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej ocenianego w skali NRS [1]-[5], [6]-[7],
- zmiany dawki ratunkowo stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych w czasie trwania badania [6]-[7], w czasie 2 tygodni leczenia/ obserwacji.

Istotnie statystycznie różnice między stosowaniem naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę a placebo ($p < 0,05$) na korzyść placebo raportowano w zakresie:

- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych [1]-[5] (i wynik meta-analizy),
- ryzyka wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu [1]-[5],
- ryzyka działań niepożądanych związanych z leczeniem (wynik meta-analizy),
- ryzyka wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych [1]-[5],
- ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5],
- ryzyka wystąpienia biegunki o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5] (i wynik-meta-analizy), w czasie 2 tygodni leczenia/ obserwacji.

Zestawienie najważniejszych wyników oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]**	Wartość p (NNH [95% CI])
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg	Grupa kontrolna placebo		
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane					
[1]-[5]	2 tygodnie	44,3%	26,0%	RR=1,70 [1,15; 2,56]	0,0103* ; (5 [3; 20])
[6]-[7]		67,2%	51,8%	RR=1,30 [0,96; 1,80]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=1,48 [1,15; 1,91]	0,0022** ; 5 [3; 15]
Działania/ zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu					
[1]-[5]	2 tygodnie	13,4%	3,1%	RR=4,29 [1,37; 13,75]	<0,05** ; 9 [5; 36]
Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane (niezakończone zgonem*)					
[1]-[5]	2 tygodnie	7,2%	2,1%	RR=3,46 [0,84; 14,45]	0,1694*
[6]-[7]		0,0%	0,0%	-	-
Wynik meta-analizy**				RR=3,46 [0,74; 16,25]	0,1152**
Zgon z jakichkolwiek przyczyn					
[1]-[5]	2 tygodnie	2,1%	0,0%	OR _{Peto} =7,39 [0,46; 119,01]	>0,05**
[6]-[7]		0,0%	0,0%	-	-
Wynik meta-analizy**				OR _{Peto} =7,39 [0,46; 119,01]	0,1584**
Działania niepożądane związane z leczeniem					
[1]-[5]	2 tygodnie	18,6%	9,4%	RR=1,98 [0,96; 4,14]	0,0957*
[6]-[7]		46,6%	33,9%	RR=1,37 [0,88; 2,19]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=1,57 [1,05; 2,33]	0,0267* ; 9 [4; 92]
Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych					
[1]-[5]	2 tygodnie	9,3%	1,0%	RR=8,91 [1,51; 53,92]	0,0184* ; 12 [6; 40]
[6]-[7]		1,7%	1,8%	RR=0,97 [0,10; 9,12]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=3,55 [0,40; 31,44]	0,2554**
Wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych					
[1]-[5]	2 tygodnie	23,7%	9,4%	RR=2,53 [1,26; 5,15]	<0,05** ; 6 [4; 25]
Wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych o dużym nasileniu					

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]**	Wartość p (NNH [95% CI])
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg	Grupa kontrolna placebo	naldemedyna vs placebo	
[1]-[5]	2 tygodnie	2,1%	0,0%	OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	>0,05**
Wystąpienie biegunki					
[1]-[5]	2 tygodnie	19,6%	7,3%	RR=2,69 [1,22; 6,01]	<0,05**; 8 [4; 35]
[6]-[7]		39,7%	25,0%	RR=1,59 [0,92; 2,77]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=1,95 [1,23; 3,09]	0,0046**; 7 [4; 23]
Wynik agregacji danych [23]				MD=37,5% [27,1; 47,9]	<0,05*
Wystąpienie biegunki o dużym nasileniu					
[1]-[5]	2 tygodnie	2,1%	0,0%	OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	>0,05**
[6]-[7]		0,0%	0,0%	-	-
Wynik meta-analizy**				OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	0,1584**
Wystąpienie nudności					
[1]-[5]	2 tygodnie	1,0%	2,1%	RR=0,49 [0,07; 3,72]	>0,05**
[6]-[7]		1,7%	7,1%	RR=0,24 [0,04; 1,55]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=0,33 [0,07; 1,58]	0,1636**
Wystąpienie wymiotów					
[1]-[5]	2 tygodnie	3,1%	1,0%	RR=2,97 [0,43; 20,55]	>0,05**
[6]-[7]		0,0%	0,0%	-	-
Wynik meta-analizy**				RR=2,97 [0,31; 28,04]	0,3422**
Zmniejszenie apetytu					
[1]-[5]	2 tygodnie	3,1%	0,0%	OR _{Peto} = 7,47 [0,77; 72,65]	>0,05**
[6]-[7]		5,2%	1,8%	RR=2,90 [0,43; 19,93]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=4,24 [0,73; 24,61]	0,1075**
Ból brzucha					
[6]-[7]	2 tygodnie	1,7%	0,0%	OR _{Peto} = 7,14 [0,14; 359,98]	>0,05**
Zapalenie nosogardła					
[1]-[5]	2 tygodnie	1,0%	2,1%	0,98 [0,20; 4,79]	0,9776
[6]-[7]		3,4%	1,8%		
Wynik meta-analizy**					
Zmiana nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów według skali COWS, średnia zmiana ± SD					
[1]-[5]	2 tygodnie	bd	bd	bd	>0,05*
[6]-[7]		0,3 ± 1,5	0,0 ± 1,3	bd	0,33*
Zmiana nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej w skali NRS, średnia zmiana ± SD					
[1]-[5]	2 tygodnie	bd	bd	bd	>0,05*
[6]-[7]		-0,36 ± 1,32	0,04 ± 1,26	bd	0,11*
Ratunkowe stosowanie opioidów w czasie trwania badania; średnia zmiana ± SD [mg/dobę]					
[6]-[7]	2 tygodnie	3,13 ± 17,36	1,28 ± 5,51	bd	0,44*

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. & zdarzenia niezakończone zgonem – dotyczy tylko badania [1]-[5]. bd – brak danych. MD; ang. *mean difference* – średnia różnica. RR; ang. *relative risk* – ryzyko względne. OR_{Peto}; ang. *Peto odds ratio* – iloraz szans obliczany metodą Peto.

Leczenie naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę było ogólne dobrze tolerowane przez pacjentów onkologicznych. Zwiększenie ryzyka wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo wynikało przede wszystkim z częstości zaburzeń żołądkowo-jelitowych i występowania biegunki, indukowanej mechanizmem działania naldemedyny (wykorzystanej jednocześnie w leczeniu zaparć indukowanych opioidami). Co istotne, większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i prowadziła do wycofania z badania niewielkiego odsetka pacjentów.

Nasilenie bólu związanego z chorobą nowotworową oceniane za pomocą numerycznej skali NRS, jak i średnia dobowa dawka opioidowych leków przeciwbólowych pozostawały stałe we wszystkich grupach w obu badaniach RCT, co potwierdza brak wpływu naldemedyny na efekt przeciwbólowy stosowanych równocześnie opioidów. Na brak oddziaływania leku na receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym wskazują również wyniki oceny objawów zespołu odstawienia opioidów w skali COWS.

W otwartej, przedłużonej fazie badania RCT [1]-[5], w czasie 12 tygodni stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę potwierdzono niskie ryzyko wystąpienia objawów zespołu odstawienia opioidów, a także istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów zaparć ocenianych według PAC-SYM oraz poprawę jakości życia względem stanu wyjściowego.

Efektywność kliniczna naldemedyny w pośrednim porównaniu z naloksonem w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową

Porównanie pośrednie z zakresu skuteczności klinicznej naldemedyny względem naloksonu, podawanych jednocześnie z opioidowym lekiem przeciwbólowym ([1]-[5], [6]-[7] vs [8]) okazało się niemożliwe do wykonania ze względu na brak wspólnych, tak samo definiowanych punktów końcowych w referencyjnych badaniach.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między naldemedyną a naloksonem w zakresie:

- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych,
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem,
- ryzyka wystąpienia bólu brzucha,
- wystąpienia biegunki,
- ryzyka wystąpienia nudności,
- ryzyka wystąpienia wymiotów,
- ryzyka wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych,
- ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn, w okresie obserwacji wynoszącym 2-4 tygodnie.

Zestawienie najważniejszych wyników oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w pośrednim porównaniu z naloksonem w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]**	Wartość p**
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg vs placebo	Grupa kontrolna nalokson vs placebo	naldemedyna vs nalokson	
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	44,3% vs 26,0%	85,9% vs 77,2%	RR=1,29 [0,97; 1,73]	0,0846
		67,2% vs 51,8%			
Działania niepożądane związane z leczeniem					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	18,6% vs 9,4%	38,0% vs 34,8%	RR=1,39 [0,80; 2,39]	0,2419
		46,6% vs 33,9%			
Wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych					
[1]-[5] vs [8]	2-4 tygodnie	23,7% vs 9,4%	37,0% vs 30,4%	RR=2,08 [0,91; 4,75]	0,0814
Wystąpienie bólu brzucha					
[6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	1,7% vs 0,0%	7,6% vs 5,4%	RR=2,12 [0,07; 62,06]	0,6625
Wystąpienie biegunki					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	19,6% vs 7,3%	4,3% vs 4,3%	RR=1,89 [0,45; 7,96]	0,3876
		39,7% vs 25,0%			
Wystąpienie nudności					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	1,0% vs 2,1%	7,6% vs 13,0%	RR=0,57 [0,09; 3,56]	0,5495
		1,7% vs 7,1%			
Wystąpienie wymiotów					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	3,1% vs 1,0%	6,5% vs 5,4%	RR=1,87 [0,20; 17,96]	0,5870
		0,0% vs 0,0%			

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]**	Wartość p**
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg vs placebo	Grupa kontrolna nalokson vs placebo	naldemedyna vs nalokson	
Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	9,3% vs 1,0%	21,7% vs 13%	RR=2,14 [0,23; 20,14]	0,5052
		1,7% vs 1,8%			
Zgon z jakichkolwiek przyczyn					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	2,1% vs 0,0%	9,8% vs 9,8%	RR=2,68 [0,21; 34,22]	0,4476
		0,0% vs 0,0%			

**obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. RR; ang. *relative risk* – ryzyko względne.

Wyniki niniejszego porównania należy interpretować z ostrożnością ze względu na ograniczenia obniżające jego wiarygodność i obejmujące m.in.: różny okres leczenia w badaniach (2 tygodnie vs 4 tygodnie) oraz różne rodzaje i dawki opioidowego leku przeciwbólowego stosowanego wraz z ocenianymi antagonistami receptora opioidowego oraz z placebo w ramach grupy kontrolnej (w badaniu [8] było to oksykodon w określonych dawkach dobowych, natomiast w badaniach dla naldemedyny [1]-[5], [6]-[7] dawki stosowanych opioidów wyrażone zostały jako równoważnik morfiny podawanej doustnie, a według danych w publikacji [23] odsetek pacjentów stosujących oksykodon w obu grupach wyniósł blisko 70%).

Wnioski z badań o niższej wiarygodności:

Na podstawie wyników badań obserwacyjnych przeprowadzonych w oparciu o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, można wnioskować, że naldemedyna cechuje się wysoką skutecznością kliniczną mierzoną odsetkiem pacjentów, u których nastąpiło spontaniczne wypróżnienie w czasie 24 godzin od podania leku (71,6%) i dobrą tolerancją u pacjentów przebywających na oddziałach onkologicznych oraz opieki paliatywnej [9]. Jednocześnie wyniki badania [10] wskazują, że skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia biegunki w czasie leczenia, może być zaprzestanie stosowania innych środków przeczyszczających, a dopiero w dalszej kolejności należy rozważyć przerwanie stosowania naldemedyny. Wyniki badania kohortowego [11] sugerują natomiast, że przyjmowanie naldemedyny wraz z opioidami, oprócz przeciwdziałania zaparciom, może wykazywać dodatkowy efekt kliniczny w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów w czasie leczenia przeciwbólowego za pomocą morfiny lub oksykodonu.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa naldemedyny:

Na podstawie danych z publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa naldemedyny, można wnioskować o dobrym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych i przewidywalnych działań niepożądanych, głównie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, w tym biegunki (wynikającej z mechanizmu działania naldemedyny, dzięki któremu lek ten wykazuje efekt terapeutyczny we wnioskowanym wskazaniu). Częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym u pacjentów z chorobą nowotworową była spójna z wynikami raportowanymi u pacjentów nieonkologicznych.

Wnioski z opracowań (badań) wtórnych

Wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizami potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną naldemedyny stosowanej w leczeniu zaparć indukowanych opioidami, zarówno u pacjentów z chorobą nowotworową, jak i u chorych z bólem pochodzenia nienowotworowego. Meta-analizy sieciowe wskazały na wysoką pozycję naldemedyny w kontekście skuteczności klinicznej obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego oraz preparatów o innym mechanizmie działania w leczeniu zaparć wywołanych stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych. Porównanie ryzyka braku odpowiedzi na leczenie zdefiniowanego jako nieosiągnięcie ≥ 3 SBM/ tydzień oraz wzrostu częstości SBM ≥ 1 względem stanu wyjściowego (rygorystyczny punkt końcowy) w ramach meta-analizy sieciowej [18], wykazało, że naldemedyna jest najskuteczniejszym lekiem spośród preparatów stosowanych w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej dla populacji pacjentów onkologicznych; opierają się one m.in. na badaniach klinicznych, które zostały włączone do bieżącej analizy.

Wnioski z analizy klinicznej:

Jednym z nadrzędnych celów postępowania terapeutycznego u pacjentów z chorobą nowotworową jest opanowanie bólu, co możliwe jest dzięki zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Jednocześnie, działanie niepożądane takiego leczenia, jakim są zaparcia poopiodowe, wpływają niekorzystnie nie tylko na funkcjonowanie fizyczne chorego i wzrost ryzyka groźnych powikłań (np. niedrożności lub perforacji jelita), ale także w istotnym stopniu pogarszają jego samopoczucie i jakość życia. Nieskuteczne leczenie zaparć indukowanych opioidami może prowadzić także do nieprzestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich czy nawet do przerwania leczenia, co prowadzi do intensyfikacji bólu nowotworowego.

Naldemedyna będąca nowym lekiem z grupy PAMORA tj. obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego typu μ , jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową. Korzystne efekty kliniczne naldemedyny podawanej w dawce 0,2 mg/dobę jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi we wnioskowanej populacji pacjentów zostały udokumentowane w randomizowanych badaniach klinicznych [1]-[5], [6]-[7], w których raportowano: istotnie statystycznie i klinicznie większy odsetek odpowiedzi na leczenie odzwierciedlający zwiększenie częstości swobodnych wypróżnień (niewywołanych podaniem środka przeczyszczającego), krótszy czas do rozpoczęcia działania tj. wystąpienia spontanicznego wypróżnienia, zmniejszenie nasilenia objawów związanych z zaparciem oraz istotną poprawą jakości życia pacjentów względem placebo. Zastosowane leczenie było dobrze tolerowane, mimo zwiększonej częstości działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, głównie występowania biegunki. Jednocześnie, zdecydowana większość działań/ zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem.

Poza bezsprzeczną skutecznością kliniczną i dobrym, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, stosowanie naldemedyny nie zwiększało ryzyka wystąpienia objawów zespołu odstawienia opioidów, ani nie wpływało na zmianę nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową i konieczność zmiany dawkowania opioidowych leków przeciwbólowych, co potwierdza brak oddziaływania leku na receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym i brak ryzyka potencjalnego znoszenia analgetycznego działania opioidów.

Przeprowadzone porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa naldemedyny względem naloksonu, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi w populacji pacjentów onkologicznych wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi antagonistami receptora opioidowego. Wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych w ramach meta-analiz sieciowych wskazały natomiast na porównywalną skuteczność kliniczną naldemedyny i naloksonu w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.

Podsumowując, naldemedyna jest lekiem dobrze tolerowanym, o potwierdzonej skuteczności i mającym pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów z wnioskowanej populacji. Ponadto, wprowadzenie jej do praktyki klinicznej odpowiada na niezaspokojone do tej pory potrzeby pacjentów onkologicznych, wiążące się z bezpiecznym i skutecznym leczeniem zaparć indukowanych opioidami. Obecnie jest ono bowiem ograniczone do stosowania mało skutecznych, standardowych środków przeczyszczających oraz ewentualnego podawania tylko naloksonu w postaci produktu złożonego z oksykodonem. Brak jest także dostępu do refundowanych leków z grupy obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego (PAMORA). Dlatego też, uwzględniając wymienione powyżej, istotne korzyści kliniczne, współfinansowanie naldemedyny ze środków publicznych wydaje się być priorytetowe, szczególnie w kontekście obserwowanego wzrostu częstości zachorowań na nowotwory i związanego z nim częstszego stosowania opioidowych leków przeciwbólowych.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna 200 µg, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [87] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [90].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,

- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [88] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),

- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniu 10 listopada 2019 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 10 listopada 2019 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami, którzy byli uprzednio leczeni środkami przeczyszczającymi,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie naldemedyny z równoczesnym stosowaniem opioidowego leku przeciwbólowego,
- (C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*), którym będzie nalokson w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym – oksykodonem, a także placebo wraz ze standardowym postępowaniem (brak podawania antagonisty receptora opioidowego),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) –

- o badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne);
- o badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej), raporty HTA, meta-analizy i analizy zbiorcze, na podstawie badań, w których:
 - o oceniano efekty kliniczne naldemedyny oraz innych interwencji farmakologicznych stosowanych w leczeniu zaparć indukowanych opioidami,
 - o porównywano bezpośrednio/ pośrednio efekty kliniczne naldemedyny względem innych interwencji farmakologicznych stosowanych w leczeniu zaparć indukowanych opioidami (w tym antagonistów receptora opioidowego) lub w porównaniu do placebo,
 - o uwzględniono populację pacjentów z chorobą nowotworową lub/i innymi schorzeniami wymagającymi stosowania opioidów.

Dodatkowe kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania z udziałem ludzi.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*),

- URPLWMIPIB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych i badań dotyczących efektywności praktycznej w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ██████████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania kliniczne oraz badania dotyczące efektywności praktycznej, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [88].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [88], [89]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień takich jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [88], [89].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez

Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group oraz zalecaną przez wytyczne AOTMIT [88]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [88], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [93] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [93].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [93].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.15. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków ([REDACTED]) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,

- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto}) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zaokrągleń

parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [92].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (ang. *forest plot*).

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [95], [97], [98], [99], [100].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [98] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [99], [100], [101].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie, adekwatnie do tych wartości, obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera, umożliwiającym porównanie pośrednie dla leku A vs C przy wykorzystaniu posiadanych porównań bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efektu klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie zaparć wywołanych stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową, którzy stosowali uprzednio środki przeczyszczające) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii zaburzenia, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [91].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) populacja docelowa (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z zaparciami indukowanymi opioidami, stosowanymi z powodu choroby nowotworowej, którzy byli uprzednio leczeni środkami przeczyszczającymi.

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych stanowi standardowe postępowanie w leczeniu bólu nowotworowego u pacjentów onkologicznych. Działanie przeciwbólowe opioidów jest wywierane poprzez receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Receptory opioidowe są rozmieszczone także w tkankach obwodowych, w tym w jelitach, co wiąże się z występowaniem działań ubocznych opioidów, do których należą m.in. poopoidowe zaburzenia jelitowe (ang. *opioid-induced bowel dysfunction*, OIBD) obejmujące szereg objawów, takich jak: nudności, wymioty, wzdęcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, dolegliwości bólowe w jamie brzusznej, gastropareza oraz zaparcia, które występują najczęściej [91].

Występowanie zaparć może dotyczyć od 60% do 95% chorych na nowotwory i leczonych opioidowymi lekami przeciwbólowymi, a częstość ta zależy m.in. od rodzaju stosowanych analgetyków opioidowych, jak i definicji zaparć indukowanych opioidami (ang. *opioid-induced constipation*; OIC) w poszczególnych badaniach populacyjnych [20], [91].

W badaniach, w których występowanie OIBD szacowano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego, za jaki uznano stosowanie przez chorych środków przeczyszczających, częstość występowania zaparć u pacjentów z chorobą nowotworową określono na 94% [91]. **Według danych przedstawionych w publikacji z 2019 roku wyrażającej konsensus europejskich ekspertów klinicznych z zakresu leczenia OIC [105], zaparcia wywołane opioidowymi lekami przeciwbólowymi występują u 51-87% pacjentów stosujących opioidy z powodu choroby nowotworowej oraz u 41-57% pacjentów z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego.**

Brak jest dokładnych danych na temat częstości występowania zaparć indukowanych opioidami i nieodpowiadających na stosowanie standardowych leków przeczyszczających u chorych leczonych onkologicznie, szczególnie w odniesieniu do populacji polskiej. Ze względu na złożoność stanu klinicznego (pacjenci z chorobą nowotworową, pacjenci stosujący opioidowe leki przeciwbólne z powodu choroby nowotworowej, pacjenci z poopoidowymi zaparciami i ostatecznie pacjenci z zaparciami poopoidowymi nieodpowiadającymi na standardowe środki przeczyszczające), oszacowanie współczynników zapadalności i/lub chorobowości jest utrudnione.

Zaparcia wywołane stosowaniem opioidów u chorych na nowotwory są istotnym problemem klinicznym, który powoduje znaczne pogorszenie jakości życia pacjenta. Poza wpływem na samopoczucie chorych, zaparcia prowadzić mogą do niedrożności i perforacji jelit, a nawet zgonu. W przeciwieństwie do nudności i wymiotów, tolerancja na zaparcia wywołane opioidami rzadko się wytwarza. Zaparcia poopoidowe najczęściej nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeczyszczającymi. Standardowe środki przeczyszczające, mimo ich podawania równoległe z opioidowymi lekami przeciwbólowymi są mało skuteczne w leczeniu zaparć poopoidowych ze względu na mechanizmy działania nieukierunkowane na patogenezę OIC, a dodatkowo ich efektywność maleje z czasem, co powoduje konieczność przyjmowania coraz większych dawek i wystąpienie kolejnych działań niepożądanych, które mogą dotyczyć nawet do 75% chorych [18], [91], [105].

Występowanie zaparć może stanowić także przyczynę nieprzestrzegania przez chorych zaleceń odnośnie leczenia, a w konsekwencji nieskutecznego postępowania przeciwbólowego. Oszacowano, że z powodu zaparć indukowanych opioidami 30-40% pacjentów redukuje dawkę leków przeciwbólowych w celu przywrócenia prawidłowej funkcji jelit kosztem skutecznej terapii bólu [20], [91], [102].

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



(I) interwencja wnioskowana, którą stanowi podawanie naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic® 200 µg, tabletki powlekane) z równoczesnym stosowaniem opioidowego leku przeciwbólowego.

Naldemedyna jest działającym obwodowo antagonistą receptorów opioidowych μ (μ) w mięśniówce i splotach błony mięśniowej przewodu pokarmowego oraz splotcie podśluzówkowym jelita cienkiego i grubego (ang. *Peripherally-Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists*; PAMORA). Doustne podanie naldemedyny powoduje zniesienie/ osłabienie hamującego wpływu opioidów motorykę (perystaltykę) jelit, a tym samym na występowanie zaparć, a jednocześnie nie antagonizuje centralnego efektu analgetycznego, ponieważ budowa chemiczna leku uniemożliwia mu pokonanie bariery krew-mózg. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Rizmoic® wskazany jest do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Aktualnie (listopad 2019 r.) produkt leczniczy Rizmoic® nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce [91].

(C) komparator - refundowana interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu, którą stanowi podawanie naloksonu w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym, a także placebo wraz ze standardowym postępowaniem wspomagającym rozumianym jako brak podawania antagonisty receptora opioidowego, ale stosowaniem interwencji nieoddziałujących na mechanizm powstawania zaparć opioidowych, w tym np. doraźne stosowanie środków przeczyszczających.

Według wytycznych praktyki klinicznej preparatami rekomendowanymi w leczeniu zaparć indukowanych opioidami, które nie odpowiadają na leczenie środkami przeczyszczającymi są działający obwodowo antagoniści receptorów opioidowych. Do grupy tej należą nalokson oraz leki z grupy PAMORA (naloksegol, metylonaltrekson oraz będąca ocenianą interwencją – naldemedyna).

Aktualnie (listopad 2019 r.) żaden preparat z grupy PAMORA, w tym naldemedyna nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce [91].

Nalokson jest czystym antagonistą receptorów opioidowych odwracającym działanie i znoszącym reakcje wywołane opioidami. W postaci doustnych preparatów złożonych z oksykodonom, nalokson przeciwdziała występowaniu zaparć wywołanych przez opioid, dzięki hamowaniu oddziaływania oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita. Mimo, że działanie naloksonu jest często ograniczone do jelita ze względu na wysoki metabolizm podczas pierwszego przejścia przez ścianę jelita i wątrobę, związek ten może przenikać przez barierę krew-mózg i poprzez blokadę receptorów ośrodkowych prowadzić do odwrócenia efektu analgetycznego wywoływanego przez oksykodon [91].

Oksykodon będący silnym opioidem i lekiem w wyborze w leczeniu bólu nowotworowego, dzięki przewidywalnej farmakokinetyce, wysokiej skuteczności oraz dobrej tolerancji jest jednym z najczęściej stosowanych silnych opioidowych leków przeciwbólowych w Polsce [91].

W warunkach polskich, połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych, tj. oksykodonu i naloksonu w postaci produktu złożonego pozostaje aktualnie jedyną opcją leczenia zaparcí indukowanych opioidami u pacjentów, u których stosowane wcześniej środki przeczyszczające były nieskuteczne. **Preparaty złożone zawierające oksykodon i nalokson w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu**, takie jak: Oxyduon[®], Oxyloxon[®], Oxynador[®], Targin[®] i Xanconalon[®] są obecnie refundowane ze środków publicznych we wskazaniu: *Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopioidowe* i wydawane bezpłatnie do wysokości limitu (grupa limitowa 150.4, *Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach*) [91].

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie)

- ocena skuteczności klinicznej:
 - odsetek pacjentów, u których doszło do swobodnego wypróżnienia (ang. *spontaneous bowel movements*; SBM) w danym okresie obserwacji;
 - odpowiedź na leczenie - liczba swobodnych wypróżnień (SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby SBM o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej;
 - zmiana częstości swobodnego wypróżniania na tydzień;
 - zmiana częstości pełnego, swobodnego wypróżniania (ang. *complete spontaneous bowel movements*; CSBM) na tydzień;
 - zmiana częstości swobodnego wypróżniania bez wysiłku na tydzień;
 - konieczność zastosowania doraźnych środków przeczyszczających;
 - zmiany nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej;
- zmiany jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL);
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (ogółem, poszczególnych);
 - ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu (≥ 3 stopnia);
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji lub/i przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (██████████).

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania RCT, jak i badania o niższej wiarygodności, opracowania wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii) dotyczących stosowania naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci dorośli z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami	Naldemedyna vs placebo (+ opioidowy lek przeciwbólowy w obu grupach)	bezpośrednie	[1]-[5] (COMPOSE-4) - badanie III fazy+faza przedłużona, [6]-[7] - badanie IIb fazy
	Nalokson vs placebo (+ opioidowy lek przeciwbólowy - oksykodon w obu grupach)	bezpośrednie	[8]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
Badania o niższej wiarygodności			
Pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami	Jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne	naldemedyna	[9]
	Jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne		[10]
	Kohortowe badanie retrospektywne		[11]
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z zaparciami indukowanymi opioidami	Przegląd systematyczny z metaanalizą lub metaanalizą sieciową	naldemedyna	[12], [13], [14], [102]
Pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami	Przegląd systematyczny z metaanalizą lub metaanalizą sieciową	antagoniści receptora opioidowego, w tym naldemedyna	[15], [16]
Pacjenci z zaparciami indukowanymi opioidami	Przegląd systematyczny z metaanalizą lub metaanalizą sieciową		[17], [18], [19], [20], [21]
	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	naldemedyna	[22]

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami	Analizy zbiorcze	naldemedyna vs placebo	[23], [24]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z zaparciami indukowanymi opioidami	<i>European Medicines Agency; EMA</i>	naldemedyna	[25], [26], [27]
	<i>Food and Drug Administration; FDA</i>		[28]
	Inne publikacje*		[29], [30]*
Badania nieopublikowane			
Pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami	Badania nieopublikowane	naldemedyna	[31], [32], [33]

EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego. URPLWMIPB - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

* zdecydowano o włączeniu opracowania wtórnego [30] oraz badań I fazy [29] do niniejszej Analizy w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ, UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy:

- randomizowane badanie fazy III o akronimie COMPOSE-4 [1]-[5],
- randomizowane badanie fazy IIb [6]-[7].

W obu ww. badaniach klinicznych, przeprowadzonych z podwójnym zamaskowaniem, oceniano efekty stosowania naldemedyny (stosowanej jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, których dobową dawkę wyrażoną została w mg ekwiwalentu morfiny podawanej doustnie) w bezpośrednim porównaniu do placebo (podawanego wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.

Badanie RCT fazy III o akronimie COMPOSE-4 [1]-[5]

W okresie od 21 listopada 2013 roku do 6 marca 2015 roku przeprowadzono badania przesiewowe u 290 pacjentów, z których 193 spełniło kryteria włączenia do badania i poddanych zostało randomizacji do grupy:

- badanej, w której podawano naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę (N=97),
- kontrolnej, w której podawano placebo (N=96),

jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Okres leczenia wyniósł 2 tygodnie.

W okresie od 7 grudnia 2013 roku do 26 grudnia 2014 roku, 131 pacjentów, którzy ukończyli randomizowane badanie COMPOSE-4 mogło rozpocząć udział w otwartej, przedłużonej fazie badania o akronimie COMPOSE-5, w czasie której wszyscy pacjenci otrzymywali naldemedynę przez okres 12 tygodni (wyniki badania COMPOSE-5 opisane zostały w rozdz. 7.1).

Grupy pacjentów porównywane w ramach badania RCT, jak i subpopulacje chorych uczestniczących w długoterminowym badaniu otwartym były dobrze zbilansowane pod względem cech demograficznych i klinicznych.

Tabela 2. Opis metodyki badania RCT o akronimie COMPOSE-4 [1]-[5].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania*	<p>Badanie RCT fazy III, wielośrodkowe (70 ośrodków klinicznych w Japonii), prospektywne, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi. Rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo.</p> <p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 20 lat, - stan sprawności ogólnej według ECOG ≤ 2, - rozpoznanie nowotworu, niemającego bezpośredniego wpływu na funkcjonowanie układu pokarmowego i spodziewany stabilny stan kliniczny w czasie uczestnictwa w badaniu, - przyjmowanie stałych dobowych dawek opioidowych leków przeciwbólowych przez okres ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, - zaparcia indukowane stosowaniem opioidów – OIC (ang. <i>opioid-induced constipation</i>): ≤ 5 spontanicznych wypróżnień [tj. nie wywołanych przez środki przeczyszczające] w okresie 14 kolejnych dni przed randomizacją i co najmniej jeden z wymienionych poniżej objawów ze strony jelita grubego przy $\geq 25\%$ wszystkich wypróżnień, niezależnie od stosowania doraźnych środków przeczyszczających: uczucie napięcia podczas wypróżnienia, uczucie niepełnego wypróżnienia, wydalanie twardych stolców i/lub małych grudek. <p>Główne kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak wypróżnień przez ≥ 7 kolejnych dni, - brak wcześniejszego stosowania środków przeczyszczających w leczeniu zaparć indukowanych opioidami, - chemioterapia, która upośledza funkcjonowanie przewodu pokarmowego, - rozpoczęcie nowego schematu chemioterapii w czasie ≤ 14 dni przed okresem wprowadzającym do badania, - zmiany ustalonego schematu chemioterapii w czasie trwania badania, - inne schorzenia/ zaburzenia wpływające na pasaż jelitowy. <p>Bez względu na ustalony na początku badania schemat podawania środków przeczyszczających w stałej dawce, pacjenci mogli w razie potrzeby otrzymać doraźny, „ratunkowy” środek przeczyszczający, z wyjątkiem 24 godzin przed i po otrzymaniu pierwszej dawki badanego leku.</p>
Populacja	Dorośli pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami, którzy stosowali wcześniej środki przeczyszczające.
Grupa badana	Naldemedyna, N=97 (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi).
Grupa kontrolna	Placebo, N=96 (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi).
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia – 2 tygodnie (faza podwójnie zamaskowana). Otwarta faza przedłużona (COMPOSE-5) – 12 tygodni.
Dawka	Naldemedyna - 0,2 mg na dobę.
Oceniane punkty końcowe*	Definicja
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako: częstość swobodnych wypróżnień (ang. <i>spontaneous bowel movements</i> ; SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej.
Drugorzędowe punkty końcowe	Zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień, względem stanu wyjściowego.
	Zmiana częstości pełnych swobodnych wypróżnień (ang. <i>complete spontaneous bowel movements</i> ; CSBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego.
	Zmiana częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku na tydzień, względem stanu wyjściowego.
	Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza <i>Patient Assessment of Constipation - Symptoms</i> (PAC-SYM) oraz <i>Patient Assessment of Constipation - Quality of Life</i> (PAC-QOL).
Profil bezpieczeństwa	Działania/ zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) a ich nasilenie oceniano zgodnie z kryteriami <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) wersja 4.0.
Objawy odstawienia opioidów	Objawy zespołu odstawienia opioidów oceniano za pomocą skali COWS, ang. <i>Clinical Opioid Withdrawal Scale</i> (punktowa ocena 11 objawów; mniejsza liczba punktów wskazuje na mniej nasilone objawy).
Nasilenie bólu	Zmiany nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową oceniano codziennie za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i> ; NRS)

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania

Metodyka oceny punktów końcowych

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku oraz zostali poddani ocenie OIC przed i po rozpoczęciu leczenia. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

* szczegółowe zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych, jak i pełne kryteria włączenia i wykluczenia chorych znajdują się w tabeli w Aneksie, rozdz. 14.4.

Badanie RCT fazy IIb [6]-[7]

Celem niniejszego badania było określenie skutecznej i dobrze tolerowanej dawki naldemedyny, którą będzie można analizować w przyszłych badaniach III fazy.

Pacjentów rekrutowano do badania w okresie od 14 czerwca 2011 roku do 8 lutego 2013 roku. Z grupy 354 pacjentów poddanych skryningowi, 227 chorych zostało w losowy sposób przydzielonych do grupy:

- badanej, w której podawano naldemedynę w dawce 0,1 mg/dobę (N=56),
- badanej, w której podawano naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę (N=58),
- badanej, w której podawano naldemedynę w dawce 0,4 mg/dobę (N=56),
- kontrolnej, w której podawano placebo (N=57),

jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Okres leczenia wynosił 2 tygodnie, natomiast cały okres obserwacji – 4 tygodnie.

Wyjściowa charakterystyka pacjentów pod względem cech demograficznych oraz klinicznych była porównywalna między grupami.

Z grupy 227 zrandomizowanych pacjentów, 225 chorych uwzględniono w ocenie skuteczności klinicznej naldemedyny (0,1 mg, N=55, 0,2 mg, N=58, 0,4 mg, N=56, placebo, N=56), a 226 chorych – w analizie bezpieczeństwa.

Średnia dawka systematycznie stosowanych opioidów wynosiła od 54,9 do 85,5 mg/dobę we wszystkich 4 grupach. Wszyscy pacjenci wcześniej regularnie stosowali środki przeczyszczające.

Stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance*) $\geq 80\%$ był raportowany przez: wszystkich pacjentów (100%) z grupy kontrolnej oraz z grupy otrzymującej naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę, 98,2% pacjentów z grupy otrzymującej naldemedynę w dawce 0,1 mg/dobę oraz 92,9% pacjentów w grupie stosującej 0,4 mg/dobę naldemedyny.

Tabela 3. Opis metodyki badania RCT [6]-[7].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania*	<p>Badanie RCT fazy IIb, wieloośrodkowe (102 ośrodki kliniczne w Japonii oraz Korei), prospektywne, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi. Rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo.</p> <p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - przyjmowanie stałych dobowych dawek opioidowych leków przeciwbólowych przez okres ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, oraz spodziewana kontynuacja leczenia przez ≥ 4 kolejne tygodnie, - co najmniej 1 objaw wskazujący na zaparcie (uczucie napięcia podczas wypróżnienia, uczucie niepełnego wypróżnienia, twardy stolec) mimo regularnego stosowania środków przeczyszczających, - częstość swobodnych wypróżnień < 5 i co najmniej 1 z powyższych objawów w przypadku co najmniej 25% wypróżnień w okresie 14 dni przed rozpoczęciem badania, <ul style="list-style-type: none"> - stan sprawności ogólnej według ECOG ≤ 2. <p>Główne kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoczęcie nowego schematu chemioterapii lub chemioterapia, która upośledza funkcjonowanie przewodu pokarmowego w czasie ≤ 14 dni przed włączeniem do badania, - radioterapia lub zabieg chirurgiczny w czasie 28 dni przed włączeniem do badania, - zaparcie wywołane innym czynnikiem niż stosowanie opioidów (np. mechaniczna niedrożność jelit), - inne klinicznie istotne schorzenia/ zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego lub miednicy wpływające na pasaż jelitowy. <p>Pacjenci mogli w razie potrzeby otrzymać doraźny, „ratunkowy” środek przeczyszczający, z wyjątkiem 24 godzin przed i po otrzymaniu pierwszej dawki badanego leku.</p>
Populacja	Dorośli pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami, którzy stosowali wcześniej środki przeczyszczające.
Grupy badane	Naldemedyna 0,1 mg [^] , N=56, naldemedyna 0,2 mg, N=58, naldemedyna 0,4 mg [^] , N=56 (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi).
Grupa kontrolna	Placebo, N=57 (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi).
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia – 2 tygodnie. Okres obserwacji – 4 tygodnie.
Dawka	Naldemedyna – 0,1 mg/dobę*; 0,2 mg/dobę; 0,4 mg/dobę*.
Oceniane punkty końcowe*	Definicja
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Zmiana częstości swobodnych wypróżnień (ang. <i>spontaneous bowel movements</i> ; SBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego. SBM definiowano jako wypróżnienie niewywołane podaniem „ratunkowego” środka przeczyszczającego w czasie wcześniejszych 24 godzin.
Drugorzędowe punkty końcowe	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako: częstość swobodnych wypróżnień (SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej.
	Zmiana częstości pełnych swobodnych wypróżnień (ang. <i>complete spontaneous bowel movements</i> ; CSBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego.
	Zmiana częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku na tydzień, względem stanu wyjściowego.
	Ogólna poprawa/pogorszenie odnośnie częstotliwości zaparć w ocenie pacjentów.
Profil bezpieczeństwa	Zmiana dawkowania opioidowych leków przeciwbólowych stosowanych regularnie lub doraźnie („ratunkowo”) względem stanu początkowego.
Objawy odstawienia opioidów	Działania/ zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) a ich nasilenie oceniano zgodnie z kryteriami <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) wersja 4.0.
Objawy odstawienia opioidów	Objawy zespołu odstawienia opioidów oceniano za pomocą skali COWS, ang. <i>Clinical Opioid Withdrawal Scale</i> (punktowa ocena 11 objawów; mniejsza liczba punktów wskazuje na mniejsze nasilenie).
Nasilenie bólu	Zmiany nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową oceniano codziennie za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i> ; NRS)

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania

Metodyka oceny punktów końcowych

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali leczenie i u których uzyskano wyniki oceny skuteczności. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali badany lek.

^dawkowanie niegodne z wnioskowanym, nie analizowane w ramach niniejszej Analizy klinicznej. * szczegółowe zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych, jak i pełne kryteria włączenia i wykluczenia chorych znajdują się w tabeli w Aneksie, rozdz. 14.4.

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w ww. badaniach przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 15.14.

Według danych przedstawionych w publikacji [23], opioidowymi lekami przeciwbólowymi, stosowanymi przez pacjentów biorących udział w badaniach [1]-[5] i [6]-[7], były:

- oksykodon; 69,7% oraz 67,1% chorych, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej,
- morfina; 9,7% oraz 11,2%,
- fentanyl; 18,7% oraz 23,7%.

Ze względu na porównywalną metodykę (badania randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, z grupami równoległymi), populację pacjentów, okres leczenia oraz definicje analizowanych punktów końcowych, zdecydowano o przeprowadzeniu metaanalizy wyników badania [1]-[5] i badania [6]-[7] dla naldemedyny podawanej w dawce 0,2 mg/dobę.

Tabela 4. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.

Badania	Populacja	Interwencja/ liczebność grup	Okres leczenia/ okres obserwacji	Pierwszorzędowy punkt końcowy
Badanie fazy III [1]-[5]	Pacjenci w wieku ≥ 20 lat z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami	Naldemedyna 0,2 mg, N=97 Placebo, N=96	2 tygodnie	Odpowiedź na leczenie: częstość swobodnych wypróżnień (ang. <i>spontaneous bowel movements</i> ; SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej.
Badanie fazy IIb [6]-[7]	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami	Naldemedyna 0,1 mg, N=56 Naldemedyna 0,2 mg, N=58 Naldemedyna 0,4 mg, N=56 Placebo, N=57	2 tygodnie/ 4 tygodnie	Zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego.

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ, UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI

Badanie RCT o akronimie COMPOSE-4 [1]-[5]

Odpowiedź na leczenie [pierwszorzędowy punkt końcowy]

Wystąpienie odpowiedzi na leczenie w badaniu COMPOSE-4 definiowano jako częstość swobodnych wypróżnień (SBM) wynosząca ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień (SBM) o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie. Za SBM uznawano wypróżnienie niewywołane przez „ratunkowo podanie” środka przeczyszczającego.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie; n (%) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	RB [95% CI]**	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Odpowiedź na leczenie	69 (71,1%)	33 (34,4%)	2,07 [1,55; 2,84]	<0,0001	3 [3; 5]

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. ** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych. Oszacowane ryzyko względne braku odpowiedzi na leczenie wyniosło 0,44 [95% CI: 0,31; 0,61].

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w czasie 2 tygodni był istotnie statystycznie większy w grupie badanej stosującej naldemedynę (71,1%; 95% CI: 61,0; 79,9%) niż w grupie kontrolnej, w której oprócz placebo nie podawano antagonisty receptora opioidowego (34,4%; 95% CI: 25,0; 44,8%). Istotna statystycznie różnica między grupami wynosiła 36,8% (95% CI: 23,7; 49,9%; $p < 0,0001$) [1]. Oszacowana korzyść względna wyniosła $RB = 2,07$ (95% CI: 1,55; 2,84; $p < 0,0001$), a parametr NNT wyniósł 3 [95% CI: 3; 5].

Zmiana częstości swobodnych wypróżnień względem stanu początkowego [drugorzędowe punkty końcowe]

Tabela 6. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana częstości SBM/ tydzień	5,16	1,54	3,62 [2,13; 5,12]	<0,0001

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji.

Zmiana średniej częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień, względem wartości wyjściowych, oszacowana metodą najmniejszych kwadratów, była istotnie statystycznie większa w grupie badanej stosującej naldemedynę w porównaniu z grupą kontrolną (5,16 vs 1,54; MD=3,62; 95% CI: 2,13; 5,12; $p < 0,0001$) [1].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości pełnych, swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana częstości CSBM/ tydzień	2,76	0,71	2,05 [1,29; 2,81]	<0,0001

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji.

Zmiana średniej częstości pełnych, swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień, względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa w grupie badanej stosującej naldemedynę w porównaniu z grupą kontrolną (2,76 vs 0,71; MD=2,05; 95% CI: 1,29; 2,81; $p < 0,0001$) [1].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) bez wysiłku na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana częstości SBM bez wysiłku/ tydzień	3,85	1,17	2,67 [1,20; 4,15]	0,0005

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji.

Zmiana średniej częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku na tydzień, względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa w grupie badanej stosującej naldemedynę w porównaniu z grupą kontrolną (3,85 vs 1,17; MD=2,67; 95% CI: 1,20; 4,15; $p = 0,0005$) [1].

Dane z abstraktów konferencyjnych

W abstrakcie [3] przedstawiono wyniki analizy czasu rozpoczęcia działania farmakologicznego naldemedyny względem placebo podawanych w badaniu COMPOSE-4.

Czas do rozpoczęcia działania naldemedyny był krótszy niż w przypadku placebo; raportowano istotne statystycznie krótszy czas do pierwszego swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów (mediana: 4,67 godzin w grupie badanej oraz 26,58 godzin w grupie kontrolnej).

Różnice między grupami w zakresie odsetka pacjentów z co najmniej jednym swobodnym wypróżnieniem były statystycznie istotne ($p < 0,0001$) w każdym z pomiarowych punktów czasowych:

- do 4 godzin: 48,5% vs 7,3%,
- 8 godzin: 60,8% vs 14,6%,
- 12 godzin: 71,1% vs 25,0%,
- 24 godziny: 77,3% vs 47,9%.

Zmiana częstości swobodnych wypróżnień/ tygodnień względem wartości wyjściowych w pierwszym tygodniu leczenia naldemedyną była istotnie statystycznie większa niż w przypadku podawania placebo (5,70 vs 1,73; $p < 0,0001$).

W abstrakcie konferencyjnym [4] przedstawiono wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w ramach badania COMPOSE-4 oraz COMPOSE-5, do których należały: analiza jakości życia pacjentów, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w zakresie częstości swobodnych, pełnych wypróżnień (CSBM), odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w zakresie częstości swobodnych wypróżnień (SBM) lub częstości CSBM w określonym tygodniu, jak i odsetek pacjentów z ≥ 1 SBM lub ≥ 1 CSBM w czasie 24 godzin od przyjęcia inicjującej dawki preparatu.

Oceny jakości życia dokonywano za pomocą kwestionariusza *Patient Assessment of Constipation - Symptoms* (PAC-SYM) oraz *Patient Assessment of Constipation - Quality of Life* (PAC-QOL).

Wykazano, że stosowanie naldemedyny wpłynęło na istotną poprawę funkcjonowania jelit w zakresie wszystkich ocenianych parametrów w porównaniu do placebo ($p \leq 0,0002$). Jak już wcześniej opisano, początek działania naldemedyny nastąpił istotnie statystycznie wcześniej niż w przypadku placebo, zarówno w odniesieniu do mediany czasu do pierwszego SBM (4,7 vs 26,6 godziny), jak i pierwszego CSBM (24,0 vs 218,5 godziny) po podaniu inicjującej dawki preparatów ($p < 0,0001$).

W badaniu COMPOSE-4 raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami ($p = 0,045$) na korzyść stosowania naldemedyny w zakresie mniejszego nasilenia objawów związanych ze stolcem ocenianych w kwestionariuszu PAC-SYM (*stool domain*) oraz niższej punktacji w domenie dotyczącej niezadowolenia z efektów leczenia w kwestionariuszu PAC-QOL ($p = 0,015$). W otwartej, przedłużonej fazie badania o akronimie COMPOSE-5, obserwowano istotną poprawę wszystkich parametrów, ocenianych łącznie, jak i indywidualnie w domenach kwestionariuszy PAC-SYM oraz PAC-QOL.

W abstrakcie konferencyjnym [5] opisano wyniki analizy *post-hoc*, w ramach której oceniano zależność między stopniem satysfakcji pacjentów według domeny kwestionariusza PAC-QOL, a zmianami 5 parametrów, takich jak: częstość wypróżnień, częstość ratunkowego stosowania środków przeczyszczających, odsetek pełnych wypróżnień (ang. *complete evacuation*), odsetek wypróżnień z wysiłkiem oraz proporcja wypróżnień z typem stolca 6 lub 7 według Bristolskiej Skali Uformowania Stolca

(ang. *Bristol Stool Scale*; BSS) względem wartości wyjściowych, za pomocą modelu wielokrotnej regresji liniowej adjustowanego do wyjściowych wartości stopnia satysfakcji pacjentów według domeny PAC-QOL.

Wzrost częstości wypróżnień (pozytywna korelacja, $r^2 = 0,073$), odsetek pełnych wypróżnień (pozytywna korelacja, $r^2 = 0,053$) oraz odsetek wypróżnień z uformowaniem stolca typu 6 lub 7 według BSS (negatywna korelacja, $r^2 = 0,029$) były istotnie statystycznie związane ze zwiększeniem satysfakcji pacjentów ocenianej według kwestionariusza PAC-QOL. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między częstością ratunkowego zastosowania środków przeczyszczających oraz odsetkiem wypróżnień bez wysiłku, a stopniem satysfakcji pacjentów.

Badanie RCT II fazy [6]-[7]

Zmiana częstości swobodnych wypróżnień względem stanu początkowego [pierwszorzędowy punkt końcowy]

Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie w badaniu II fazy była zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowych. Za SBM uznawano wypróżnienie niewywołane przez „ratunkowe” środki przeczyszczające w czasie wcześniejszych 24 godzin.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid)		Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=56	MD [95% CI]*	Wartość p*
	Dawka				
Zmiana częstości SBM/ tydzień	0,1 mg, N=55	3,43	1,50	bd	0,0465
	0,2 mg, N=58	4,75		bd	<0,001
	0,4 mg, N=56	7,29		bd	<0,001

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. bd - brak danych.

W porównaniu do grupy kontrolnej, zmiana średniej częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień, oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów, względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa we wszystkich grupach pacjentów stosujących naldemedynę, zarówno w dawce 0,1 mg ($p=0,0465$), 0,2 mg ($p<0,001$), jak i dawce 0,4 mg/dobę ($p<0,001$) [6].

Obserwowano wzrost częstości SBM zależny od dawki naldemedyny; istotną statystycznie różnicę wykazano między naldemedyną w dawce 0,4 mg/dobę, a dawką 0,2 mg ($p=0,0083$) lub dawką 0,1 mg ($p<0,001$), podczas gdy różnica między dawkami 0,2 mg a 0,1 mg/dobę nie była istotna.

Odpowiedź na leczenie [drugorzędowy punkt końcowy]

Wystąpienie odpowiedzi na leczenie definiowano jako częstość swobodnych wypróżnień (SBM) wynoszącą ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień (SBM) o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie; n (%) [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid)		Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=56	RB [95% CI]**	Wartość p*	NNT [95% CI]**
	Dawka					
Odpowiedź na leczenie	0,1 mg, N=55	31** (56,4%)	21** (37,5%)	1,50 [1,01; 2,29]	0,0464	6 [3; 471]
	0,2 mg, N=58	45** (77,6%)		2,07 [1,47; 3,05]	<0,001	3 [2; 5]
	0,4 mg, N=56	46** (82,1%)		2,19 [1,57; 3,21]	<0,001	3 [2; 4]

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. ** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w czasie 2 tygodni był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy w grupie badanej stosującej naldemedynę, niezależnie od dawki, niż w grupie kontrolnej, w której nie podawano antagonisty receptora opioidowego.

Wskaźniki odpowiedzi na leczenie naldemedyną w dawce 0,2 mg oraz 0,4 mg/dobę były istotnie statystycznie wyższe względem odsetka odpowiedzi w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,1 mg/dobę (odpowiednio: $p = 0,02$ oraz $p = 0,003$), niemniej nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między dawkami 0,2 mg oraz 0,4 mg naldemedyny na dobę [6].

Zmiana częstości swobodnych wypróżnień względem stanu początkowego [drugorzędowe punkty końcowe]

Tabela 11. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości pełnych, swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid)		Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=56	MD [95% CI]*	Wartość p*
	Dawka				
Zmiana częstości CSBM/ tydzień	0,1 mg, N=55	1,97	0,60	bd	0,01
	0,2 mg, N=58	3,09		bd	<0,001
	0,4 mg, N=56	3,96		bd	<0,001

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. bd - brak danych.

W porównaniu do grupy kontrolnej, zmiana średniej częstości pełnych, swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień, oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów, względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa we wszystkich grupach pacjentów stosujących naldemedynę, zarówno w dawce 0,1 mg ($p = 0,01$), 0,2 mg ($p < 0,001$), jak i dawce 0,4 mg/dobę ($p < 0,001$) [6].

Istotną statystycznie poprawę w zakresie częstości CSBM raportowano w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,2 mg oraz 0,4 mg/dobę względem dawki 0,1 mg/dobę (odpowiednio: $p=0,0454$ oraz $p<0,001$). Różnica między dawką 0,2 oraz 0,4 mg/dobę naldemedyny nie była statystycznie istotna [6].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku (SBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid)		Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=56	MD [95% CI]*	Wartość p*
	Dawka				
Zmiana częstości SBM bez wysiłku/ tydzień	0,1 mg, N=55	2,06	0,62	bd	0,10
	0,2 mg, N=58	3,32		bd	0,0021
	0,4 mg, N=56	5,11		bd	<0,001

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. bd - brak danych.

W porównaniu do grupy kontrolnej, zmiana średniej częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku (SBM) na tydzień, oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów, względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę ($p=0,0021$) oraz w dawce 0,4 mg/dobę ($p<0,001$) [6]. Różnica zmian między naldemedyną w dawce 0,1 mg/dobę, a placebo nie była statystycznie istotna ($p=0,10$).

Raportowano istotną statystycznie różnicę między naldemedyną w dawce 0,4 mg, a dawką 0,2 mg/dobę ($p=0,04$), jak i dawką 0,1 mg/dobę ($p<0,001$). Różnica między dawką 0,2 mg, a 0,1 mg/dobę nie była statystycznie istotna [6].

Poprawa/ pogorszenie częstości występowania zaparć

Ogólna poprawa w zakresie częstości występowania zaparć w pierwszym, jak i drugim tygodniu leczenia była istotnie statystycznie większa we wszystkich grupach chorych stosujących naldemedynę w porównaniu do grupy kontrolnej, w której podawano placebo ($p<0,001$). Odsetki pacjentów raportujących poprawę lub pogorszenie w tym zakresie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; poprawa/ pogorszenie występowania zapań względem wartości wyjściowych; n (%) [6].

Punkt końcowy	Placebo	Naldemedyna 0,1 mg	Naldemedyna 0,2 mg	Naldemedyna 0,4 mg
Tydzień 1.				
Znaczna poprawa	5,7%	9,4%	24,1%	11,8%
Umiarkowana poprawa	5,7%	26,4%	27,8%	39,2%
Nieznaczną poprawa	30,2%	32,1%	25,9%	31,4%
Brak zmian	49,1%	26,4%	18,5%	17,6%
Nieznaczną pogorszenie	3,8%	1,9%	3,7%	0%
Umiarkowane pogorszenie	5,7%	3,8%	0%	0%
Znaczne pogorszenie	0%	0%	0%	0%
Tydzień 2.				
Znaczna poprawa	5,8%	15,7%	39,6%	18,8%
Umiarkowana poprawa	3,8%	27,5%	26,4%	39,6%
Nieznaczną poprawa	32,7%	27,5%	24,5%	22,9%
Brak zmian	50,0%	23,5%	9,4%	14,6%
Nieznaczną pogorszenie	3,8%	3,9%	0%	2,1%
Umiarkowane pogorszenie	1,9%	2,0%	0%	2,1%
Znaczne pogorszenie	1,9%	0%	0%	0%

5.2. META-ANALIZA WYNIKÓW OCENY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPAŃ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁ NOWOTWOROWĄ, UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na zastosowane leczenie była tak samo definiowana w badaniu III fazy [1]-[5] (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz badaniu fazy Iib [6]-[7] (drugorzędowy punkt końcowy).

Przeprowadzono agregację danych dla odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w wyniku stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę lub stosowania placebo.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie; n (%) [1], [6] – meta-analiza.

Parametr	Badania	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid)	Wynik meta-analizy RB [95% CI]**	Wartość p**
Odpowiedź na leczenie	[1]-[5]	69 (71,1%)/ N=97	33 (34,4%)/ N=96	2,07 [1,64; 2,61]	<0,0001
	[6]-[7]	45** (77,6%)/ N=58	21** (37,5%)/ N=56		

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. ** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych. Model efektów stałych (ang. *fixed effects*; Cochran Q=0,59 E-007, (df=1), p=0,9994).

Oszacowana przez autorów niniejszej analizy korzyść względna wskazała na istotnie statystycznie większą szansę osiągnięcia odpowiedzi na leczenie w wyniku stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg niż w przypadku podawania placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (RB=2,07; 95% CI: 1,64; 2,61; $p < 0,0001$; NNT=3; 95% CI: 3; 4).

Zmiana częstości swobodnych wypróżnień względem stanu początkowego

Na podstawie danych przedstawionych w referencyjnych publikacjach dotyczących badania klinicznego COMPOSE-4, jak i badania fazy IIb przeprowadzenie meta-analizy dla pozostałych punktów końcowych, takich jak zmiany częstości swobodnych wypróżnień/ tydzień w porównaniu do wartości wyjściowych, było niemożliwe ze względu na brak danych odnośnie miar rozrzutu dla przedstawionych średnich wartości ocenianych parametrów.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiany częstości swobodnych wypróżnień/ tydzień; średnia [1], [6] – zestawienie danych.

Parametr	Badania	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid) *	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) *
Zmiana częstości SBM/ tydzień	[1]-[5]	5,16	1,54
	[6]-[7]	4,75	1,50
Zmiana częstości CSBM/ tydzień	[1]-[5]	2,76	0,71
	[6]-[7]	3,09	0,60
Zmiana częstości SBM bez wysiłku/ tydzień	[1]-[5]	3,85	1,17
	[6]-[7]	3,32	0,62

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano analizę zbiorczą [23] opartą na wynikach badania COMPOSE-4 [1]-[5] oraz badania [6]-[7] dotyczących wskaźnika odpowiedzi na leczenie i ryzyka wystąpienia biegunki u pacjentów stosujących naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę lub placebo przez okres 2 tygodni. Agregację danych *post-hoc* przeprowadzono dla ogólnej populacji pacjentów, jak i w wyodrębnionych podgrupach [23].

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki agregacji danych przeprowadzonej przez autorów analizy zbiorczej [23] z zakresu odsetka odpowiedzi na leczenie w grupach pacjentów stosujących naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę w porównaniu do odsetka odpowiedzi na leczenie w grupach kontrolnych, w których podawano placebo w ramach 2 badań RCT [1]-[5], [6]-[7].

5.2. Meta-analiza wyników oceny skuteczności klinicznej produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) w leczeniu zapańc indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi



Tabela 16. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie; średnia różnica ± SE [95% CI] – agregacja danych [23].

Parametr	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Odpowiedź na leczenie	71,1% [61,0; 79,9]/ N=97	34,4% [25,0; 44,8]/ N=96	36,8% ± 6,7 [23,7; 49,9]	<0,0001
	77,6% [64,7; 87,5]/ N=58	37,5% [24,9; 51,5]/ N=56	40,1% ± 8,5 [23,5; 56,7]	<0,0001
	Wynik agregacji danych			
	73,5% [65,9; 80,3]/ N=155	35,5% [27,9; 43,7]/ N=152	38,0% ± 5,3 [27,6; 48,4]	<0,0001

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji.

Wyniki analizy zbiorczej wskazały na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę niż w grupie kontrolnej, w której podawano placebo w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni (MD=38%; 95% CI: 27,6; 48,4; p<0,0001) [23].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów; średnia różnica (95% CI) – agregacja danych [23].

Grupa pacjentów	Naldemedyna / Placebo n/n	Wynik agregacji danych MD [95% CI]*
Wiek		
<65 lat	79/71	43,1% [28,8; 57,4]
≥65 lat	76/81	32,5% [17,7; 47,3]
≥75 lat	13/31	43,2% [14,7; 71,7]
Wskaźnik masy ciała; BMI		
<18,5 kg/m ²	26/35	25,6% [1,1; 50,1]
≥18,5 <25 kg/m ²	106/99	43,2% [30,8; 55,5]
≥25 kg/m ²	23/18	22,1% [-5,0; 49,3]
Płeć		
Męska	93/94	34,8% [21,2; 48,3]
Żeńska	62/58	42,6% [26,6; 58,6]
Stosowany opioidowy lek przeciwbólowy		
Oksykodon	108/102	44,5% [32,3; 56,8]
Morfina	15/17	19,6% [-16,2; 55,5]
Fentanyl	29/36	34,0% [12,2; 55,9]
Początkowa, całkowita dobową dawkę opioidu; średnia – ekwiwalent morfiny podawanej doustnie		
<60 mg	81/85	43,1% [19,7; 48,4]
≥60 <120 mg	47/40	41,6% [22,6; 60,6]
≥120 mg	27/27	48,1% [23,8; 72,3]
Wcześniej stosowane środki przeciwszczające		
Regularne stosowanie	130/130	35,3% [24,0; 46,7]
Regularne stosowanie tlenu magnezu	116/117	31,3% [19,2; 43,5]
Regularne stosowanie sennozydów	21/23	28,3% [-0,9; 57,5]
Regularne stosowanie innych środków	20/22	38,7% [9,8; 67,6]
Droga podawania opioidowego leku przeciwbólowego		
Doustna	127/119	39,6% [28,0; 51,2]

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Grupa pacjentów	Naldemedyna / Placebo n/n	Wynik agregacji danych MD [95% CI]*
Przezsłona	28/36	33,1% [11,0; 55,2]
Równoległa terapia przeciwnowotworowa		
Tak	108/96	42,3% [30,1; 54,6]
Nie	47/56	27,5% [9,1; 45,9]
Prawdopodobne zaburzenie bariery krew-mózg		
Tak	22/19	24,8% [-5,4; 55,0]
Nie	133/133	39,9% [28,8; 50,9]

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji.

Wyniki analizy zbiorczej przedstawione w publikacji [23] potwierdziły istotną statystycznie przewagę naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę względem placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie niezależnie od: wieku chorych, płci, całkowitej dawki dobowej opioidowego leku przeciwbólowego wyrażonego jako równoważnik morfiny *p.o.*, drogi podawania opioidu oraz równoczesnego stosowania leczenia przeciwnowotworowego. W subpopulacji pacjentów z nadwagą (≥ 25 kg/m²), stosujących morfinę, regularnie przyjmujących preparaty przeczyszczające na bazie senesu oraz u chorych z możliwą dysfunkcją bariery krew-mózg, różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Mogło to jednak wynikać z małej liczebności ww. subpopulacji chorych.

5.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŃ NOWOTWOROWA, UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI

Badanie kliniczne o akronimie COMPOSE-4 [1]-[5]

Działania/ zdarzenia niepożądane

W trakcie badania COMPOSE-4, w grupie badanej otrzymującej naldemedynę raportowano istotnie większy odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania/ zdarzenia niepożądane w czasie leczenia (TEAE; ang. *treatment-emergent adverse effect*) niż w grupie kontrolnej. Co istotne, większość obserwowanych działań/ zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

Najczęściej obserwowano działania niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym, w tym biegunkę.

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1].

Działania/ zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	RR [95% CI]**	Wartość p	NNH [95% CI]**
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane	43 (44,3%)	25 (26,0%)	1,70 [1,15; 2,56]	0,0103*	5 [3; 20]
Działania/ zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu	13 (13,4%)	3 (3,1%)	4,29 [1,37; 13,75]	<0,05**	9 [5; 36]

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. ** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie badanej:
 - jakiegokolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (RR=1,70; 95% CI: 1,15; 2,56; p=0,0103; NNH=5; 95% CI: 3; 20),
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu (RR=4,29; 95% CI: 1,37; 13,75; p<0,05; NNH=9; 95% CI: 5; 36), w okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie.

Działania niepożądane związane z leczeniem

Do działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem, należały przede wszystkim zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; n (%) [1].

Działania/ zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	RR [95% CI]**	Wartość p	NNH/NNT [95% CI]**
Działania niepożądane związane z leczeniem	18 (18,6%)	9 (9,4%)	1,98 [0,96; 4,14]	0,0957*	-
w tym: zaburzenia żołądkowo-jelitowe	17 (17,5%)	7 (7,3%)	2,40 [1,08; 5,45]	<0,05**	9 [5; 105]

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. ** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - jakiegokolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (RR=1,98; 95% CI: 0,96; 4,14; p=0,0957),
- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie badanej:
 - działań niepożądanych związanych z leczeniem w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR=2,40; 95% CI: 1,08; 5,45; p<0,05; NNH=9; 95% CI: 5; 105), w okresie leczenia

wynoszącym 2 tygodnie.

Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; ciężkie (ang. *serious*) działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1].

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	RR [95% CI]**	Wartość p	NNH [95% CI]**
Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane, niezakończony zgonem	7 (7,2%)	2 (2,1%)	3,46 [0,84; 14,45]	0,1694*	-

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. ** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych, niezakończonych zgonem (RR=3,46; 95% CI: 0,84; 14,45; p=0,1694), w okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie.

W grupie badanej, 4 przypadki ciężkich zdarzeń (działań) niepożądanych, niezakończonych zgonem, takich jak: biegunka (n=2), wymioty (n=1) oraz nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych (n=1), zostały określone jako związane z zastosowanym leczeniem. W grupie kontrolnej, jedynym ciężkim działaniem niepożądany, niezakończony zgonem i związanym z zastosowanym leczeniem było zapalenie płuc.

Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych

Istotnie wyższy odsetek pacjentów stosujących naldemedynę został wycofany z dalszego udziału w badaniu ze względu na działania/ zdarzenia niepożądane niż w grupie kontrolnej. Działaniem niepożądany stanowiącym najczęstszą przyczynę przerwania leczenia była biegunka (5,2%).

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych; n (%) [1].

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p	NNH [95% CI]**
Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych	9 (9,3%)	1 (1,0%)	8,91 [1,51; 53,92]	0,0184*	12 [6; 40]
w tym: z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych	5 (5,2%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,63 [1,30; 44,86]	<0,05**	19 [8; 84]

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. ** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie badanej:
 - wycofania pacjentów z badania z powodu jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (RR=8,91; 95% CI: 1,51; 53,92; p=0,0184; NNH=12; 95% CI: 6; 40),
 - wycofania pacjentów z badania z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych (OR_{Peto}=7,63; 95% CI: 1,30; 44,86; p<0,05; NNH=19; 95% CI: 8; 84), w okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie.

Zdarzenia (działania) niepożądane, które były przyczyną wycofania pacjentów z grupy badanej, takie jak: biegunka (n=5), wymioty (n=2), zmniejszenie apetytu (n=1) oraz gorączka (n=1) zostały określone jako związane z zastosowanym leczeniem. W grupie kontrolnej, przyczyną wycofania 1 pacjenta z badania była nadmierna senność, która nie była związana z zastosowanym leczeniem.

Zgon z jakichkolwiek przyczyn

W grupie badanej stosującej naldemedynę zmarło 2 pacjentów - z powodu śródmiąższowej choroby płuc oraz zapalenia płuc, wynikających z choroby pierwotnej tj. raka płuca (zdarzenia te nie były związane z zastosowanym leczeniem). W grupie kontrolnej nie raportowano żadnego przypadku zgonu.

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zgon z jakichkolwiek przyczyn; n (%) [1].

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p	NNH/NNT [95% CI]**
Zgon	2 (2,1%)	0 (0,0%)	7,39 [0,46; 119,01]	0,4974* >0,05**	-

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji; ** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn (OR_{Peto}=7,39; 95% CI: 0,46; 119,01; p=0,4974), w okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie.

Działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym raportowane u $\geq 5\%$ chorych

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów; n (%) [1].

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	23 (23,7%)	9 (9,4%)	2,53 [1,26; 5,15]	<0,05	6 [4; 25]
- o dużym nasileniu	2 (2,1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	>0,05	-
Biegunka	19 (19,6%)	7 (7,3%)	2,69 [1,22; 6,01]	<0,05	8 [4; 35]
- o dużym nasileniu	2 (2,1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	>0,05	-
Nudności	1 (1,0%)	2 (2,1%)	0,49 [0,07; 3,72]	>0,05	-
- o dużym nasileniu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
Wymioty	3 (3,1%)	1 (1,0%)	2,97 [0,43; 20,55]	>0,05	-
- o dużym nasileniu	1 (1,0%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,31 [0,15; 368,58]	>0,05	-

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych o dużym nasileniu (OR_{Peto}=7,39; 95% CI: 0,46; 119,01; p>0,05),
 - biegunki o dużym nasileniu (OR_{Peto}=7,39; 95% CI: 0,46; 119,01; p>0,05),
 - nudności o jakimkolwiek, w tym dużym stopniu nasilenia (RR=0,49; 95% CI: 0,07; 3,72; p>0,05),
 - wymiotów o jakimkolwiek nasileniu (RR=2,97; 95% CI: 0,43; 20,55; p>0,05), w tym wymiotów o dużym stopniu nasilenia (p>0,05),
- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie badanej:
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych o jakimkolwiek stopniu nasilenia (RR=2,53; 95% CI: 1,26; 5,15; p<0,05; NNH=6; 95% CI: 4; 25),
 - biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia (RR=2,69; 95% CI: 1,22; 6,01; p<0,05; NNH=8; 95% CI: 4; 35), w okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie.

Inne działania/ zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 5\%$ chorych

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów; n (%) [1].

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna (+ opioid) N=97	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=96	RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	5 (5,2%)	4 (4,2%)	1,24 [0,37; 4,15]	>0,05	-
- o dużym nasileniu	2 (2,1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	>0,05	-
- zapalenie nosogardła	1 (1,0%)	2 (2,1%)	0,49 [0,07 3,72]	>0,05	-
- zapalenie nosogardła o dużym nasileniu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	5 (5,2%)	4 (4,2%)	1,24 [0,37; 4,15]	>0,05	-
- o dużym nasileniu	4 (4,1%)	2 (2,1%)	1,98 [0,43; 9,10]	>0,05	-
- anemia	2 (2,1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	>0,05	-
- anemia o dużym nasileniu	2 (2,1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	>0,05	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 (4,1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,55 [1,05; 54,42]	<0,05	24 [9; 562]
- o dużym nasileniu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
- zmniejszenie apetytu	3 (3,1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,47 [0,77; 72,65]	>0,05	-
- zmniejszenie apetytu o dużym nasileniu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
Zaburzenia psychiatryczne	2 (2,1%)	2 (2,1%)	0,99 [0,18; 5,53]	>0,05	-
- o dużym nasileniu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
- bezsenność	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0,99 [0,10; 9,40]	>0,05	-
- bezsenność o dużym nasileniu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
Zaburzenia ogólne	8 (8,2%)	5 (5,2%)	1,58 [0,56; 4,47]	>0,05	-
- o dużym nasileniu	1 (1,0%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,31 [0,15; 368,58]	>0,05	-
- złe samopoczucie/ apatia	4 (4,1%)	1 (1,0%)	3,96 [0,61; 26,11]	>0,05	-
- złe samopoczucie/ apatia o dużym nasileniu	1 (1,0%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,31 [0,15; 368,58]	>0,05	-

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - infekcji i zakażeń pasożytniczych (RR=1,24; 95% CI: 0,37; 4,15; p>0,05), w tym zapalenia nosogardła (RR=0,49; 95% CI: 0,07 3,72; p>0,05), również o dużym nasileniu,
 - zaburzeń obrazu krwi i układu limfatycznego (RR=1,24; 95% CI: 0,37; 4,15; p>0,05), w tym

- anemii ($OR_{Peto}=7,39$; 95% CI: 0,46; 119,01; $p>0,05$), również o dużym nasileniu,
- o zmniejszenia apetytu ($OR_{Peto}=7,47$; 95% CI: 0,77; 72,65; $p>0,05$), również o dużym nasileniu,
- o zaburzeń psychiatrycznych ($RR=0,99$; 95% CI: 0,18; 5,53; $p>0,05$), w tym bezsenności ($RR=0,99$; 95% CI: 0,10; 9,40; $p>0,05$), również o dużym nasileniu,
- o zaburzeń ogólnych ($RR=1,58$; 95% CI: 0,56; 4,47; $p>0,05$), w tym złego samopoczucia/ apatii ($RR=3,96$; 95% CI: 0,61; 26,11; $p>0,05$), również o dużym nasileniu,
- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie badanej:
 - o zaburzeń metabolizmu i odżywiania – ogółem ($OR_{Peto}=7,55$; 95% CI: 1,05; 54,42; $p<0,05$; $NNH=24$; 95% CI: 9; 562), w okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie.

Nasilenie objawów zespołu odstawienia opioidów według skali COWS

Wystąpienie i nasilenie 11 objawów odstawienia opioidów oceniano w skali COWS w 1. dniu badania, przed podaniem leków, a następnie po upływie 60 minut od podania pierwszej dawki i kolejno w 8. oraz 15. dniu badania.

Średnia punktacja w skali COWS była zbliżona w obu grupach i ogólnie niska (≤ 2) w czasie trwania badania COMPOSE-4. Pojedynczy symptom zespołu odstawiennego o łagodnym nasileniu raportowano w grupie badanej. Jego wystąpienie zostało określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem, a wynikało prawdopodobnie z redukcji dawki opioidu (fentanylu w postaci transdermalnej) [1].

Zmiany nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej w skali NRS

Nasilenie bólu oceniano codziennie za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (ang. *numeric rating scale*; NRS); nasilenie bólu w skali NRS było ogólnie stałe w czasie trwania badania i porównywalne w obu grupach [1].

Badanie RCT II fazy [6]-[7]

Średni czas ekspozycji na naldemedynę lub placebo był porównywalny we wszystkich grupach (placebo: 13,6 dnia, naldemedyna 0,1 mg: 13,3 dnia, naldemedyna 0,2 mg: 13,4 dnia oraz naldemedyna 0,4 mg: 12,8 dnia) [6].

Działania/ zdarzenia niepożądane raportowane we wszystkich grupach

Ogólna częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych była większa w grupach pacjentów stosujących naldemedynę niż w grupie kontrolnej. Ponadto, ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych było większe w grupie chorych przyjmujących naldemedynę w dawce 0,4 mg/dobę (78,6%) niż w pozostałych grupach badanych (naldemedyna 0,1 mg/dobę: 66,1%, naldemedyna 0,2 mg/dobę: 67,2%) i grupie kontrolnej (51,8%) [6].

Mimo, że częstość występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych był ogólnie niska; 1 pacjent otrzymujący naldemedynę w dawce 0,1 mg/dobę doświadczył krwotoku w obrębie przewodu pokarmowego, natomiast w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,4 mg/dobę: u 1 pacjenta wystąpiło zapalenie płuc, u 1 – anemia, a u 1 chorego raportowano astenię.

W grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,4 mg/dobę raportowano 1 przypadek zgonu niezwiązany z zastosowanym leczeniem i będący wynikiem nowotworu dróg żółciowych [6].

Przypadki wycofania z badania z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych były rzadko raportowane, ale najczęściej obserwowane były w grupie chorych otrzymujących naldemedynę w dawce 0,4 mg/dobę (7,1%) [6].

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa naldemedyny w różnych dawkach względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [6].

Działania/zdarzenia niepożądane	Naldemedyna 0,1 mg N=56	Naldemedyna 0,2 mg N=58	Naldemedyna 0,4 mg N=56	Placebo N=56
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane	37 (66,1%) 0,18*	39 (67,2%) 0,13*	44 (78,6%) 0,0052*	29 (51,8%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	19 (33,9%) 1,00*	27 (46,6%) 0,19*	31 (55,4%) 0,04*	19 (33,9%)
Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane	1 (1,8%) 1,00*	0 (0,0%) 1,00*	4 (7,1%) 0,12*	0 (0,0%)
Zgon	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)
Działania/ zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania, w tym:	3 (5,4%) 0,62*	1 (1,7%) 1,00*	4 (7,1%) 0,36*	1 (1,8%)
- biegunka	2 (3,6%)	1 (1,7%)	3 (5,4%)	0 (0,0%)
- ból brzucha	1 (1,8%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)
- zaburzenia chodu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)
Działania/ zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup				
Biegunka	15 (26,8%)	23 (39,7%)	29 (51,8%)	14 (25,0%)
Zmniejszenie stężenia leukocytów	2 (3,6%)	3 (5,2%)	4 (7,1%)	3 (5,4%)
Ból brzucha	2 (3,6%)	1 (1,7%)	3 (5,4%)	0 (0,0%)
Wymioty	2 (3,6%)	0 (0,0%)	3 (5,4%)	0 (0,0%)
Niewydolność szpiku kostnego	0 (0,0%)	1 (1,7%)	2 (3,6%)	2 (3,6%)
Zmniejszenie apetytu	1 (1,8%)	3 (5,2%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)
Zapalenie nosogardła	0 (0,0%)	2 (3,4%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)
Nudności	1 (1,8%)	1 (1,7%)	2 (3,6%)	4 (7,1%)
Wysypka skórna	0 (0,0%)	1 (1,7%)	2 (3,6%)	2 (3,6%)
Zmniejszenie stężenia płytek krwi	2 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie ilości białka całkowitego	3 (5,4%)	3 (5,2%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Obecność glukozy w moczu	2 (3,6%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Nieprawidłowe wyniki testów hematologicznych	2 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie stężenia erytrocytów	2 (3,6%)	2 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nadciśnienie	0 (0,0%)	2 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	0 (0,0%)	3 (5,2%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Działania/zdarzenia niepożądane	Naldemedyna 0,1 mg N=56	Naldemedyna 0,2 mg N=58	Naldemedyna 0,4 mg N=56	Placebo N=56
Wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi	0 (0,0%)	2 (3,4%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)
Wzrost ciśnienia krwi	2 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wzrost stężenia mocznika we krwi	2 (3,6%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)
Wzrost liczby leukocytów	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)
Obecność białka w moczu	4 (7,1%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ból w nadbrzuszu	0 (0,0%)	3 (5,2%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)

* wartość p dla różnicy względem placebo, podana w publikacji referencyjnej.

Występowanie i nasilenie biegunki we wszystkich grupach

Do najczęściej obserwowanych działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie trwania badania należała biegunka. Wysoka częstość występowania biegunki mogła wynikać z definicji ustalonej w protokole badania: wypróżnienia określone przez pacjentów na 7 punktów w Bristolskiej skali uformowania stolca (*Bristol Stool Form Scale*) były automatycznie uznawane za działanie niepożądane w postaci biegunki, bez względu na to czy pacjent uskarżał się aktualnie na biegunkę czy nie [6].

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa naldemedyny w różnych dawkach względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; występowanie biegunki; n (%) [6].

Działanie niepożądane	Naldemedyna 0,1 mg N=56	Naldemedyna 0,2 mg N=58	Naldemedyna 0,4 mg N=56	Placebo N=56
Biegunka	15 (26,8%)	23 (39,7%)	29 (51,8%)	14 (25,0%)
- o łagodnym nasileniu*	13 (23,2%)	22 (37,9%)	23 (41,1%)	14 (25,0%)
- o umiarkowanym nasileniu#	2 (3,6%)	1 (1,7%)	5 (8,9%)	0 (0,0%)
- o dużym nasileniu^	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)

*Biegunkę o łagodnym nasileniu definiowano jako wzrost o mniej niż 4 epizody wypróżnień/ dobę względem stanu początkowego. #Biegunkę o umiarkowanym nasileniu jako wzrost o 4-6 epizodów/ dobę. ^Biegunkę o dużym nasileniu stwierdzano w przypadku wzrostu o więcej niż 7 epizodów/ dobę względem stanu początkowego.

Jeden przypadek biegunki o łagodnym nasileniu w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,4 mg/dobę był przyczyną wycofania pacjenta z badania.

Odpowiednio; 2 przypadki biegunki o umiarkowanym nasileniu w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,1 mg/dobę, 1 przypadek biegunki o umiarkowanym nasileniu w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę oraz 1 przypadek biegunki o umiarkowanym nasileniu w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,4 mg/dobę, stanowiły przyczynę wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu.

Jedyny przypadek wystąpienia biegunki o dużym nasileniu w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,4 mg/dobę również zakończył się wycofaniem pacjenta z badania.

Działania/ zdarzenia niepożądane

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania profilu bezpieczeństwa naldemedyny w dawce zarejestrowanej, wynoszącej 0,2 mg/dobę względem placebo.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [6].

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid) N=58	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=56	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane	39 (67,2%)	29 (51,8%)	1,30 [0,96; 1,80]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z leczeniem	27 (46,6%)	19 (33,9%)	1,37 [0,88; 2,19]	>0,05	-
Ciężkie działania/zdarzenia niepożądane	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - jakiegokolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (RR=1,30; 95% CI: 0,96; 1,80; p>0,05),
 - działań niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,37; 95% CI: 0,88; 2,19; p>0,05),
 - ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych, w okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie.

Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania; n (%) [6].

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid) N=58	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=56	RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Działania/ zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania, w tym:	1 (1,7%)	1 (1,8%)	0,97 [0,10; 9,12]	>0,05	-
- biegunka	1 (1,7%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,14 [0,14; 359,98]	>0,05	-
- ból brzucha	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
- zaburzenia chodu	0 (0,0%)	1 (1,8%)	OR _{Peto} = 0,13 [0,003; 6,58]	>0,05	-

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia działań/ zdarzeń

niepożądanych będących przyczyną wycofania pacjentów z badania (RR=0,97; 95% CI: 0,10; 9,12; $p>0,05$), w tym:

- o wycofania z badania z powodu biegunki (OR_{Peto}=7,14; 95% CI: 0,14; 359,98; $p>0,05$),
- o wycofania z badania z powodu wystąpienia zaburzeń chodu (OR_{Peto}=0,13; 95% CI: 0,003; 6,58; $p>0,05$).

Zgon z jakichkolwiek przyczyn

Zarówno w grupie chorych stosujących naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę, jak i grupie kontrolnej nie raportowano żadnego przypadku zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

Działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym raportowane u $\geq 2\%$ chorych

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup; n (%) [6].

Działania/ zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid) N=58	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid) N=56	RR/OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNH/ NNT [95% CI]**
Biegunka	23 (39,7%)	14 (25,0%)	1,59 [0,93; 2,78]	>0,05	-
Ból brzucha	1 (1,7%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 7,14 [0,14; 359,98]	>0,05	-
Wymioty	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
Zmniejszenie apetytu	3 (5,2%)	1 (1,8%)	2,90 [0,43; 19,93]	>0,05	-
Nudności	1 (1,7%)	4 (7,1%)	0,24 [0,04; 1,55]	>0,05	-
Ból w nadbrzuszu	3 (5,2%)	1 (1,8%)	2,90 [0,43; 19,93]	>0,05	-

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo (podawanych równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - o biegunki (RR=1,59; 95% CI: 0,93; 2,78; $p>0,05$),
 - o bólu brzucha (OR_{Peto}=7,14; 95% CI: 0,14; 359,98; $p>0,05$),
 - o zmniejszenia apetytu (RR=2,90; 95% CI: 0,43; 19,93; $p>0,05$),
 - o nudności (RR=0,24; 95% CI: 0,04; 1,55; $p>0,05$),
 - o bólu w nadbrzuszu (RR=2,90; 95% CI: 0,43; 19,93; $p>0,05$), w okresie leczenia wynoszącym 2 tygodnie.

Nasilenie objawów zespołu odstawienia opioidów według skali COWS

Im niższa łączna punktacja tym mniejsze nasilenie ocenianych objawów. Łączna ilość punktów ≥ 5 wskazuje na klinicznie istotny wzrost nasilenia ww. symptomów (opis skali COWS znajduje się w rozdz. 15.14.).

Średnia liczba punktów raportowana w obu grupach wskazuje na minimalne ryzyko zespołu odstawienia opioidów.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami stosującymi naldemedynę, niezależnie od dawki, a grupą kontrolną otrzymującą placebo w zakresie zmian nasilenia 11 objawów zespołu odstawienia opioidów ocenianych w punktowej skali COWS [6].

Tabela 30. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiany nasilenia objawów zespołu odstawieniowego w punktowej skali COWS; średnia \pm SD [6].

Nasilenie objawów zespołu odstawienia opioidów w skali COWS	Placebo N=56	Naldemedyna 0,1 mg N=56	Naldemedyna 0,2 mg N=58	Naldemedyna 0,4 mg N=56
Wartości wyjściowe	0,9 \pm 1,4	0,9 \pm 1,0	0,8 \pm 1,1	1,2 \pm 1,5
Ostatnia obserwacja	0,9 \pm 1,3	0,8 \pm 1,1	1,1 \pm 1,6	1,4 \pm 1,5
Średnia zmiana	0,0 \pm 1,3	-0,1 \pm 1,2	0,3 \pm 1,5	0,2 \pm 1,7
Wartość p dla różnicy względem placebo	-	0,65	0,33	0,57

Różnica między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo w zakresie zmian nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów nie była istotna statystycznie ($p=0,33$).

Zmiany nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej w skali NRS

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami stosującymi naldemedynę, niezależnie od dawki, a grupą kontrolną otrzymującą placebo w zakresie zmian nasilenia bólu ocenianego w punktowej skali NRS [6].

Tabela 31. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiany nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową w punktowej skali NRS; średnia \pm SD [6].

Nasilenie bólu w skali NRS	Placebo N=56	Naldemedyna 0,1 mg N=56	Naldemedyna 0,2 mg N=58	Naldemedyna 0,4 mg N=56
Wartości wyjściowe	2,17 \pm 1,52	2,79 \pm 1,90	2,41 \pm 1,80	2,44 \pm 1,85
Dzień 15.	2,10 \pm 1,81	2,60 \pm 2,02	2,09 \pm 2,09	2,38 \pm 2,12
Średnia zmiana	0,04 \pm 1,26	-0,09 \pm 1,11	-0,36 \pm 1,32	0,02 \pm 1,06
Wartość p dla różnicy względem placebo	-	0,58	0,11	0,91

Różnica między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a placebo w zakresie zmian nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej nie była istotna statystycznie ($p=0,11$).

Zmiany w zakresie regularnego oraz ratunkowego stosowania opioidowych leków przeciwbólowych

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między grupami stosującymi naldemedynę, niezależnie od dawki, a grupą kontrolną otrzymującą placebo w zakresie zmian dawkowania opioidowych leków przeciwbólowych, stosowanych regularnie lub doraźnie („ratunkowo”) w całym okresie trwania badania [6].

Tabela 32. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiany dawkowania opioidowych leków przeciwbólowych, stosowanych regularnie lub doraźnie w czasie badania; średnia \pm SD ([mg]/dobę) [6].

Dawka opioidów	Placebo N=56	Naldemedyna 0,1 mg N=56	Naldemedyna 0,2 mg N=58	Naldemedyna 0,4 mg N=56
Regularne stosowanie opioidów; mg/dobę*[^]				
Wartości wyjściowe	85,46 \pm 98,45	77,38 \pm 91,32	82,25 \pm 87,20	54,89 \pm 52,72
Tydzień 2.	88,75 \pm 98,90	78,78 \pm 92,53	89,46 \pm 99,36	60,14 \pm 53,71
Średnia zmiana	2,28 \pm 10,81	1,88 \pm 6,13	8,72 \pm 24,19	3,66 \pm 10,87
Wartość p dla różnicy względem placebo	-	0,81	0,08	0,51
Ratunkowe (doraźne) stosowanie opioidów; mg/dobę*[#]				
Wartości wyjściowe	3,47 \pm 6,60	7,60 \pm 20,82	18,78 \pm 51,48	5,08 \pm 12,04
Okres leczenia	4,75 \pm 8,79	8,88 \pm 23,26	21,91 \pm 59,72	6,46 \pm 12,80
Średnia zmiana	1,28 \pm 5,51	1,28 \pm 6,73	3,13 \pm 17,36	1,38 \pm 4,27
Wartość p dla różnicy względem placebo	-	0,99	0,44	0,91

* równoważnik dobowej dawki morfiny podawanej doustnie. [^] całkowite dawki opioidów w każdym tygodniu/ liczba dni obserwacji. [#] całkowite dawki opioidów podawanych ratunkowo w danym okresie (*baseline* lub okres leczenia)/ liczba dni obserwacji.

Różnica między stosowaniem naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę a placebo była nieistotna statystycznie, zarówno w przypadku zmian dawkowania opioidów stosowanych regularnie ($p=0,08$), jak i doraźnie ($p=0,44$).

5.4. META-ANALIZA WYNIKÓW OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁ NOWOTWOROWĄ, UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1], [6] – meta-analiza.

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid)	Wynik meta-analizy RR [95% CI]**	Wartość p**
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane	43 (44,3%)/ N=97	25 (26,0%)/ N=96	1,48 [1,15; 1,91]	0,0022
	39 (67,2%)/ N=58	29 (51,8%)/ N=56		

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych. Model efektów stałych (ang. *fixed effects*; Cochran Q=1,16 (df=1), p=0,2823).

Wynik przeprowadzonej meta-analizy wskazał na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych wyniku stosowania naldemedyny niż w przypadku podawania placebo (RR=1,48; 95% CI: 1,15; 1,91; p=0,0022; NNH=5; 95% CI: 3; 15), w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Działania niepożądane związane z leczeniem

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; n (%) [1], [6] – meta-analiza.

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid)	Wynik meta-analizy RR [95% CI]**	Wartość p**
Działania niepożądane związane z leczeniem	18 (18,6%)/ N=97	9 (9,4%)/ N=96	1,57 [1,05; 2,33]	0,0267
	27 (46,6%)/ N=58	19 (33,9%)/ N=56		

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych. Model efektów stałych (ang. *fixed effects*; Cochran Q=0,7 (df=1), p=0,4041).

Wynik przeprowadzonej meta-analizy wskazał na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem naldemedyną niż w wyniku podawania placebo (RR=1,57; 95% CI: 1,05; 2,33; p=0,0267; NNH=9; 95% CI: 4; 92), w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane (niezakończone zgonem)

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; ciężkie (*serious*) działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1], [6] – meta-analiza.

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid)	Wynik meta-analizy RR [95% CI]**	Wartość p**
Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane	7 (7,2%) / N=97	2 (2,1%) / N=96	3,46 [0,74; 16,25]	0,1152
	0 (0,0%) / N=58	0 (0,0%) / N=56		

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych. Model efektów stałych (ang. *fixed effects*; Cochran Q=0 (df=0).

Wynik przeprowadzonej meta-analizy wskazał na brak istotnej statystycznie różnicy między naldemedyną a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych (RR=3,46; 95% CI: 0,74; 16,25; p=0,1152), w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych; n (%) [1], [6] – meta-analiza.

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid)	Wynik meta-analizy RR [95% CI]**	Wartość p**
Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych	9 (9,3%) / N=97	1 (1,0%) / N=96	3,55 [0,40; 31,44]	0,2554
	1 (1,7%) / N=58	1 (1,8%) / N=56		

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych. Model efektów losowych (ang. *random effects*; Cochran Q=1,7 (df=1), p=0,196).

Wynik przeprowadzonej meta-analizy wskazał na brak istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem naldemedyny a placebo w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych (RR=3,55; 95% CI: 0,40; 31,44; p=0,2554), w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Zgon z jakichkolwiek przyczyn

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zgon z jakichkolwiek przyczyn; n (%) [1], [6] – meta-analiza.

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid)	Wynik meta-analizy OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**
Zgon	2 (2,1%) / N=97	0 (0,0%) / N=96	7,39 [0,46; 119,01]	0,1584
	0 (0,0%) / N=58	0 (0,0%) / N=56		

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Wynik przeprowadzonej meta-analizy wykazał brak istotnej statystycznie różnicy między naldemedyną a placebo w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn ($OR_{Peto}=7,39$; 95% CI: 0,46; 119,01; $p=0,1584$), w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym; n (%) [1], [6] – meta-analiza.

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid)	Wynik meta-analizy RR/ OR_{Peto} [95% CI]**	Wartość p^{**}
Biegunka	19 (19,6%) / N=97	7 (7,3%) / N=96	1,95 [1,23; 3,09]	0,0046
	23 (39,7%) / N=58	14 (25,0%) / N=56		
Biegunka o dużym nasileniu	2 (2,1%) / N=97	0 (0,0%) / N=96	$OR_{Peto} = 7,39$ [0,46; 119,01]	0,1584
	0 (0,0%) / N=58	0 (0,0%) / N=56		
Wymioty	3 (3,1%) / N=97	1 (1,0%) / N=96	2,97 [0,31; 28,04]	0,3422
	0 (0,0%) / N=58	0 (0,0%) / N=56		
Nudności	1 (1,0%) / N=97	2 (2,1%) / N=96	0,33 [0,07; 1,58]	0,1636
	1 (1,7%) / N=58	4 (7,1%) / N=56		
Zmniejszenie apetytu	3 (3,1%) / N=97	0 (0,0%) / N=96	4,24 [0,73; 24,61]	0,1075
	3 (5,2%) / N=58	1 (1,8%) / N=56		

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych. Model efektów stałych (ang. *fixed effects*; Cochran Q: $p \geq 0,1$).

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wykazały:

- brak istotnych statystycznie różnic między naldemedyną a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - biegunki o dużym nasileniu ($OR_{Peto}=7,39$; 95% CI: 0,46; 119,01; $p=0,1584$),
 - wymiotów (RR=2,97; 95% CI: 0,31; 28,04; $p=0,3422$),
 - nudności (RR=0,33; 95% CI: 0,07; 1,58; $p=0,1636$),
 - zmniejszenia apetytu (RR=4,24; 95% CI: 0,73; 24,61; $p=0,1075$),
- istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia biegunki o jakimkolwiek nasileniu (RR=1,95; 95% CI: 1,23; 3,09; $p=0,0046$; NNH=7; 95% CI: 4; 23), w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Zapalenie nosogardła

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zapalenie nosogardła; n (%) [1], [6] – meta-analiza.

Działania/zdarzenia niepożądane	Grupa badana Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Grupa kontrolna Placebo (+ opioid)	Wynik meta-analizy RR [95% CI]**	Wartość p^{**}
Zapalenie nosogardła	1 (1,0%) / N=97	2 (2,1%) / N=96	0,98 [0,20; 4,79]	0,9776
	2 (3,4%) / N=58	1 (1,8%) / N=56		

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych. Model efektów stałych (ang. *fixed effects*; Cochran Q=0,63 (df=1), $p=0,4275$).

Wynik przeprowadzonej meta-analizy wskazał na brak istotnej statystycznie różnicy między naldemedyną a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardła (RR=0,98; 95% CI: 0,20; 4,79; p=0,9776), w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Analiza zbiorcza

Wynik agregacji danych przeprowadzonej przez autorów analizy zbiorczej [23] z zakresu częstości występowania biegunki u pacjentów stosujących naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę w porównaniu do grup, w których podawano placebo w ramach 2 badań RCT [1]-[5], [6]-[7] potwierdził istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych raportujących biegunkę w czasie stosowania naldemedyny w porównaniu do placebo (różnica pomiędzy grupami: 37,5%; 95% CI: 27,1; 47,9).

Ponadto, spulowane średnie zmiany nasilenia bólu ocenianego w skali NRS, jak i zmiany nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów według skali COWS, względem wartości wyjściowych, były porównywalne między grupą badaną, a grupą kontrolną, niezależne od potencjalnych zaburzeń funkcjonowania bariery krew-mózg i obecności przerzutów nowotworu do OUN [23].

5.5. PODSUMOWANIE WYNIKÓW OCENY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBA NOWOTWOROWĄ, UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, w których oceniano efekty stosowania naldemedyny (stosowanej jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, których dobową dawkę wyrażoną została jako równoważnik morfiny podawanej doustnie [mg]) w bezpośrednim porównaniu do placebo (podawanego wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową [1]-[5], [6]-[7].

W obu badaniach okres leczenia wynosił 2 tygodnie.

Wyniki przeprowadzonego porównania skuteczności klinicznej wykazały istotną statystycznie i klinicznie przewagę naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę względem placebo (p<0,05) w zakresie:

- większego odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie [1]-[5], [6]-[7] (i wynik meta-analizy),
- zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień/ tygodnie, względem stanu początkowego [1]-[5], [6]-[7],
- zwiększenia częstości pełnych, swobodnych wypróżnień/ tygodnie, względem stanu początkowego

[1]-[5], [6]-[7],

- zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku/ tydzień, względem stanu początkowego [1]-[5], [6]-[7],
- krótszego czasu do pierwszego swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów [1]-[5],
- krótszego czasu do pierwszego pełnego, swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów [1]-[5],
- redukcji nasilenia objawów związanych ze stolcem ocenianych w kwestionariuszu PAC-SYM [1]-[5], [6]-[7],
- zmniejszenia stopnia niezadowolenia pacjentów z efektów leczenia według kwestionariusza PAC-QOL [1]-[5], w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Tabela 40. Zestawienie najważniejszych wyników oceny skuteczności klinicznej naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]	Wartość p; NNT [95% CI]
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg	Grupa kontrolna placebo	Naldemedyna vs placebo	
Odpowiedź na leczenie					
[1]-[5]	2 tygodnie	71,1%	34,4%	RB=2,07 [1,55; 2,84]	<0,0001* 3 [3; 5]
[6]-[7]		77,6%	37,5%	RB=2,07 [1,47; 3,05]	<0,001* 3 [2; 5]
Wynik meta-analizy**				RB=2,07 [1,64; 2,61]	<0,0001** 3 [3;4]
Wynik agregacji danych [23]				MD=38,0% [27,6; 48,4]	<0,0001*
Zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM)/ tydzień względem stanu początkowego					
[1]-[5]	2 tygodnie	5,16	1,54	MD=3,62 [2,13; 5,12]	<0,0001*
[6]-[7]		4,75	1,50	bd	<0,001*
Zmiana częstości pełnych swobodnych wypróżnień (CSBM)/ tydzień względem stanu początkowego					
[1]-[5]	2 tygodnie	2,76	0,71	MD=2,05 [1,29; 2,81]	<0,0001*
[6]-[7]		3,09	0,60	bd	<0,001*
Zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) bez wysiłku/ tydzień względem stanu początkowego					
[1]-[5]	2 tygodnie	3,85	1,17	MD=2,67 [1,20; 4,15]	0,0005*
[6]-[7]		3,32	0,62	bd	0,0021*
Czas do pierwszego swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów					
[1]-[5]	2 tygodnie	4,67 godz.	26,58 godz.	bd	<0,0001*
Czas do pierwszego pełnego, swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów					
[1]-[5]	2 tygodnie	24,0 godz.	218,5 godz.	bd	<0,0001*
Zmiana nasilenia objawów związanych ze stolcem ocenianych w kwestionariuszu PAC-SYM (stool domain)					
[1]-[5]	2 tygodnie	bd	bd	bd	0,045*
Zmniejszenie stopnia niezadowolenia z efektów leczenia w kwestionariuszu PAC-QOL					
[1]-[5]	2 tygodnie	bd	bd	bd	0,015*

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. bd – brak danych. MD; ang. mean difference – średnia różnica. RB; ang. relative benefit – korzyść względna. SBM; ang. spontaneous bowel movements – swobodne wypróżnienie. PAC-SYM; ang. Patient Assessment of Constipation Symptoms – skala do oceny nasilenia objawów zaparcia. PAC-QOL; Patient Assessment of Quality of Life – skala do oceny jakości życia.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę względem placebo wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie:

- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka działań niepożądanych związanych z leczeniem (w pojedynczych badaniach [1]-[5] i [6]-[7]),
- ryzyka wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych [6]-[7] (i wynik meta-analizy),
- ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych o dużym nasileniu [1]-[5],
- ryzyka wystąpienia biegunki o jakimkolwiek nasileniu [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia biegunki o dużym nasileniu [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia bólu brzucha czy bólu w nadbrzuszu o jakimkolwiek nasileniu [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia nudności o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia wymiotów o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5], [6]-[7], w tym o dużym nasileniu [1]-[5],
- ryzyka zmniejszenia apetytu o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5], [6]-[7],
- ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardła o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5], [6]-[7],
- zmiany nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów ocenianych w skali COWS [1]-[5], [6]-[7],
- zmiany nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej ocenianego w skali NRS [1]-[5], [6]-[7],
- zmiany dawki ratunkowo stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych w czasie trwania badania [6]-[7], w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Tabela 41. Zestawienie najważniejszych wyników oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]**	Wartość p NNH [95% CI]
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg	Grupa kontrolna placebo		
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane					
[1]-[5]	2 tygodnie	44,3%	26,0%	RR=1,70 [1,15; 2,56]	0,0103* 5 [3; 20]
[6]-[7]		67,2%	51,8%	RR=1,30 [0,96; 1,80]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=1,48 [1,15; 1,91]	0,0022** 5 [3; 15]
Działania/ zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu					
[1]-[5]	2 tygodnie	13,4%	3,1%	RR=4,29 [1,37; 13,75]	<0,05** 9 [5; 36]
Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane (niezakończone zgonem*)					
[1]-[5]	2 tygodnie	7,2%	2,1%	RR=3,46 [0,84; 14,45]	0,1694*
[6]-[7]		0,0%	0,0%	-	-
Wynik meta-analizy**				RR=3,46 [0,74; 16,25]	0,1152**
Zgon z jakichkolwiek przyczyn					
[1]-[5]	2 tygodnie	2,1%	0,0%	OR _{Peto} =7,39 [0,46; 119,01]	>0,05**
[6]-[7]		0,0%	0,0%	-	-

5.5. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi



Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]**	Wartość p NNH [95% CI]
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg	Grupa kontrolna placebo		
Wynik meta-analizy**				OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	0,1584**
Działania niepożądane związane z leczeniem					
[1]-[5]	2 tygodnie	18,6%	9,4%	RR=1,98 [0,96; 4,14]	0,0957*
[6]-[7]		46,6%	33,9%	RR=1,37 [0,88; 2,19]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=1,57 [1,05; 2,33]	0,0267* 9 [4; 92]
Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych					
[1]-[5]	2 tygodnie	9,3%	1,0%	RR=8,91 [1,51; 53,92]	0,0184* 12 [6; 40]
[6]-[7]		1,7%	1,8%	RR=0,97 [0,10; 9,12]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=3,55 [0,40; 31,44]	0,2554**
Wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych					
[1]-[5]	2 tygodnie	23,7%	9,4%	RR=2,53 [1,26; 5,15]	<0,05** 6 [4; 25]
Wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych o dużym nasileniu					
[1]-[5]	2 tygodnie	2,1%	0,0%	OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	>0,05**
Wystąpienie biegunki					
[1]-[5]	2 tygodnie	19,6%	7,3%	RR=2,69 [1,22; 6,01]	<0,05** 8 [4; 35]
[6]-[7]		39,7%	25,0%	RR=1,59 [0,93; 2,78]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=1,95 [1,23; 3,09]	0,0046** 7 [4; 23]
Wynik agregacji danych [23]				MD=37,5% [27,1; 47,9]	<0,05*
Wystąpienie biegunki o dużym nasileniu					
[1]-[5]	2 tygodnie	2,1%	0,0%	OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	>0,05**
[6]-[7]		0,0%	0,0%	-	-
Wynik meta-analizy**				OR _{Peto} = 7,39 [0,46; 119,01]	0,1584**
Wystąpienie nudności					
[1]-[5]	2 tygodnie	1,0%	2,1%	RR=0,49 [0,07; 3,72]	>0,05**
[6]-[7]		1,7%	7,1%	RR=0,24 [0,04; 1,55]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=0,33 [0,07; 1,58]	0,1636**
Wystąpienie wymiotów					
[1]-[5]	2 tygodnie	3,1%	1,0%	RR=2,97 [0,43; 20,55]	>0,05**
[6]-[7]		0,0%	0,0%	-	-
Wynik meta-analizy**				RR=2,97 [0,31; 28,04]	0,3422**
Zmniejszenie apetytu					
[1]-[5]	2 tygodnie	3,1%	0,0%	OR _{Peto} = 7,47 [0,77; 72,65]	>0,05**
[6]-[7]		5,2%	1,8%	RR=2,90 [0,43; 19,93]	>0,05**
Wynik meta-analizy**				RR=4,24 [0,73; 24,61]	0,1075**
Ból brzucha					
[6]-[7]	2 tygodnie	1,7%	0,0%	OR _{Peto} = 7,14 [0,14; 359,98]	>0,05**
Zapalenie nosogardła					
[1]-[5]	2 tygodnie	1,0%	2,1%	RR=0,98 [0,20; 4,79]	0,9776**
[6]-[7]		3,4%	1,8%		
Wynik meta-analizy**					
Zmiana nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów według skali COWS, średnia zmiana ± SD					
[1]-[5]	2 tygodnie	bd	bd	bd	>0,05*
[6]-[7]		0,3 ± 1,5	0,0 ± 1,3	bd	0,33*
Zmiana nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej w skali NRS, średnia zmiana ± SD					
[1]-[5]	2 tygodnie	bd	bd	bd	>0,05*
[6]-[7]		-0,36 ± 1,32	0,04 ± 1,26	bd	0,11*
Ratunkowe stosowanie opioidów w czasie trwania badania; średnia zmiana ± SD [mg/dobę]					
[6]-[7]	2 tygodnie	3,13 ± 17,36	1,28 ± 5,51	bd	0,44*

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. & zdarzenia niezakończone zgonem – dotyczy tylko badania [1]-[5]. bd – brak danych. MD; ang. *mean difference* – średnia różnica. RR; ang. *relative risk* – ryzyko względne. OR_{Peto}; ang. *Peto odds ratio* – iloraz szans metodą Peto.

Istotne statystycznie różnice między stosowaniem naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę a placebo ($p < 0,05$) na korzyść placebo raportowano w zakresie:

- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych [1]-[5] (i wynik meta-analizy),
- ryzyka wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu [1]-[5],
- ryzyka działań niepożądanych związanych z leczeniem (wynik meta-analizy),
- ryzyka wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych [1]-[5],
- ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5],
- ryzyka wystąpienia biegunki o jakimkolwiek nasileniu [1]-[5] (i wynik-meta-analizy), w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 2 tygodnie.

Wykresy obrazujące wyniki przeprowadzonych meta-analiz przedstawione zostały w Aneksie, rozdz. 15.9.

6. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi w porównaniu do naloksonu



6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ, UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI W PORÓWNANIU DO NALOKSONU

W czasie przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych porównujących efekty stosowania naldemedyny i naloksonu podawanych jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciem indukowanym opioidami.

W wyniku ponownego wyszukiwania badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego, zidentyfikowano 4 randomizowane badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo naloksonu wraz z opioidowym lekiem przeciwbólowym – oksykodonom (w postaci produktu złożonego, lub rzadziej – w terapii skojarzonej) w bezpośrednim porównaniu do oksykodonu podawanego z placebo lub stosowania samego oksykodonu (brak stosowania antagonisty receptora opioidowego w grupach kontrolnych).

Należy jednocześnie zaznaczyć, że jedyną odpowiednią refundowaną interwencją alternatywną dla naldemedyny w warunkach polskich jest nalokson w postaci produktu złożonego z oksykodonom (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) [91].

Tabela 42. Zestawienie charakterystyki badań RCT dotyczących zastosowania naloksonu w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym (oksykodonem) u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciem indukowanym opioidami [8], [63], [65], [87].

Badanie	Ahmedzai 2012 [8]	Lee 2017 [63]	Dupoiron 2017 [65]	Sykes 1996 [87]
Metodyka	Badanie RCT fazy II, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z podwójnym zamaskowaniem i podwójnym pozorowaniem, grupy równoległe	Badanie RCT fazy IV, wieloośrodkowe, koreańskie, bez zamaskowania (otwarte), grupy równoległe	Badanie RCT fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe	Badanie RCT fazy II (<i>dose-ranging</i>) – 1 faza badania
Populacja	Pacjenci dorośli z przewlekłym, umiarkowanym/ ciężkim bólem nowotworowym i zapaciami indukowanymi opioidami *	Pacjenci dorośli z umiarkowanym/ ciężkim bólem nowotworowym, wymagający stałego leczenia za pomocą silnych, opioidowych leków przeciwbólowych	Pacjenci dorośli z bólem nie-nowotworowym lub nowotworowym, wymagający leczenia za pomocą opioidowych leków przeciwbólowych oraz z zaparciami indukowanymi opioidami	Pacjenci z zaawansowanym nowotworem, stosujący regularnie doustne opioidowe leki przeciwbólowe (morfinę lub diamorfinę) i wymagający stosowania środków przeczyszczających
Grupa badana	oksykodon (max 120 mg/dobę)/nalokson + placebo	oksykodon (max 80 mg/dobę)/nalokson	oksykodon (max 160 mg/dobę)/nalokson	morfina + nalokson (roztwór w wodzie chloroformowej)*
Grupa kontrolna	oksykodon (max 120 mg/dobę) + placebo	oksykodon (max 80 mg/dobę)	oksykodon (max 160 mg/dobę)	morfina + placebo (woda chloroformowa)^

Badanie	Ahmedzai 2012 [8]	Lee 2017 [63]	Dupoiron 2017 [65]	Sykes 1996 [87]
Okres leczenia	4 tygodnie	4 tygodnie	5 tygodni	2 dni
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - Indeks czynności jelit (BFI) w ciągu ostatnich 7 dni; ocena według pacjenta w skali numerycznej od 0 do 10. - Zmiany nasilenia bólu według skali BPI-SF w czasie ostatnich 24 godzin. - Ratunkowe zastosowanie opioidu w czasie ostatnich 7 dni. - Ratunkowe zastosowanie leku przeczyszczającego w czasie ostatnich 7 dni. - Objawy odstawienia opioidów według subiektywnej skali SOWS. - Jakość życia (ocena za pomocą: EuroQoL EQ-5D, EORTC QLQ-C30, PAC-SYM). - Działania/zdarzenia niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> - Zmiany średniego nasilenia bólu według skali NRS w czasie ostatnich 24 godzin. - Ratunkowe zastosowanie opioidu w czasie trwania badania (dawka, częstość stosowania). - Ratunkowe zastosowanie leku przeczyszczającego w czasie trwania badania (dawka, częstość stosowania). - Zmiany funkcji jelit względem stanu początkowego w 3-stopniowej skali Likerta (pogorszenie, brak zmian, poprawa). - Jakość życia (ocena za pomocą EORTC QLQ-C30). - Stopień <i>adherence</i>. - Działania/zdarzenia niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> - Indeks czynności jelit (BFI). - Zmiany średniego nasilenia bólu według skali NRS w czasie ostatnich 24 godzin. - Liczba pełnych, swobodnych wypróżnień (CSBM) w tygodniu. - Ratunkowe zastosowanie opioidu (mg/dobę, względem stanu wyjściowego). - Ratunkowe zastosowanie leku przeczyszczającego (mg/dobę, względem stanu wyjściowego). - Jakość życia (ocena za pomocą EuroQoL EQ-5D-3L). - Działania/zdarzenia niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> - Czas pasażu jelitowego mierzony za pomocą laktulozowego, wodorowego testu oddechowego. - Częstość wypróżnień. - Subiektywna ocena łatwości wypróżnień. - Nasilenie bólu oceniane co 2 godziny w skali 4-punktowej. - Działania/zdarzenia niepożądane.

^ nalokson był podawany w dawkach oszacowanych jako procent aktualnie podawanej dawki opioidu; dobową, całkowitą dawkę naloksonu wynosiła 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10% lub 20% całkowitej dobowej dawki opioidowego leku przeciwbólowego i była podawana co 4 godziny w dawkach podzielonych.

* pełne kryteria włączenia i wykluczenia chorych znajdują się w tabeli w Aneksie, rozdz. 14.4.

BPI-SF; ang. *Brief Pain Inventory-Short Form* (Krótka Inwentarz Bólu). NRS; ang. *Numeric Rating Scale* (11-punktowa, numeryczna skala nasilenia bólu: 0 – brak bólu; 10 – największy, wyobraźalny ból).

Ze względu na charakter i czas trwania badania [87], jak i sposób dawkowania naloksonu, zostało ono wykluczone jako nieodpowiednie do przeprowadzenia porównania pośredni ego. W przypadku badania RCT [65], uwzględniono w nim pacjentów z bólem o charakterze nienowotworowym, jak i z bólem nowotworowym. W ramach badania przeprowadzono dodatkową analizę w subpopulacji pacjentów z chorobą nowotworową, niemniej przedstawione dane/ wyniki nie były opisane w szczegółowy sposób umożliwiając wykorzystanie ich do porównania pośredniego. Ponadto, okres leczenia w badaniu [65] był o 3 tygodnie dłuższy niż w badaniach dotyczących zastosowania naldemedyny [1]-[5], [6]-[7].

Okres leczenia w badaniach [8], [63] wynosił 4 tygodnie, a dodatkowo randomizowane badanie [63] zostało przeprowadzone bez zamaskowania, co mogło wpływać na wyniki parametrów ocenianych przez samych pacjentów. Ponadto, w badaniu zastosowano tylko aktywną kontrolę, bez jednoczesnego podawania placebo. Z kolei, badanie RCT [8] było przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, jak i techniką podwójnie pozorowanego leczenia (*double-blind, double-dummy*), co odpowiadało schematowi leczenia zastosowanego w badaniach [1]-[5], [6]-[7], gdzie w grupach kontrolnych podawano opioidowy lek przeciwbólowy i placebo.

6. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi w porównaniu do naloksonu



W wyniku analizy charakterystyki ww. badań, oceniono że tylko badanie Ahmedzai i wsp., 2012 [8] było potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z wynikami badań [1]-[5], [6]-[7] z wykorzystaniem placebo (stosowanym wraz z opioidowym lekiem przeciwbólowym) jako wspólnego komparatora.

Tabela 43. Zestawienie charakterystyk badań RCT potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego [1]-[5], [6]-[7] oraz [8].

Parametr	Badanie [1]-[5]/ badanie [6]-[7]		Badanie [8]	
	Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid*)	Placebo (+ opioid*)	Placebo (+ opioid)	Nalokson (+ opioid)
	wspólny komparator			
Populacja	Pacjenci dorośli z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami, którzy stosowali uprzednio środki przeczyszczające		Pacjenci dorośli z chorobą nowotworową, przewlekłym, umiarkowanym/ ciężkim bólem nowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami	
Opioidowe leki przeciwbólowe	Oksykodon (69,7% i 67,1% chorych, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej) ^		Oksykodon (100% chorych)	
Okres leczenia	2 tygodnie		4 tygodnie	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - Odpowiedź na leczenie: częstość SBM wynosząca ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby SBM o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej. - Zmiana częstości SBM na tydzień, względem stanu wyjściowego. - Zmiana częstości CSBM na tydzień, względem stanu wyjściowego. - Zmiana częstości SBM bez wysiłku na tydzień, względem stanu wyjściowego. - Działania/ zdarzenia niepożądane według kryteriów CTCAE, wersja 4.0. - Zmiany nasilenia bólu nowotworowego w skali NRS. - Zmiany dawkowania opioidowych leków przeciwbólowych, stosowanych regularnie i doraźnie („ratunkowo”). - Objawy odstawienia opioidów według skali COWS (ocena klinicysty). 		<ul style="list-style-type: none"> - Indeks czynności jelit (ang. <i>Bowel Function Index</i>; BFI) w ciągu ostatnich 7 dni; ocena pacjenta w skali numerycznej od 0 do 10. - Zmiany nasilenia bólu według skali BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>) w czasie ostatnich 24 godzin. - Ratunkowe zastosowanie opioidowego leku przeciwbólowego w czasie ostatnich 7 dni. - Ratunkowe zastosowanie środków przeczyszczających w czasie ostatnich 7 dni. - Działania/ zdarzenia niepożądane, - Objawy odstawienia opioidów według zmodyfikowanej, subiektywnej skali SOWS (ocena pacjenta, ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i>). 	
Ocena jakości życia	Kwestionariusze: PAC-SYM, PAC-QOL		Kwestionariusze: EuroQoL EQ-5D, EORTC QLQ-C30, PAC-SYM	

* Średnia dobową dawką opioidowego leku przeciwbólowego w badaniach [1]-[5], [6]-[7] została wyrażona jako równoważnik morfiny podawanej doustnie. ^ na podstawie danych z publikacji [23].

SBM; ang. *Spontaneous bowel movements* – swobodne wypróżnienie. CSBM; ang. *Complete spontaneous bowel movements* – pełne, swobodne wypróżnienie. BFI; ang. *Bowel Function Index* – Indeks czynności jelit. BPI-SF; ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*. COWS; ang. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*. SOWS; ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*. EORTC QLQ-C30; ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire-Core 30*. EuroQoL; ang. *European Quality of Life*. PAC-SYM; ang. *Patient Assessment of Constipation Symptoms*.

Ograniczenia potencjalnego porównania pośredniego, które należy wziąć pod uwagę przy interpretowaniu uzyskanych wyników obejmują:

- różny okres leczenia w badaniach: 2 tygodnie vs 4 tygodnie,
- różne punkty końcowe z zakresu oceny skuteczności leczenia,
- różne rodzaje opioidowego leku przeciwbólowego stosowanego wraz z porównywanymi antagonistami receptora opioidowego lub z placebo w ramach grupy kontrolnej; w publikacjach [1]-[5] oraz [6]-[7] nie wyszczególniono rodzaju stosowanych opioidów, a ich średnią dobową dawkę zapisano jako równoważnik morfiny podawanej doustnie (p.o), niemniej w publikacji [23] przedstawiono łącznie dane dla odsetka pacjentów, którzy stosowali oksykodon, morfinę lub

fentanyl; z kolei w badaniu [8] stosowano tylko oksykodon (w maksymalnej dawce 120 mg/dobę).

Według danych przedstawionych w publikacji [23], będącej analizą zbiorczą wyników badań [1]-[5], [6]-[7], opioidowym lekiem przeciwbólowym stosowanym u największego odsetka pacjentów przyjmujących naldemedynę lub placebo był oksykodon.

Na podstawie informacji z publikacji [96], przeliczono średnie dobowe dawki oksykodonu podawane w grupie badanej i kontrolnej w badaniu [8] na równoważniki morfiny *p.o.* zgodnie ze wskazanym przelicznikiem (10 mg oksykodonu *p.o.* = 18 mg morfiny *p.o.*) [96].

Tabela 44. Średnie dobowe dawki opioidowych leków przeciwbólowych zastosowane w badaniach RCT [1]-[5], [6]-[7] oraz [8]; średnia (SD) [mg].

Porównywane grupy	Badanie [1]-[5]/ badanie [6]-[7]		Badanie [8]	
	Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)*	Placebo (+ opioid)*	Placebo (+ oksykodon)	Nalokson (+ oksykodon)
Średnia dobową dawką opioidów	57,3 mg (46,4)	69,5 mg (99,5)	43,09 mg (19,31)	46,59 mg (22,58)
	82,3 mg (87,2)	85,5 mg (98,5)	77,56 mg[^]	83,86 mg[^]

*dawka opioidowych leków przeciwbólowych wyrażona jako równoważnik morfiny *p.o.* [mg].

[^] dawka opioidowego leku przeciwbólowego (oksykodonu) przeliczona na równoważnik morfiny *p.o.*

Mimo ww. ograniczeń oraz stosowania różnych dobowych dawek opioidów w przeliczeniu na równoważniki morfiny *p.o.* oraz trudność/ brak możliwości określenia czy wykazane różnice między średnimi dobowymi dawkami opioidów mają istotny wpływ na wielkość efektu przeciwbólowego oraz zapierającego, zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego.

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych (tak samo definiowanych), porównanie pośrednie skuteczności klinicznej naldemedyny podawanej jednocześnie z opioidem względem naloksonu podawanego w skojarzeniu z oksykodonem (opioidem) było niemożliwe. W badaniach [1]-[5], [6]-[7], główną miarą skuteczności antagonisty receptora opioidowego była częstość swobodnych wypróżnień (ang. *spontaneous bowel movements*; SBM), natomiast w badaniu [8] była to zmiana w punktowej skali - Indeksie czynności jelit (ang. *Bowel Function Index*; BFI). Z kolei, zmiany nasilenia bólu oceniano odpowiednio w skali NRS [1]-[5], [6]-[7] oraz BPI-SF [8].

Również porównanie pośrednie dla konieczności „ratunkowego” zastosowania opioidowych leków przeciwbólowych w trakcie leczenia nie było możliwe do przeprowadzenia ze względu na sposób przedstawienia danych w referencyjnych badaniach (w badaniu [6]-[7] podano średnie zmiany dawek [mg/dobę], natomiast w w badaniu [8] przedstawiono tylko wartości *p* dla różnic między grupami w zakresie częstości i dawkowania „ratunkowo” przyjmowanych analgetyków opioidowych.

Porównanie pośrednie zmian nasilenia objawów zaparcia ocenianych według kwestionariusza PAC-SYM, nie było możliwe ze względu na sposób przedstawienia wyników (brak danych liczbowych tj. punktacji

odpowiadającej nasileniu i częstotliwości objawów w domenach PAC-SYM) w publikacjach referencyjnych dla badania COMPOSE-4 [1]-[5].

Profil bezpieczeństwa

Przeprowadzono pośrednie porównanie między naldemedyną a naloksonem, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, dla wspólnych – tak samo definiowanych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa.

Działania/ zdarzenia niepożądane

Tabela 45. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem naloksonu, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – działania/ zdarzenia niepożądane; n (%).

Parametr	Badanie [1]-[5]/ badanie [6]-[7]		Badanie [8]	
	Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Wspólny komparator		Nalokson (+ opioid – oksykodon)
		Placebo (+ opioid)	Placebo (+ oksykodon)	
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane	43 (44,3%)/ N=97	25 (26,0%)/ N=96	71 (77,2%) /N=92	79 (85,9%) /N=92
	39 (67,2%)/ N=58	29 (51,8%)/ N=56		
Wynik porównania pośredniego**	RR=1,29; 95% CI: 0,97; 1,73; p=0,0846 <i>random effects</i>			
Działania niepożądane związane z leczeniem	18 (18,6%)/ N=97	9 (9,4%)/ N=96	32 (34,8%) /N=92	35 (38,0%) /N=92
	27 (46,6%)/ N=58	19 (33,9%)/ N=56		
Wynik porównania pośredniego**	RR=1,39; 95% CI: 0,80; 2,39; p=0,2419 <i>fixed effects</i>			

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a naloksonem (+ opioid) z wykorzystaniem placebo (+ opioid) jako wspólnego komparatora wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakiegokolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (RR=1,29; 95% CI: 0,97; 1,73; p=0,0846),
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (RR=1,39; 95% CI: 0,80; 2,39; p=0,2419), w okresie obserwacji wynoszącym 2-4 tygodnie.

Działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym

Tabela 46. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem naloksonu, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – działania/zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym; n (%).

Parametr	Badanie [1]-[5]/ badanie [6]-[7]		Badanie [8]	
	Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Wspólny komparator		Nalokson (+ opioid – oksykodon)
		Placebo (+ opioid)	Placebo (+ oksykodon)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	23 (23,7%) /N=97	9 (9,4%) /N=96	28 (30,4%) /N=92	34 (37,0%) /N=92
Wynik porównania pośredniego**	RR=2,08; 95% CI: 0,91; 4,75; p=0,0814 <i>random effects</i>			
Ból brzucha	1 (1,7%) /N=58	0 (0,0%) /N=56	5 (5,4%) /N=92	7 (7,6%) /N=92
Wynik porównania pośredniego**	RR=2,12; 95% CI: 0,07; 62,06; p=0,6625 <i>fixed effects</i>			
Nudności	1 (1,0%) /N=97 1 (1,7%) /N=58	2 (2,1%) /N=96 4 (7,1%) /N=56	12 (13,0%) /N=92	7 (7,6%) /N=92
Wynik porównania pośredniego**	RR=0,57; 95% CI: 0,09; 3,56; p=0,5495 <i>random effects</i>			
Wymioty	3 (3,1%) /N=97 0 (0,0%) /N=58	1 (1,0%) /N=96 0 (0,0%) /N=56	5 (5,4%) /N=92	6 (6,5%) /N=92
Wynik porównania pośredniego**	RR=1,87; 95% CI: 0,20; 17,96; p=0,5870 <i>fixed effects</i>			
Biegunka	19 (19,6%) /N=97 23 (39,7%) /N=58	7 (7,3%) /N=96 14 (25,0%) /N=56	4 (4,3%) /N=92	4 (4,3%) /N=92
Wynik porównania pośredniego**	RR=1,89; 95% CI: 0,45; 7,96; p=0,3876 <i>random effects</i>			

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę a naloksonem (+opioid) z wykorzystaniem placebo (+ opioid) jako wspólnego komparatora wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (RR=2,08; 95% CI: 0,91; 4,75; p=0,0814),
- bólu brzucha o jakimkolwiek nasileniu (RR=2,12; 95% CI: 0,07; 62,06; p=0,6625),
- nudności o jakimkolwiek nasileniu (RR=0,57; 95% CI: 0,09; 3,56; p=0,5495),
- wymiotów o jakimkolwiek nasileniu (RR=1,87; 95% CI: 0,20; 17,96; p=0,5870),
- biegunki o jakimkolwiek nasileniu (RR=1,89; 95% CI: 0,45; 7,96; p=0,3876), w okresie obserwacji wynoszącym 2-4 tygodnie.

Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych

6. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi w porównaniu do naloksonu



Tabela 47. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem naloksonu, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych; n (%).

Parametr	Badanie [1]-[5]/ badanie [6]-[7]		Badanie	
	Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Wspólny komparator		Nalokson (+ oksykodon)
		Placebo (+ opioid)	Placebo (+ oksykodon)	
Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych	9 (9,3%)/ N=97	1 (1,0%)/ N=96	12 (13%**) /N=92	20 (21,7%**) /N=92
	1 (1,7%)/ N=58	1 (1,8%)/ N=56		
Wynik porównania pośredniego**	RR=2,14; 95% CI: 0,23; 20,14; p=0,5052 <i>random effects</i>			

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie pośrednie między naldemedyną, a naloksonem wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych (RR=2,14; 95% CI: 0,23; 20,14; p=0,5052), w okresie obserwacji wynoszącym 2-4 tygodnie.

Zgon z jakichkolwiek przyczyn

Tabela 48. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem naloksonu, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – zgon z jakichkolwiek przyczyn; n (%).

Parametr	Badanie [1]-[5]/ badanie [6]-[7]		Badanie	
	Naldemedyna 0,2 mg (+ opioid)	Wspólny komparator		Nalokson (+ oksykodon)
		Placebo (+ opioid)	Placebo (+ oksykodon)	
Zgon z jakichkolwiek przyczyn	2 (2,1%)/ N=97	0 (0,0%)/ N=96	9 (9,8%) /N=92	9 (9,8%) /N=92
	0 (0,0%)/ N=58	0 (0,0%)/ N=56		
Wynik porównania pośredniego**	RR=2,68; 95% CI: 0,21; 34,22; p=0,4476 <i>fixed effects</i>			

** obliczone przez autorów opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie pośrednie między naldemedyną, a naloksonem wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (RR=2,68; 95% CI: 0,21; 34,22; p=0,4476), w okresie obserwacji wynoszącym 2-4 tygodnie.

Żaden przypadek zgonu raportowany w ww. badaniach nie był związany z zastosowanym leczeniem, ale wynikał z progresji nowotworu (a także chorób sercowych w badaniu [8]).

6.1. PODSUMOWANIE OCENY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® (NALDEMEDYNA) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ, UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI PRZECZYSZCZAJĄCYMI W PORÓWNANIU DO NALOKSONU

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty stosowania naldemedyny i naloksonu (podawanych jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową, zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego w oparciu o wyniki badań [1]-[5], [6]-[7] z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Spośród zidentyfikowanych badań RCT dotyczących oceny efektów klinicznych naloksonu w postaci produktu złożonego z oksykodonom w porównaniu do podawania tylko opioidu (oksykodonu bez antagonisty receptora opioidowego), jako najbardziej odpowiednie do wykorzystania w porównaniu pośrednim wybrano badanie RCT II fazy [8], w którym zastosowano technikę podwójnie pozorowanej próby (*double-blind, double-dummy*).

Mimo ograniczeń wynikających m.in. z różnego okresu leczenia, a przede wszystkim z zastosowania różnych opioidowych leków przeciwbólowych i różnych średnich dobowych dawek (opioidy, głównie oksykodon, ale także morfina lub fentanyl, których dobowe dawki wyrażono jako równoważniki morfiny podawanej *p.o.* w badaniach [1]-[5], [6]-[7] oraz oksykodon w określonej dawce dobowej w badaniu [8]) zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, którym było placebo podawane wraz z opioidowym lekiem przeciwbólowym.

Porównanie pośrednie z zakresu skuteczności klinicznej naldemedyny względem naloksonu podawanych jednocześnie z opioidem okazało się niemożliwe do wykonania ze względu na brak wspólnych, tak samo definiowanych punktów końcowych w referencyjnych badaniach.

Przeprowadzono natomiast pośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę i naloksonu, podawanych jednocześnie z opioidem dla zidentyfikowanych zbieżnych punktów końcowych.

Tabela 49. Zestawienie najważniejszych wyników oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w pośrednim porównaniu z naloksonem w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]**	Wartość p**
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg vs placebo	Grupa kontrolna nalokson vs placebo	naldemedyna vs nalokson	
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane					
[1]-[5]	2-4 tygodnie	44,3% vs 26,0%	85,9% vs 77,2%	RR=1,29 [0,97; 1,73]	0,0846

6.1. Podsumowanie oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeciwszcząjącymi w porównaniu do naloksonu



Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik [95%CI]**	Wartość p**
		Grupa badana naldemedyna 0,2 mg vs placebo	Grupa kontrolna nalokson vs placebo	naldemedyna vs nalokson	
[6]-[7] vs [8]		67,2% vs 51,8%			
Działania niepożądane związane z leczeniem					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	18,6% vs 9,4%	38,0% vs 34,8%	RR=1,39 [0,80; 2,39]	0,2419
		46,6% vs 33,9%			
Wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych					
[1]-[5] vs [8]	2-4 tygodnie	23,7% vs 9,4%	37,0% vs 30,4%	RR=2,08 [0,91; 4,75]	0,0814
Wystąpienie bólu brzucha					
[6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	1,7% vs 0,0%	7,6% vs 5,4%	RR=2,12 [0,07; 62,06]	0,6625
Wystąpienie biegunki					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	19,6% vs 7,3%	4,3% vs 4,3%	RR=1,89 [0,45; 7,96]	0,3876
		39,7% vs 25,0%			
Wystąpienie nudności					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	1,0% vs 2,1%	7,6% vs 13,0%	RR=0,57 [0,09; 3,56]	0,5495
		1,7% vs 7,1%			
Wystąpienie wymiotów					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	3,1% vs 1,0%	6,5% vs 5,4%	RR=1,87 [0,20; 17,96]	0,5870
		0,0% vs 0,0%			
Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	9,3% vs 1,0%	21,7% vs 13%	RR=2,14 [0,23; 20,14]	0,5052
		1,7% vs 1,8%			
Zgon z jakichkolwiek przyczyn					
[1]-[5] [6]-[7] vs [8]	2-4 tygodnie	2,1% vs 0,0%	9,8% vs 9,8%	RR=2,68 [0,21; 34,22]	0,4476
		0,0% vs 0,0%			

**obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. RR; ang. *relative risk* – ryzyko względne.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między naldemedyną a naloksonem w zakresie:

- ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych,
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem,
- ryzyka wystąpienia bólu brzucha,
- wystąpienia biegunki,
- ryzyka wystąpienia nudności,
- ryzyka wystąpienia wymiotów,
- ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych,
- ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn, w okresie obserwacji wynoszącym 2-4 tygodnie.

Wykresy obrazujące wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich przedstawione zostały w Aneksie, rozdz. 15.9.

7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy:

- wielośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne [9],
- wielośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne badanie kliniczne [10],
- jednośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe [11].

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdziale 15.5.

W niniejszym rozdziale przedstawio także wyniki badania o akronimie COMPOSE-5, będącego otwartą, przedłużoną fazą randomizowanego badania COMPOSE-4 [1]-[5].

7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W otwartym badaniu o akronimie COMPOSE-5, będącym przedłużeniem badania RCT o akronimie COMPOSE-4 [1]-[5] oceniano bezpieczeństwo stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę przez okres 12 tygodni lub do przerwania leczenia zakończonego 4-tygodniowym okresem obserwacji. W czasie trwania badania COMPOSE-5 możliwa była redukcja dawki naldemedyny do 0,1 mg/dobę lub chwilowe przerwanie leczenia (≤ 2 tygodnie) w przypadku, gdy raportowane działania niepożądane obniżały jakość życia pacjentów.

Do badania COMPOSE-5 włączono 131 pacjentów, z których u 4 (3,1%) chorych zredukowano dawkę naldemedyny do 0,1 mg/dobę. Działania/ zdarzenia niepożądane były przyczyną wycofania 12 (9,2%) pacjentów z udziału w badaniu, z których u 5 (3,8%) chorych zdarzenia te były powikłaniami związanymi z pierwotną chorobą nowotworową. Z kolei, 4 (3,1%) pacjentów wycofanych zostało z badania z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chwilową przerwę w terapii zastosowano u 13 (9,9%) pacjentów, z których 3 chorych rozpoczęło ponowne leczenie naldemedyną w dawce 0,1 mg/dobę.

W czasie trwania badania COMPOSE-5 u 105 (80,2%) wystąpiły działania niepożądane, z których najczęściej obserwowano zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego, w tym biegunkę (18,3%).

Żaden z 23 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezakończonych zgonem), które raportowano u 14 (10,7%) pacjentów w badaniu COMPOSE-5, nie został określony jako związany z zastosowaniem naldemedyny. Pojedynczy przypadek ciężkiego zdarzenia sercowego – dizartria, nie był związany z przyjmowaniem badanego preparatu. W okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni, wszystkie 15 przypadków zgonu wynikało z progresji choroby nowotworowej.

Objawy zespołu odstawienia opioidów oceniano za pomocą skali COWS w ostatnim dniu trwania badania RCT o akronimie COMPOSE-4, a następnie w 15., 29., 57. oraz 85. dniu badania COMPOSE-5. We

wszystkich punktach czasowych, nasilenie objawów odstawiennych było niskie i względnie stałe. Mimo, że raportowano 4 przypadki podwyższonej punktacji COWS, nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych wynikających z odstawienia opioidów [1]-[5]. W czasie badania obserwowano także istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów zapań ocenianych według PAC-SYM oraz jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza PAC-QOL względem stanu wyjściowego [1].

Dwa zidentyfikowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej oparte na obserwacjach z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world registry study*) [9], [10] dostępne były tylko w postaci abstraktów konferencyjnych. W związku z tym niemożliwa była rzetelna ocena poziomu ich wiarygodności na podstawie kryteriów NICE.

W badaniu prospektywnym [9] wykazano, że naldemedyna cechuje się wysoką skutecznością kliniczną (spontaniczne wypróżnienie w czasie 24 godzin wystąpiło u 71,6% chorych) i dobrym profilem bezpieczeństwa (brak ciężkich działań niepożądanych) u pacjentów z zaparciami indukowanymi stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych i przebywających na oddziałach onkologicznych oraz opieki paliatywnej.

W przypadku leczenia zapań indukowanych opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową w stadium zaawansowanym, wyniki badania retrospektywnego [10] sugerują, że skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia biegunki w czasie leczenia naldemedyną, może być zaprzestanie stosowania innych środków przeczyszczających, a później dopiero rozważyć należy przerwanie stosowania naldemedyny.

W ramach retrospektywnego badania kohortowego [11] oceniano wpływ naldemedyny na nasilenie nudności i wymiotów wywołanych stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych. Wyniki analizy wskazały na zredukowaną częstość (konieczność) ratunkowego zastosowania leków przeciwwymiotnych w przypadku wdrożenia terapii naldemedyną wraz z rozpoczęciem stosowania opioidów. Mimo ww. obserwacji, aktualnie nie jest zasadne ordynowanie naldemedyny u pacjentów stosujących opioidy, ale nie zgłaszających zapań.

Uwzględniając niski odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności i wymioty w czasie trwania badania COMPOSE-4 (odpowiednio 1% i 3% w grupie badanej oraz 2% i 1% w grupie kontrolnej) wyniki raportowane w badaniu [11] sugerują, że przyjmowanie naldemedyny wraz z opioidami, oprócz przeciwdziałania zaparciom może wykazywać dodatkowy efekt kliniczny w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą lub meta-analizą sieciową dotyczące zastosowania naldemedyny (populacja pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami wymagającymi stosowania opioidów) [12], [13], [14],
- 7 przeglądów systematycznych z meta-analizą lub meta-analizą sieciową dotyczących zastosowania antagonistów receptora opioidowego, w tym m.in. naldemedyny [15], [16] (populacja pacjentów z nowotworem), [17], [18], [19], [20], [21] (populacja pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami),
- 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy dotyczący zastosowania naldemedyny [22],
- 2 analizy zbiorcze zawierające wyniki porównania naldemedyny względem placebo w populacji pacjentów z nowotworem [23], [24].

Ponadto, zidentyfikowano także opracowanie wtórne [30], które zostało uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa naldemedyny (por. rozdz. 9.1. oraz 15.8.).

Dodatkowo, od Zamawiającego otrzymano 1 przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową oraz porównaniami pośrednimi, dotyczący oceny efektów stosowania naldemedyny [102].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 15.13., natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 15.6.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Wyniki 2 przeglądów systematycznych z meta-analizą [12], [13] potwierdziły, że u pacjentów stosujących naldemedynę obserwowano istotnie statystycznie większą szansę osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (określonej w oparciu o zmianę częstości swobodnych wypróżnień) niż w grupie chorych otrzymujących placebo ($p < 0,00001$). Naldemedyna stosowana w leczeniu zaparć indukowanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi stosowanymi zarówno przez pacjentów z chorobą nowotworową, jak i chorych z przewlekłym bólem innego pochodzenia, wpływała na istotną poprawę w zakresie pozostałych punktów końcowych będących miarą skuteczności klinicznej, takich jak m.in. częstość pełnych, swobodnych wypróżnień. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem naldemedyny a placebo odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania randomizowanych badań klinicznych.

Aktualnie brak jest badań klinicznych porównujących bezpośrednio efekty działania naldemedyny względem innych leków z grupy obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego typu μ ,

ale także względem preparatów stosowanych w leczeniu zapańc indukowanych opioidami o innym mechanizmie działania, np. sekretogennym lub prokinetycznym.

Porównanie efektów klinicznych naldemedyny z innymi preparatami stosowanymi w leczeniu zapańc indukowanych opioidami jest obecnie możliwe tylko w ramach meta-analiz sieciowych i mieszanych porównań pośrednich.

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono szereg zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową, w których porównywano/ zestawiano wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatów należących do klasy leków PAMORA, w tym naldemedyny, jak i leków o innym mechanizmie działania w leczeniu zapańc indukowanych opioidami.

W ramach przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową [102] przeprowadzono porównanie pośrednie naldemedyny względem oksykodonu/naloksonu o przedłużonym uwalnianiu w odniesieniu do 2 punktów końcowych tj. ryzyka przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki przeprowadzonych analiz, zarówno metodą efektów stałych, jak i metodą efektów losowych wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między naldemedyną, a stosowaniem oksykodonu/ naloksonu w zakresie ryzyka przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn w 12. tygodniu trwania badania. Z kolei wynik analizy metodą efektów stałych wskazał, że w porównaniu z oksykodonem/naloksonem, stosowanie naldemedyny wiązało się z istotnym wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Zastosowanie modelu efektów losowych wskazało natomiast na brak istotnej statystycznie różnicy między lekami w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, co pozostaje zgodne z wynikiem porównania pośredniego wykonanego metodą Buchera przez autorów niniejszej analizy.

W meta-analizie sieciowej [14] opartej na 6 badaniach RCT, w tym 3 badaniach dotyczących stosowania naldemedyny wykazano porównywalną skuteczność interwencji wnioskowanej do efektów stosowania naloksonu/oksykodonu oraz metylnaltreksonu w dawce 25 mg, a jednocześnie obserwowano lepszy profil bezpieczeństwa naldemedyny w czasie długotrwałego stosowania względem metylnaltreksonu w dawce 25 mg.

W ramach meta-analیزی [17] porównywano efektywność leków stosowanych w leczeniu zapańc indukowanych opioidami u pacjentów onkologicznych na podstawie wyników 21 badań klinicznych. Wykazano, że wszystkie interwencje farmakologicznie czynne, w tym naldemedyna, metylnaltrekson podawany podskórnie lub doustnie, naloksegol, alwimopan, lubiproston i prukalopryd są istotnie skuteczniejsze od placebo w odniesieniu do zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień, niemniej jak podkreślili autorzy opracowania, wiarygodność przeprowadzonych porównań między aktywnymi preparatami była niska lub bardzo niska. Jednocześnie w meta-analیزی tej uwzględniono tylko 1 badanie fazy IIb dotyczące naldemedyny [6]-[7]. Analogiczne wyniki w odniesieniu do istotnie wyższej skuteczności klinicznej obwodowych antagonistów receptora opioidowego, w tym naldemedyny, naloksonu, alwimopanu i podawanego podskórnie metylnaltreksonu, jak i prukaloprydu o działaniu

prokinetycznym względem placebo, raportowano w meta-analizie sieciowej [18] opartej na wynikach z 27 badań RCT obejmujących łącznie 9149 pacjentów. Przeprowadzone porównania wskazały, że **naldemedyna była najbardziej skutecznym preparatem w leczeniu zaparć indukowanych opioidami w ocenie ryzyka braku odpowiedzi na leczenie** definiowanej jako brak osiągnięcia ≥ 3 swobodnych wypróżnień (SBM)/ tydzień oraz wzrostu o ≥ 1 SBM względem wartości początkowych, co stanowi najbardziej rygorystyczny punkt końcowy dla oceny skuteczności klinicznej w tym wskazaniu. **Autorzy opracowania [18] podkreślili, że stosowanie naldemedyny lub naloksonu powinno stanowić postępowanie pierwszego wyboru w terapii zaparć indukowanych opioidami, w przypadku braku skuteczności standardowych leków przeczyszczających. W kontekście uzyskanych wyników, wskazano jednocześnie na konieczność aktualizacji obowiązujących wytycznych praktyki klinicznej leczenia zaparć indukowanych opioidami [18].**

Oceny efektów klinicznych obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego (PAMORA) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami dokonano w ramach meta-analizy [19]. Raportowane wyniki stanowią potwierdzenie wysokiej skuteczności tej klasy leków we wnioskowanym wskazaniu, nie tylko w zakresie istotnego zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień, ale także poprawy jakości życia pacjentów. **Korzyści kliniczne w wyniku stosowania leków z grupy PAMORA przeważają nad ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych.** Jak podkreślono w publikacji [19], przegląd ten obejmuje dużą liczbę pacjentów zróżnicowanych pod względem pochodzenia, etniczności, rodzaju schorzeń wymagających stosowania opioidowych leków przeciwbólowych, podawanych w różnych dawkach, co zwiększa wiarygodność wnioskowania. Ważnym aspektem wykazanim w ramach analizy [19] było **udokumentowanie korzystnego wpływu leków z grupy PAMORA na poprawę jakości życia pacjentów cierpiących na zaparcia**, co obok surogatów takich jak zmiana częstości SBM/ tydzień stanowi istotny klinicznie parametr oceny skuteczności leczenia.

Również wyniki meta-analizy [20] dostarczające dowodów naukowych o umiarkowanej/ wysokiej wiarygodności były zbieżne z obserwacjami z ww. opracowań wtórnych. Jednocześnie agregacja danych z zakresu bezpieczeństwa stosowania naldemedyny, naloksonu, metylnaltreksonu i naloksegu wskazała na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego względem placebo, niemniej częstość występowania ww. działań pozostawała nadal relatywnie niska w grupach pacjentów otrzymujących aktywne leczenie. W ramach meta-analizy [20], **na podstawie obserwacji ponad 5000 pacjentów, potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa antagonistów receptora opioidowego typu μ , przy jednoczesnym utrzymywaniu się przeciwbólowego efektu opioidów, co potwierdza brak oddziaływania leków z grupy PAMORA, w tym naldemedyny na receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym.**

9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NALDEMEDYNY

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania naldemedyny (Rizmoic®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/ zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre* Lareb.

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa naldemedyny, w oparciu o dane wyekstrahowane z uwzględnionych publikacji oraz baz danych, znajduje się w Aneksie, rozdz. 15.8.

9.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NALDEMEDYNY

Według danych przedstawionych w Charakterystyce produktu leczniczego Rizmoic® [25], do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych u pacjentów z zaparciami indukowanymi stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych w przebiegu choroby nowotworowej należała biegunka (24,5%) i ból brzucha (3,9%). Większość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępowała w trakcie leczenia. Z kolei, u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle brzucha (7,8%), biegunka (5,9%), nudności (3,6%) oraz wymioty (1,1%).

Ból brzucha, biegunka, wymioty, a także zespół odstawienia opioidów zostały wyszczególnione jako istotne zidentyfikowane ryzyka w Planie Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Rizmoic® opublikowanym w marcu 2019 roku przez agencję EMA [27].

Natomiast specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione zarówno w Charakterystyce produktu leczniczego Rizmoic® [25], jak i w druku informacyjnym produktu leczniczego Symproic® (naldemedyna) [28] dotyczyły ryzyka perforacji przewodu pokarmowego oraz ryzyka rozwoju zespołu odstawienia opioidów.

Dane z badań klinicznych COMPOSE wskazują, że naldemedyna była ogólnie dobrze tolerowana zarówno u pacjentów onkologicznych z zaparciami indukowanymi opioidami, jak i u pacjentów stosujących opioidy z powodu bólu pochodzenia nienowotworowego. Jak już wcześniej podkreślono, do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia naldemedyną należy biegunka, wynikająca z mechanizmu działania naldemedyny, dzięki któremu lek ten wykazuje efekt terapeutyczny we wnioskowanym wskazaniu.

Z kolei, przypadki perforacji przewodu pokarmowego w czasie stosowania obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego obserwowano u pacjentów obciążonych nieprawidłowościami związanymi z zaburzoną integralnością ścian przewodu pokarmowego (takich jak, m.in.: zespół Ogilvie'a, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, choroba uchyłkowa, nowotwory układu pokarmowego i przerzuty otrzewnowe). Stosunek ryzyka do korzyści ze stosowania naldemedyny w tej grupie pacjentów powinien być rozważony przed rozpoczęciem leczenia. Naldemedyna jest przeciwwskazana do stosowania u chorych z potwierdzoną lub podejrzaną niedrożnością lub perforacją przewodu pokarmowego oraz u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotowej niedrożności jelit. W czasie stosowania naldemedyny należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia nasilonego, nieustępującego lub pogarszającego się bólu brzucha i przerwać leczenie w razie podejrzenia niedrożności lub perforacji [22].

Biorąc pod uwagę przeciwstawne działanie farmakologiczne naldemedyny oraz opioidowych leków przeciwbólowych, w kwestii bezpieczeństwa leczenia zaparć istotna jest obserwacja pacjentów pod kątem wystąpienia objawów zespołu odstawienia opioidów. Mimo, że przypadki wystąpienia objawów zespołu odstawienia opioidów były obserwowane w wyniku podawania obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego, ryzyko pojawienia się takich objawów w czasie stosowania naldemedyny w ramach badań COMPOSE było niskie i względnie stałe przez cały okres leczenia. Częstość objawów zespołu odstawienia opioidów wynosiła: 1% vs <1%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej w badaniach COMPOSE-1 i COMPOSE-2; 2% vs 1% w badaniu COMPOSE-3 oraz 1% vs 0% w badaniu COMPOSE-4. W otwartej fazie leczenia naldemedyną przez okres 12 tygodni (COMPOSE-5) nie obserwowano żadnego przypadku objawu według skali COWS [22].

Brak lub nieznaczne objawy zespołu odstawienia opioidów, zmiany nasilenia bólu porównywalne do placebo, jak i stosowanie względnie stałych średnich, dobowych dawek opioidowych leków przeciwbólowych obserwowano także w czasie trwania badania fazy IIB [6]-[7], co wskazuje że naldemedyna w minimalnym stopniu przechodzi przez barierę krew-mózg i nie oddziałuje na ośrodkowe receptory opioidowe, a tym samym nie znosi przeciwbólowego działania leków opioidowych. U pacjentów z zaburzonym funkcjonowaniem bariery krew-mózg oraz u chorych z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia objawów odstawiennych, należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści z przyjmowania naldemedyny [22].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określonych jako poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events; MACE*) była relatywnie niska we wszystkich badaniach dotyczących naldemedyny. Większość zdarzeń MACE było określonych jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Ponadto, wyniki badań I fazy uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa naldemedyny wykazały, że parametry farmakokinetyczne, zarówno w grupie chorych z niewydolnością nerek, jak i u pacjentów z niewydolnością wątroby były ogólnie zbliżone do wyników raportowanych u zdrowych ochotników. Stwierdzono, że dostosowanie dawki naldemedyny nie jest konieczne u pacjentów z niewydolnością nerek o jakimkolwiek stopniu zaawansowania oraz u pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie nasiloną niewydolnością wątroby. W żadnym z badań nie raportowano przypadków zgonu ani działań niepożądanych będących przyczyną przerwania leczenia naldemedyną i wycofania z badania [29].

10. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową, którzy otrzymywali wcześniej środki przeczyszczające.

Leki z grupy opioidów są często stosowane w terapii bólu związanego z chorobą nowotworową, jak i w przebiegu innych przewlekłych schorzeń. Jednym z najczęściej występujących działań ubocznych leczenia przeciwbólowego są zaparcia wynikające z mechanizmu działania opioidów i ich oddziaływania na obwodowe receptory opioidowe zlokalizowane w przewodzie pokarmowym. Ocenia się, że do zaparć dochodzi u 70-90% pacjentów leczonych opioidami. Zaparcia występujące w czasie stosowania opioidowych leków przeciwbólowych powodują dyskomfort, dodatkowe dolegliwości bólowe, a także wiążą się z ryzykiem poważnych powikłań, szczególnie u pacjentów objętych opieką paliatywną oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływają one także na znaczne obniżenie jakości życia chorych oraz - co istotne, stanowią częsty powód nieprzestrzegania zaleceń lekarskich lub nawet rezygnacji z leczenia i paradoksalnie - nasilenia bólu. Co więcej, nie obserwuje się rozwoju tolerancji na zaparcia indukowane opioidami [13].

W pierwszej linii leczenia zaparć u chorych stosujących opioidowe leki przeciwbólowe nadal najczęściej podawane są standardowe środki przeczyszczające, mimo braku wiarygodnych dowodów na ich skuteczność, co wykazały wyniki przeglądu systematycznego *Cochrane'a* z 2015 roku [18]. Mniej niż 50% pacjentów z zaparciami indukowanymi opioidami raportuje zadowalający efekt terapeutyczny środków przeczyszczających, co wynika oczywiście z braku ukierunkowania tych preparatów na mechanizm powstania zaparć w czasie terapii opioidami czyli aktywację receptorów opioidowych typu μ w mięśniówce gładkiej jelit [13], [18].

Skutecznym postępowaniem w leczeniu zaparć indukowanych opioidami jest natomiast stosowanie preparatów, których działanie opiera się na patofizjologicznych mechanizmach powstawania zaparć. Do leków takich należą związki z grupy określanej jako PAMORA (ang. *peripherally acting mu-opioid receptor antagonists*) czyli obwodowo działających antagonistów receptorów opioidowych μ .

Do klasy leków PAMORA należy interwencja wnioskowana tj. naldemedyna, która jest działającym obwodowo antagonistą receptorów opioidowych μ w żołądku i jelitach. Z chemicznego punktu widzenia naldemedyna jest pochodną naltreksonu, do której dodano łańcuch boczny, który zwiększa masę cząsteczkową i właściwości polarne powierzchni cząsteczki, co ogranicza jej zdolność do przekraczania bariery krew-mózg. Ponadto, naldemedyna jest substratem glikoproteiny P, która jest transporterem

wpływu, co może również zmniejszać penetrację naldemedyny do ośrodkowego układu nerwowego [25].

Naldemedyna pod nazwą handlową Symproic® została po raz pierwszy zarejestrowana w USA do stosowania w leczeniu zapańc indukowanych opioidami u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, a następnie w Japonii – w leczeniu zapańc indukowanych opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową, jak i u chorych z bólem nienowotworowym. Zalecana dawka naldemedyny u pacjentów dorosłych wynosi 0,2 mg na dobę, przyjmowane doustnie niezależnie od posiłku. W lutym 2019 roku Komisja Europejska w ramach procedury centralnej wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Rizmoic® zawierającego naldemedynę w dawce 0,2 mg w postaci tabletek powlekanych [103].

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania naldemedyny w leczeniu zapańc indukowanych stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych u pacjentów dorosłych oceniane było w ramach wieloośrodkowych badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem i grupą kontrolną przyjmującą placebo, tj.

- badaniach o akronimie COMPOSE-1 oraz COMPOSE-2 w populacji pacjentów stosujących opioidy z powodu przewlekłego bólu nienowotworowego [42],
- badaniu o akronimie COMPOSE-4 przeprowadzonego w populacji pacjentów z chorobą nowotworową [1]-[5].

Wyniki ww. badań uzupełnione zostały o obserwacje z badań pierwotnie zaprojektowanych w celu oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny, tj.:

- randomizowanego badania III fazy z podwójnym zamaskowaniem o akronimie COMPOSE-3, trwającego 52-tygodnie i przeprowadzonego w populacji pacjentów z bólem nienowotworowym [45],
- otwartej, przedłużonej fazy badania COMPOSE-4 o akronimie COMPOSE-5, trwającej 12 tygodni w populacji pacjentów z chorobą nowotworową [1]-[5],
- 2 otwartych, jednoramiennych badań fazy III o akronimach COMPOSE-6 oraz COMPOSE-7, w których uwzględniono pacjentów stosujących opioidy z powodu bólu nienowotworowego [47].

Efekty kliniczne naldemedyny w leczeniu zapańc indukowanych opioidami analizowano także w 2 wieloośrodkowych badaniach II fazy, również przeprowadzonych z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, na podstawie których dawkę 0,2 mg naldemedyny na dobę określono jako odpowiednią do oceny w ramach dalszych badań III fazy [6]-[7], [44]. W badaniu przeprowadzonym w ośrodkach klinicznych w Japonii i Korei wśród pacjentów z chorobą nowotworową [6]-[7], jak i w amerykańskim badaniu II fazy uwzględniającym chorych z bólem nienowotworowym [44], oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania naldemedyny w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg oraz 0,4 mg/ dobę.

Pacjenci włączeni do badań COMPOSE-1 oraz COMPOSE-2 przez cały okres leczenia nie mogli przyjmować stosowanych wcześniej środków przeczyszczających, podczas gdy chorzy biorący udział w pozostałych badaniach (COMPOSE-3, COMPOSE-4, COMPOSE-5, COMPOSE-6 oraz COMPOSE-7) mogli kontynuować przyjmowanie środków przeczyszczających, w schemacie, który rutynowo stosowano przed włączeniem do badania [22].

W badaniu klinicznym fazy IIb [6]-[7], naldemedyna stosowana w dawce 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg/dobę przez okres 2 tygodni była istotnie statystycznie skuteczniejsza niż placebo w zakresie redukcji zaparć indukowanych opioidami stosowanymi z powodu bólu nowotworowego. Średnia zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) w tygodniu względem stanu początkowego wynosiła 3,43 ($p=0,0465$), 4,75 ($p=0,0007$) oraz 7,29 ($p<0,0001$), odpowiednio w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,1 mg, 0,2 mg oraz 0,4 mg/dobę, podczas gdy zmiana ta w grupie kontrolnej stosującej placebo wynosiła 1,50. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako ≥ 3 SBM w tygodniu oraz wzrost względem stanu wyjściowego o ≥ 1 SBM) również był istotnie statystycznie wyższy w grupach chorych otrzymujących naldemedynę niż w grupie kontrolnej. Z kolei, u pacjentów z zaparciem indukowanym opioidami stosowanymi z powodu bólu nienowotworowego w badaniu II fazy [44] istotną statystycznie przewagę naldemedyny względem placebo raportowano w przypadku podawania dawki 0,2 mg oraz 0,4 mg/dobę. Średnia zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM)/ tydzień względem stanu początkowego wynosiła 1,42 w grupie kontrolnej (placebo) oraz 1,98 ($p=0,35$), 3,37 ($p=0,0014$) oraz 3,64 ($p=0,0003$), odpowiednio w grupie stosującej naldemedynę w dawce 0,1 mg, 0,2 mg oraz 0,4 mg/dobę. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie wynosił 39,3% w grupie kontrolnej w porównaniu z 52,5% ($p=0,15$), 71,2% ($p=0,0005$) oraz 66,7% ($p=0,003$), odpowiednio dla naldemedyny podawanej w dawce 0,1 mg, 0,2 mg oraz 0,4 mg/dobę.

Istotne korzyści z zastosowania naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami potwierdzone zostały w badaniach III fazy. W ramach 2 identycznych, wieloośrodkowych badań RCT o akronimach COMPOSE-1 oraz COMPOSE-2 [42], przeprowadzonych w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym analizowano efekty stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę przez 12 tygodni, a chorzy włączeni do badania otrzymywali stałe dawki opioidów od co najmniej 3 miesięcy [42]. W grupach stosujących naldemedynę, zarówno w badaniu COMPOSE-1, jak i COMPOSE-2, raportowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie niż w grupach kontrolnych, w których podawano placebo (odpowiednio: 47,6% vs 34,6%; $p=0,002$ oraz 52,5% vs 33,6%; $p<0,0001$). W porównaniu do placebo naldemedyna wykazywała również istotnie szybszy czas do rozpoczęcia działania po podaniu leku (tj. SBM w czasie ≤ 4 godzin od podania pierwszej dawki, jak i SBM w czasie pierwszych 24 godzin po podaniu dawki) [42].

W czasie długotrwałego stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę w ramach badania RCT o akronimie COMPOSE-3 [45] przeprowadzonego wśród pacjentów z bólem nienowotworowym obserwowano istotne statystycznie zwiększenie częstości swobodnych wypróżnień w porównaniu do placebo w każdym z pomiarowych punktów czasowych tj. po upływie 12, 24, 36 oraz 52 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Stosowanie naldemedyny w badaniu COMPOSE-3, podobnie jak w badaniach COMPOSE-1 i 2 wiązało się również z istotną poprawą jakości życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariuszy PAC-SYM (ang. *Patient Assessment of Constipation Symptoms*) oraz PAC-QOL (ang. *Patient Assessment of Constipation Quality of Life*) [45].

Potwierdzeniem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania naldemedyny są dodatkowo wyniki raportowane w otwartych, jednoramiennych badaniach COMPOSE-6 oraz COMPOSE-7 przeprowadzonych w populacji japońskiej, u pacjentów z bólem nienowotworowym [48]. Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie (definiowaną analogicznie jak w badaniach II fazy [6]-[7], [44] i badaniu [1]-[5]) w czasie 2 tygodni wyniósł 81% w badaniu COMPOSE-6 oraz 90% w badaniu COMPOSE-7. W obu badaniach wzrosła także częstość swobodnych wypróżnień (SBM), pełnych SBM oraz SBM bez wysiłku/ tydzień względem stanu początkowego. Stosowanie naldemedyny wpłynęło również na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów ocenianą według kwestionariusza PAC-SYM oraz PAC-QOL, zarówno w 2., jak i 48 tygodniu badania COMPOSE-7 [48].

W ramach niniejszej analizy klinicznej oceniano efekty stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową. Wnioskowana populacja odpowiada populacji pacjentów włączonych do badania fazy IIb [6]-[7], oraz badania RCT fazy III o akronimie COMPOSE-4 wraz z otwartą fazą przedłużoną o akronimie COMPOSE-5 [1]-[5].

W badaniu COMPOSE-4, przeprowadzonym w japońskich i koreańskich ośrodkach klinicznych uwzględniono pacjentów z zaparciami indukowanymi stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych (stałe dawki od co najmniej 2 tygodni) z powodu nowotworu, który nie wpływał bezpośrednio na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Jednym z kryteriów włączenia do badania było wcześniejsze stosowanie środków przeczyszczających.

W porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, stosowanie naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę przez 2 tygodnie wiązało się z:

- istotnie statystycznie większym odsetkiem odpowiedzi na leczenie (71,1% vs 34,4%; $p < 0,0001$),
- istotnym statystycznie zwiększeniem częstości swobodnych wypróżnień (SBM)/ tydzień względem stanu wyjściowego (5,16 vs 1,54; $p < 0,0001$),
- istotnym statystycznie zwiększeniem częstości pełnych, swobodnych wypróżnień (CSBM)/ tydzień względem stanu wyjściowego (2,76 vs 0,71; $p < 0,0001$),

- istotnym statystycznie zwiększeniem częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku/ tydzień względem stanu wyjściowego (3,85 vs 1,17; $p=0,0005$),
- istotnym statystycznie zwiększeniem częstości swobodnych wypróżnień / tydzień w pierwszym tygodniu leczenia względem stanu wyjściowego (5,70 vs 1,73; $p<0,0001$),
- istotnie statystycznie krótszym czasem (mediana) do wystąpienia pierwszego spontanicznego wypróżnienia (4,7 vs 26,6 godzin; $p<0,0001$) oraz do pierwszego pełnego, spontanicznego wypróżnienia (24,0 vs 218,5 godzin; $p<0,0001$) po podaniu inicjującej dawki leków,
- istotną statystycznie poprawą w zakresie nasilenia objawów związanych ze stolcem w domenie „stool domain” kwestionariusza PAC-SYM ($p=0,045$) oraz domenie określającej stopień satysfakcji w kwestionariuszu oceny jakości życia PAC-QOL ($p=0,015$) [1]-[5].

W przedłużonej, 12-tygodniowej fazie ww. badania (COMPOSE-5) obserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia i zmniejszenie objawów związanych z zaparciem, we wszystkich domenach kwestionariusza PAC-QOL oraz PAC-SYM [1]-[5].

Naldemedyna oceniana w badaniach COMPOSE była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów z zaparciami indukowanymi opioidami, stosowanymi z powodu bólu pochodzenia nienowotworowego, jak i przez chorych onkologicznych. Do działań/ zdarzeń niepożądanych, które występowały u $\geq 2\%$ pacjentów otrzymujących naldemedynę i z częstością większą niż w grupie kontrolnej w badaniach COMPOSE-1 oraz COMPOSE-2, należały: ból brzucha (8% vs 2%), biegunka (7% vs 2%), nudności (4% vs 2%) oraz zapalenie żołądka i jelit (2% vs 1%). Podobny profil bezpieczeństwa po 12 tygodniach leczenia obserwowano w badaniu COMPOSE-3 (ból brzucha: 11% vs 5%; biegunka: 7% vs 3%; nudności: 6% vs 5%; wymioty: 3% vs 2% oraz zapalenie żołądka i jelit (3% vs 1%). Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo w 52. tygodniu trwania badania COMPOSE-3 był spójny z wynikami dla 12 tygodni leczenia. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie wynikające z zespołu odstawienia opioidu raportowano sporadycznie, tj. u 1% chorych, zarówno w grupie badanej i kontrolnej w badaniach COMPOSE-1 i COMPOSE-2 oraz u 3% i 1% pacjentów, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w czasie 52 tygodni trwania badania COMPOSE-3. U 2 chorych wystąpiły objawy nadwrażliwości (skurcz oskrzeli, wysypka skórna) po podaniu pojedynczej dawki naldemedyny. Z kolei, do najczęściej obserwowanych działań/ zdarzeń niepożądanych ($\geq 10\%$) w jednoramiennych badaniach COMPOSE-6 i COMPOSE-7 należały: zapalenie nosogardła, biegunka, nudności, ból brzucha, wymioty i senność [22], [103].

U pacjentów z chorobą nowotworową biorących udział w badaniu klinicznym COMPOSE-4, częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie 2 tygodni leczenia wynosiła 44,3% vs 26,0%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Biegunka była jedynym działaniem niepożądanym, które obserwowano u $\geq 5\%$ pacjentów, a profil bezpieczeństwa naldemedyny w 12-tygodniowej fazie przedłużonej (COMPOSE-5) był podobny do tego obserwowanego w podwójnie zamaskowanej fazie

badania [1]-[5]. Jednocześnie, biegunka wynika z mechanizmu działania naldemedyny, dzięki któremu lek ten wykazuje efekt terapeutyczny we wnioskowanym wskazaniu.

Co istotne, w badaniu COMPOSE-4 udokumentowano, że stosowanie naldemedyny nie wywołuje objawów zespołu odstawienia opioidów ocenianych w skali COWS oraz nie ma istotnego wpływu na analgetyczny efekt opioidowych leków przeciwbólowych [1]-[5].

Poza placebo stosowanym wraz ze standardową opieką obejmującą podawanie środków przeczyszczających bez jednoczesnego stosowania antagonisty receptora opioidowego, drugim odpowiednim komparatorem do porównania z naldemedyną w leczeniu zapań indukowanych opioidami w warunkach polskiej praktyki klinicznej wybrano nalokson. Nalokson będący klasycznym antagonistą receptorów opioidowych podany parenteralnie odwraca wszystkie efekty działania leków opioidowych, natomiast w formie doustnej ogranicza swoje działanie do przewodu pokarmowego. W Polsce, nalokson w postaci produktu złożonego z oksykodonom jest jedynym preparatem refundowanym ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe [91].

Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych, bezpośrednio porównujących efekty kliniczne naldemedyny względem naloksonu, stosowanych jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi w leczeniu zapań indukowanych opioidami, zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (opiooid + placebo). W ramach porównania pośredniego uwzględniono tylko 1 badanie RCT, w którym oceniano efekty stosowania naloksonu w postaci produktu złożonego z oksykodonom względem samego oksykodonu podawanego w populacji pacjentów z chorobą nowotworową [8]. Ze względu na brak wspólnych (tak samo definiowanych) punktów końcowych w referencyjnych badaniach, niemożliwe było porównanie obu antagonistów receptora opioidowego z zakresu skuteczności klinicznej. Mimo ograniczeń opisanych już w rozdz. 6.1., przeprowadzono pośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa obu interwencji, którego wyniki wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między naldemedyną a naloksonem w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, bólu brzucha, nudności, wymiotów oraz ryzyka wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych, jak i ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn, w okresie obserwacji wynoszącym 2-4 tygodnie.

Uwzględniając opisane ograniczenia, wyniki niniejszego porównania należy interpretować z ostrożnością.

Randomizowane badanie kliniczne będące podstawą wnioskowania o efektywności naldemedyny w leczeniu zapań indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową tj. [1]-[5] cechowało się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Niskie/ niejasne ryzyko błędu

systematycznego określono w badaniu RCT fazy IIB [6]-[7] oraz badaniu RCT uwzględnionym w porównaniu pośrednim naldemedyny z naloksonem [8]. Jakość metodologiczna opisanych przeglądów systematycznych została określona jako niska/ krytycznie niska, za wyjątkiem opracowania [15], którego jakość oceniono jako wysoką według skali AMSTAR2.

Ze względu na brak pełnotekstowych publikacji jednoramiennych badań obserwacyjnych [9],[10], ocena poziomu ich wiarygodności według kryteriów NICE nie była możliwa do przeprowadzenia. Badanie kohortowe [11] cechowało się wysokim poziomem wiarygodności ocenianym w skali NOS.

Dawka naldemedyny stosowana w badaniu COMPOSE-4 [1]-[5] wynosząca 0,2 mg/dobę, był zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego Rizmoic®. Również w badaniu fazy IIB [6]-[7], w jednej z grup podawano naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę, co umożliwiło dalsze przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań. **Zatem, reprezentatywność interwencji w uwzględnionych badaniach RCT należy ocenić wysoko.**

Reprezentatywność interwencji w badaniu [8] jest trudna do określenia ze względu na brak danych dotyczących zastosowanej dawki naloksonu; w referencyjnej publikacji opisano tylko dawki oksykodonu, które nie przekraczały 120 mg/dobę. Według danych z publikacji [104] maksymalna zalecana dawka dobową oksykodonu z naloksonem wynosi 80 mg/40 mg, jakkolwiek podkreślono także, że w badaniach klinicznych z powodzeniem stosowano także większe dawki dobowe leku tj. do 120 mg/60 mg.

Biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do randomizowanych badań [1]-[5], [6]-[7], a więc ocenę efektów klinicznych naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u chorych onkologicznych, którzy stosowali wcześniej środki przeczyszczające, **reprezentatywność populacji pacjentów również należy określić jako wysoką.**

Co prawda, w badaniach klinicznych [1]-[5], [6]-[7] udział brali prawie wyłącznie pacjenci narodowości japońskiej i koreańskiej, niemniej wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej na podstawie badań klinicznych dotyczących naldemedyny nie wykazały klinicznie znaczącego wpływu rasy na właściwości farmakokinetyczne, a tym samym działanie kliniczne naldemedyny [25].

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia zaparć indukowanych opioidami w praktyce, w odniesieniu do wyników obserwowanych w badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze względu na reprezentatywność zarówno populacji chorych, jak i zastosowanej interwencji.

W odnalezionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze

udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: częstość swobodnych wypróżnień (SBM), wskaźnik odpowiedzi na leczenie oparty o zmiany częstości SBM, a także wpływ zastosowanego leczenia na nasienie objawów związanych z zaparciami oraz jakość życia pacjentów. W kontekście bezpieczeństwa terapii, oprócz ryzyka wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych, badano także wpływ naldemedyny na wystąpienie objawów zespołu odstawienia opioidów, a także zmiany nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową, co umożliwiło ocenę stopnia oddziaływania naldemedyny na receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym.

Podsumowując, wyniki randomizowanych badań o najwyższym poziomie wiarygodności, jak i wnioski z uwzględnionych przeglądów systematycznych z meta-analizą wskazują na wysoką skuteczność kliniczną naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę w leczeniu zaparć indukowanych stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, co udokumentowano istotnie statystycznie i klinicznie większym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie odzwierciedlającym zwiększenie częstości swobodnych wypróżnień, zmniejszeniem nasilenia objawów związanych z zaparciem, jak i istotną poprawą jakości życia pacjentów w porównaniu do stosowania placebo w grupie kontrolnej. Mimo, że leczenie naldemedyną wiązało się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, głównie wystąpienia biegunki, aktywne leczenie było ogólnie dobrze tolerowane, a obserwowane działania/ niepożądane cechowały się najczęściej łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

Co istotne, nasilenie bólu związanego z chorobą nowotworową oceniane za pomocą numerycznej skali NRS, jak i średnia dobowa dawka opioidowych leków przeciwbólowych pozostawały stałe we wszystkich grupach w obu badaniach RCT, co wskazuje na brak wpływu zastosowanego leczenia na efekt przeciwbólowy stosowanych jednocześnie opioidów. Na brak oddziaływania naldemedyny na ośrodkowe receptory opioidowe wskazują także wyniki punktowej oceny nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów, które wykazywały niskie wartości, porównywalne do placebo w czasie całego okresu leczenia.

Uwzględniając istotne korzyści kliniczne wynikające ze stosowania naldemedyny we wnioskowanej populacji pacjentów, dobrą tolerancję leku i jego wpływ na poprawę jakości życia pacjentów onkologicznych, a także ze względu na praktykę kliniczną leczenia zaparć indukowanych opioidami ograniczoną do stosowania mało skutecznych, standardowych środków przeczyszczających, braku dostępu do refundowanych leków z grupy obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego (PAMORA) i możliwość zastosowania tylko naloksonu w postaci produktu złożonego z oksykodonem, zwiększenie dostępu do skutecznego i bezpiecznego leczenia zaparć indukowanych opioidami, dzięki współfinansowaniu naldemedyny ze środków publicznych wydaje się priorytetowe, szczególnie w kontekście wzrostu częstości zachorowań na nowotwory i związanego z tym zwiększenia konsumpcji opioidowych leków przeciwbólowych.

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne naldemedyny oraz naloksonu podawanych jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi,
- w wyniku wyszukiwania badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego zidentyfikowano tylko 1 badanie RCT fazy II spełniające kryteria włączenia, w którym oceniano efekty stosowania naloksonu w postaci preparatu złożonego z oksykodonom.

Ograniczenia badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej

- badania [1]-[5], [6]-[7] stanowiące podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej naldemedyny we wnioskowanej populacji przeprowadzone zostały w populacji pacjentów pochodzenia japońskiego i koreańskiego (brak zróżnicowania etnicznego pacjentów),
- w ww. badaniach uwzględniono pacjentów z określonymi rodzajami nowotworu tj. głównie rakiem płuca lub rakiem piersi,
- relatywnie krótki okres leczenia (wynoszący 2 tygodnie),
- brak danych w dostępnych publikacjach odnośnie rodzaju stosowanego opioidu,
- brak oceny częstości swobodnych wypróżnień w czasie 12 tygodni stosowania naldemedyny w otwartej fazie przedłużonej badania RCT,
- brak oceny jakości życia pacjentów w badaniu fazy IIb [6]-[7],
- relatywnie mała liczebność poszczególnych grup pacjentów w badaniu [6]-[7].

Ograniczenia porównania pośredniego

- różny okres leczenia w badaniach (2 tygodnie vs 4 tygodnie),
- różne punkty końcowe z zakresu oceny skuteczności leczenia, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego,
- różne rodzaje opioidowego leku przeciwbólowego stosowanego wraz z porównywanymi antagonistami receptora opioidowego oraz z placebo w ramach grupy kontrolnej; w badaniach [1]-[5], [6]-[7] średnią dobową dawkę opioidów (oksykodonu, morfiny lub fentanylu) zapisano jako równoważnik morfiny podawanej doustnie (p.o), natomiast w badaniu [8] stosowano oksykodon.

Ograniczenia w badaniach o niższej wiarygodności i opracowaniach wtórnych włączonych do analizy klinicznej:

- brak pełnotekstowych publikacji dla jednoramiennych badań obserwacyjnych [9], [10],
- punkty końcowe poddane ocenie w badaniu kohortowym [11] nie były w pełni adekwatne, ponieważ dotyczyły wpływu naldemedyny na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów wywołanych przez opioidowe leki przeciwbólowe,
- jednoośrodkowy charakter badania [11],
- krótki, 7-dniowy okres leczenia/ obserwacji w badaniu [9],
- mała liczba pacjentów włączonych do badania [10],
- brak pełnotekstowych publikacji dla opracowań wtórnych [14], [21], [24],
- w przeglądach systematycznych z meta-analizą [12], [13], [14] dotyczących oceny efektów stosowania naldemedyny uwzględniono populację pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami wymagającymi stosowania opioidów,
- na 7 zidentyfikowanych i włączonych do niniejszej analizy przeglądów systematycznych z meta-analizą lub meta-analizą sieciową dotyczących zastosowania antagonistów receptora opioidowego, w tym naldemedyny, tylko 2 obejmowały wyłącznie populację pacjentów z chorobą nowotworową [15], [16], a 5 - populację pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami, ocenianą łącznie [17], [18], [19], [20], [21],
- w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową [102] przeprowadzono porównanie pośrednie naldemedyny względem oksykodonu/naloksonu o przedłużonym uwalnianiu tylko dla 2 wspólnych punktów końcowych tj. przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą we ich włączeniu do analizy.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I. Wyniki randomizowanych badań klinicznych, jak i przeprowadzonej meta-analizy wskazały na istotną statystycznie i klinicznie przewagę naldemedyny stosowanej w dawce 0,2 mg/dobę względem placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową, w zakresie: większego odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień (SBM), zwiększenia częstości pełnych SBM, zwiększenia częstości SBM bez wysiłku/ tydzień, krótszego czasu do pierwszego SBM, jak i do pierwszego pełnego SBM po podaniu inicjującej dawki preparatów, redukcji nasilenia objawów związanych ze stolcem ocenianych w kwestionariuszu PAC-SYM, a także zmniejszenia stopnia niezadowolenia pacjentów z efektów leczenia według kwestionariusza PAC-QOL w czasie 2 tygodni leczenia/ obserwacji [1]-[5], [6]-[7].
- II. W otwartej, przedłużonej fazie badania RCT [1]-[5], w czasie 12 tygodni stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę potwierdzono niskie ryzyko wystąpienia objawów zespołu odstawienia opioidów, a także istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia wszystkich objawów zaparć oraz poprawę jakości życia względem stanu wyjściowego.
- III. Leczenie naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę było ogólne dobrze tolerowane przez pacjentów onkologicznych, mimo zwiększonej częstości występowania działań/ zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, głównie biegunki, indukowanej mechanizmem działania naldemedyny. Jednocześnie, większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.
- IV. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty stosowania naldemedyny oraz naloksonu (wraz z jednoczesnym podawaniem opioidowych leków przeciwbólowych) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami. Mimo zidentyfikowanych ograniczeń zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (opiooid + placebo) ([1]-[5], [6]-[7] vs [8]).
- V. Porównanie pośrednie z zakresu skuteczności klinicznej naldemedyny względem naloksonu podawanych jednocześnie z opioidowym lekiem przeciwbólowym okazało się niemożliwe do wykonania ze względu na brak wspólnych punktów końcowych w referencyjnych badaniach.
- VI. Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie profilu bezpieczeństwa naldemedyny i naloksonu, stosowanych jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między obydwoma antagonistami receptora opioidowego.
- VII. Na podstawie wyników jednoramiennych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w oparciu o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, można wnioskować, że naldemedyna cechuje się wysoką skutecznością kliniczną i dobrą tolerancją u pacjentów przebywających na oddziałach onkologicznych oraz opieki paliatywnej [9], [10]. Ponadto, wyniki badania kohortowego [11] sugerują, że stosowanie naldemedyny wraz z opioidami, poza przeciwdziałaniem zaparciom może wykazywać dodatkowy

efekt kliniczny w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów w czasie leczenia przeciwbólowego za pomocą morfiny lub oksykodonu.

VIII. Na podstawie danych z publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa naldemedyny, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych i przewidywalnych działań niepożądanych tj. głównie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego.

IX. Wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizami oraz analiz zbiorczych potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych stosowaniem opioidów, zarówno w populacji pacjentów onkologicznych, jak i u chorych z bólem nienowotworowym.

X. Podsumowując, wyniki bieżącej analizy klinicznej wskazują, że stosowanie naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową, u których standardowe środki przeczyszczające nie były wystarczająco skuteczne, odpowiada na obecnie niezaspokojone potrzeby w zakresie skutecznego oraz dobrze tolerowanego leczenia, które nie tylko zwiększy częstość swobodnych wypróżnień i zredukuje nasilenie objawów związanych z zaparciami, ale i wpłynie na poprawę jakości życia chorych, a dzięki brakowi oddziaływania na ośrodkowe receptory opioidowe, zapewni utrzymanie się odpowiedniego efektu przeciwbólowego mediowanego opioidami.

13. BIBLIOGRAFIA

A. Badania RCT

Naldemedyna vs placebo (+ opioidowe leki przeciwbólowe w obu grupach)

- [1] Katakami N, Harada T, Murata T, i wsp. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;35(34):3859-3866 (protokół: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.2017.73.0853/suppl_file/protocol_2017.730853.pdf).
- [2] Harada T, Katakami N, Murata T, i wsp. Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation (OIC) in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 Supplement 15.
- [3] Murata T, Katakami N, Harada T, i wsp. Treatment of opioid-induced constipation with naldemedine in patients with cancer: Onset of action in a randomized phase 3 trial. *Annals of Oncology* 2016; 27 Supplement 6.
- [4] Katakami N, Harada T, Murata T, i wsp. Randomized phase 3 and extension studies: Efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29: 1461–1467.
- [5] Ishiki H, Satomi E, Tada Y, i wsp. Clinical factors associated with satisfaction of cancer patients for the treatment of opioid-induced constipation: A post hoc analysis utilizing outcomes of naldemedine phase III study. *Annals of Oncology* 2018; 29 Supplement 9.
- [6] Katakami N, Oda K, Tauchi K, i wsp. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 10;35(17):1921-1928 (protokół: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.2016.70.8453/suppl_file/protocol_2016.708453.pdf).
- [7] Boku N, Katakami N, Fujita S, i wsp. A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation (OIC) in patients with cancer pain. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33:15 SUPPL. 1.

Nalokson vs placebo (+ opioidowe leki przeciwbólowe w obu grupach)

- [8] Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, i wsp. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med.* 2012 Jan;26(1):50-60.

B. Badania o niższej wiarygodności

- [9] Shimizu M, Kessoku T, Ishiki H, i wsp. Naldemedine for opioid-induced constipation in patients receiving palliative care: A real-world registry study (Phase-R OIC Study). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 11582).
- [10] Takagi Y, Osawa G, Kato Y, i wsp. Profile and management of adverse events during treatment by naldemedine, a novel peripherally-acting mu-opioid receptor antagonist (PAMORA), for cancer patients with opioid-induced constipation (OIC). *Palliative Medicine* 2018; 32:1 Supplement 1 (133-).
- [11] Sato J, Tanaka R, Ishikawa H, i wsp. A preliminary study of the effect of naldemedine tosylate on opioid-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2019 Jun 11. doi: 10.1007/s00520-019-04884-0.

C. Opracowania (badania) wtórne

- [12] Song X, Wang D, Qu X, i wsp. A meta-analysis of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Feb;12(2):121-128.
- [13] Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A, i wsp. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019 Mar;28(1):41-46.
- [14] Beale R, Conway P, Cai B, i wsp. Indirect treatment comparisons and network meta-analyses of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation. *Value in Health* 2019; 22 Supplement 2 (S178-).
- [15] Candy B, Jones L, Vickerstaff V, i wsp. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 5;6:CD006332.
- [16] Garcia JM, Shamliyan TA. Management of Opioid-Induced Constipation in Patients with Malignancy. *Am J Med.* 2018 Sep;131(9):1041-1051.e3.
- [17] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed Treatment Comparison Network

- Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Feb;55(2):468-479.e1.
- [18] Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2018 May 5. pii: gutjnl-2018-316001.
- [19] Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, i wsp. Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;34(5):818-829.
- [20] Nee J, Zakari M, Sugarman MA, i wsp. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Oct;16(10):1569-1584.e2.
- [21] Saleem R, Syed T, Nusrat S, i wsp. Effectiveness of various treatment agents for opioid-induced constipation: A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112 Supplement 1 (S229-).
- [22] Blair HA. Naldemedine: A Review in Opioid-Induced Constipation. *Drugs.* 2019 Jul;79(11):1241-1247.
- [23] Osaka I, Ishiki H, Yokota T, i wsp. Safety and efficacy of naldemedine in cancer patients with opioid-induced constipation: a pooled, subgroup analysis of two randomised controlled studies. *ESMO Open* 2019;4:e000527.
- [24] Satomi E, Ishiki H, Yokota T, i wsp. Efficacy and tolerability of naldemedine in patient with cancer and opioid-induced constipation: A pooled subgroup analysis of 2 randomized placebo-controlled studies. *Annals of Oncology* 2018; 29 Supplement 8 (viii612-).

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [25] Charakterystyka produktu leczniczego Rizmoic®.
- [26] Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Rizmoic®.
- [27] Risk Management Plan Rizmoic®; https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rizmoic-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, listopad 2019.

FDA

- [28] SYMPROIC® (naldemedine) tablets. Revised: 03/2017 (label).

Inne publikacje

- [29] Fukumura K, Yamada T, Yokota T, Kawasaki A. The Influence of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Naldemedine. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019 Apr 12. doi: 10.1002/cpdd.690. [Epub ahead of print].
- [30] Raffa RB, Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr. Treating opioid-induced constipation in patients taking other medications: Avoiding CYP450 drug interactions. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Jun;44(3):361-371.

E. Badania nieopublikowane

- [31] Multicenter Prospective Trial of Efficacy of Naldemedine for Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Pancreatic Cancer; <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030218>, listopad 2019.
- [32] Prospective Trial of Efficacy of Naldemedine for Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Quality of Life survey; <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030219>, listopad 2019.
- [33] Superiority comparative test of conventional treatment vs naldemedine for prevention of opioid-induced constipation in cancer patients: Investigator initiated, single center, 2 arm, open label, randomized controlled trials; <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031891>, listopad 2019.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [34] Hu K, Bridgeman MB. Naldemedine (Symproic) for the Treatment Of Opioid-Induced Constipation. *P T.* 2018 Oct;43(10):601-627.
- [35] Markham A. Naldemedine: first global approval. *Drugs.* 2017;77:923–927.
- [36] Brower V. Naldemedine effective in treating opioid-induced constipation. *The Lancet. Oncology* 2017; 18:6 (e306-).
- [37] Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Investigational opioid antagonists for treating opioid-induced bowel dysfunction. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2018; 27:3 (235-242).
- [38] Lang-Illievich K, Bornemann-Cimenti H. Opioid-induced constipation: a narrative review of therapeutic options in clinical management. *Korean J Pain.* 2019 Apr 1;32(2):69-78.
- [39] Stern EK, Brenner DM. Spotlight on naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in adult patients with

- chronic noncancer pain: design, development, and place in therapy. *J Pain Res.* 2018 Jan 15;11:195-199.
- [40] Viscusi ER. Clinical Overview and Considerations for the Management of Opioid-induced Constipation in Patients With Chronic Noncancer Pain. *Clin J Pain.* 2019 Feb;35(2):174-188.
- [41] Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Oct;108(10):1566-74; quiz 1575.
- [42] Hale M, Wild J, Reddy J, i wsp. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;2(8):555-564.
- [43] Hale ME, Wild J, Reddy J, i wsp.. Efficacy and safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in subjects with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy: Results from two phase 3 clinical trials. *Gastroenterology* 2016;1):S121-S122.
- [44] Webster LR, Yamada T, Arjona Ferreira JC. A phase 2b, randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Med.* 2017; 2017 Dec 1;18(12):2350-2360.
- [45] Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, i wsp. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain.* 2018 May;159(5):987-994.
- [46] Wild J, Yamada T, Arjona Ferreira JC, Hale M. Onset of action of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: results from 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Pain.* 2019 Jul 2. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001629. [Epub ahead of print].
- [47] Krauter E, Hale ME, Wild JE, i wsp. Safety and efficacy of naldemedine in treatment of opioid-induced constipation in chronic noncancer subjects determined to be laxative inadequate responders: An exploratory analysis from two phase iii, randomized, double-blind, placebo- controlled clinical studies. *Pain Medicine (United States)*_1 2019; 20:3 (658-).
- [48] Saito Y, Yokota T, Arai M, i wsp. Naldemedine in Japanese patients with opioid-induced constipation and chronic noncancer pain: open-label Phase III studies. *J Pain Res.* 2018 Dec 24;12:127-138.
- [49] Tack J, Hale ME, Yamada T, Wild J. Safety and efficacy of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in chronic non-cancer pain in subjects with or without inadequate response to laxatives. *United European Gastroenterology Journal* 2018; 6:8 Supplement (A700-).
- [50] Wild J, Webster L, Yamada T, Hale M. Safety and efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy: A subgroup analysis of patients ≥ 65 years of age. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2018; 24:10 A (S75-).
- [51] Wild J, Yamada T, Ferreira JCA, Hale M. Effect of naldemedine on frequency of spontaneous bowel movements and associated symptoms. *Postgraduate Medicine* 2018; 130 Supplement 1 (25-).
- [52] Webster LR, Magazine HI, Yamada T. Safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in subjects with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy: Results of three global phase 3 clinical trials. *Postgraduate Medicine* 2018; 130 Supplement 1 (56-57).
- [53] Tack J, Camilleri M, Cai B, i wsp. Subject global satisfaction score to assess overall effect of naldemedine compared with placebo on constipation and abdominal symptoms in subjects with chronic non-cancer pain and opioid induced constipation. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5:5 Supplement 1 (A559-).
- [54] Tack J, Camilleri M, Cai B, i wsp. Patient-reported outcomes with naldemedine long-term treatment of opioid-induced constipation (OIC) in subjects with chronic non-cancer pain. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5:5 Supplement 1 (A121-).
- [55] Camilleri M, Tack J, Cai B, i wsp. Naldemedine treatment of opioid-induced constipation improved patient-reported outcomes in subjects with chronic noncancer pain. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2017; 23 3-A SUPPL. (S80-).
- [56] Wild JE, Hale M, Yamada T, Ferreira JCA. Effect of naldemedine on frequency of spontaneous bowel movements and associated symptoms. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112 Supplement 1 (S253-S254).

- [57] Migoya E, Fukumura K, Yamada T, Arjona Ferreira J. Effect of naldemedine, a peripherally acting m-opioid receptor antagonist on QT interval. *Journal of Pain* 2016; 17:4 SUPPL. 1 (S81-)
- [58] Yagi Y, Kosugi K, Tanimoto T. i wsp. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 1;36(10):1049-1050.
- [59] Chedid V, Camilleri M. Assessing the efficacy of peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORAs) in the treatment of opioid-induced constipation. *Gut.* 2019 Jun;68(6):1133-1134.
- [60] Inagaki M, Kume M, Tamura Y, i wsp. Discovery of naldemedine: A potent and orally available opioid receptor antagonist for treatment of opioid-induced adverse effects. *Bioorg Med Chem Lett.* 2019 Jan 1;29(1):73-77.
- [61] Kubota R, Fukumura K, Wajima T, i wsp. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships of Naldemedine. *Pharm Res.* 2018 Oct 2;35(11):225.
- [62] Watari R, Matsuda A, Ohnishi S, Hasegawa H. Minimal contribution of P-gp on the low brain distribution of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2019; 34:2 (126-133).
- [63] Lee KH, Kim TW, Kang JH, i wsp. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone/naloxone versus controlled-release oxycodone in Korean patients with cancer-related pain: a randomized controlled trial. *Chin J Cancer.* 2017 Sep 11;36(1):74.
- [64] Koopmans G, Simpson K, De Andrés J, i wsp. Fixed ratio (2:1) prolonged-release oxycodone/naloxone combination improves bowel function in patients with moderate-to-severe pain and opioid-induced constipation refractory to at least two classes of laxatives. *Curr Med Res Opin.* 2014 Nov;30(11):2389-96.
- [65] Dupoirion D, Stachowiak A, Loewenstein O, i wsp. A phase III randomized controlled study on the efficacy and improved bowel function of prolonged-release (PR) oxycodone-naloxone (up to 160/80 mg daily) vs oxycodone PR. *Eur J Pain.* 2017 Oct;21(9):1528-1537.
- [66] Dupoirion D, Stachowiak A, Loewenstein O, i wsp. Long-term efficacy and safety of oxycodone-naloxone prolonged-release formulation (up to 180/90 mg daily) - results of the open-label extension phase of a phase III multicenter, multiple-dose, randomized, controlled study. *Eur J Pain.* 2017 Oct;21(9):1485-1494.
- [67] Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Jan;23(1):48-53.
- [68] Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, i wsp. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain.* 2009 Jan;13(1):56-64.
- [69] Koopmans-Klein G, Van Op den Bosch J, van Megen Y, i wsp. Prolonged release oxycodone and naloxone treatment counteracts opioid-induced constipation in patients with severe pain compared to previous analgesic treatment. *Curr Med Res Opin.* 2017 Dec;33(12):2217-2227.
- [70] Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, i wsp. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer.* 2015 Mar;23(3):823-30.
- [71] Poulsen JL, Brock C, Grønlund D, i wsp. Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone Improves Anal Sphincter Relaxation Compared to Oxycodone Plus Macrogol 3350. *Dig Dis Sci.* 2017 Nov;62(11):3156-3166.
- [72] Sanders M, Jones S, Löwenstein O, i wsp. New Formulation of Sustained Release Naloxone Can Reverse Opioid Induced Constipation Without Compromising the Desired Opioid Effects. *Pain Med.* 2015 Aug;16(8):1540-50.
- [73] Poelaert J, Koopmans-Klein G, Diah A, i wsp. Treatment with prolonged-release oxycodone/naloxone improves pain relief and opioid-induced constipation compared with prolonged-release oxycodone in patients with chronic severe pain and laxative-refractory constipation. *Clin Ther.* 2015 Apr 1;37(4):784-92.
- [74] Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, i wsp. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2008 Dec;24(12):3503-12.
- [75] Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, i wsp. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain.* 2008 Dec;9(12):1144-54.
- [76] Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, i wsp. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel

- function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Mar;10(4):531-43.
- [77] Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ.* 2009;12(4):371-83.
- [78] Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, i wsp. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract.* 2008 Aug;62(8):1159-67.
- [79] Nee J, Zakari M, Sugarman M, i wsp. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2018 154:6 Supplement 1 (S-755-S-756).
- [80] Candy B, Jones L, Larkin P, Stone P. The role of mu-opioid antagonists in the relief of opioid induced bowel dysfunction in cancer and palliative care patients: A cochrane systematic review. *Palliative Medicine* 2018;32:1 Suppl. 1 (133-).
- [81] Nelson AD, Camilleri M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016 Mar; 7(2): 121–134.
- [82] Pannemans J, Vanuysel T, Tack J. New developments in the treatment of opioid-induced gastrointestinal symptoms. *United European Gastroenterol J.* 2018 Oct; 6(8): 1126–1135.
- [83] McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, i wsp. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *Journal of Pain*, 2003, 4(5), 231-256.
- [84] McNicol E, Boyce DB, Schumann R, Carr D. Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 2008, 9(6), 634-659.
- [85] Samokhvalov AV, Rehm J. Triple-blind randomized placebo-controlled clinical trial of oral naloxone for opioid-induced constipation in patients with opioid use disorder receiving methadone maintenance treatment. *European Psychiatry* 2018 48 Supplement 1 (S318-).
- [86] Prichard D, Norton C, Bharucha AE. Management of opioid-induced constipation. *Br J Nurs.* 2016 May 26-Jun 8;25(10):S4-5, S8-11.
- [87] Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 1996 Apr;10(2):135-44.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [88] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl (listopad 2019).
- [89] Wytyczne Cochrane Collaboration; *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.; www.cochrane.org.
- [90] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [91] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [92] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [93] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- [94] Biondi-Zoccai G, ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.
- [95] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [96] Woroń J, Dobrogowski J, Wodliczek J. Wybór opioidów i ich dawkowanie w leczeniu bólu. *Medycyna po Dyplomie* 2011; 20(4): 77-82.
- [97] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

-
- [98] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [99] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [100] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [101] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [102] Naldemedine in the Treatment of Opioid-Induced Constipation Systematic Literature Review, Network Meta-Analyses and Indirect Treatment Comparisons. March 2018. Costello Medical.
- [103] Markham A. Naldemedine: First Global Approval. *Drugs* 2017; 77: 923–927.
- [104] Leppert W. Skuteczność i tolerancja oksykodonu//naloksonu w leczeniu chorych z bólem przewlekłym i zaburzeniami jelitowymi w świetle wyników badań klinicznych. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2014; 8, 1: 49–58.
- [105] Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, i wsp. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterology Journal* 2019; 7(1): 7–20.

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania RCT, jak i badania o niższej wiarygodności, opracowania wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii) dotyczących stosowania naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.....	35
Tabela 2. Opis metodyki badania RCT o akronimie COMPOSE-4 [1]-[5].....	38
Tabela 3. Opis metodyki badania RCT [6]-[7].....	40
Tabela 4. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.	41
Tabela 5. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie; n (%) [1].....	42
Tabela 6. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [1].	42
Tabela 7. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości pełnych, swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [1].....	43
Tabela 8. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) bez wysiłku na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [1].	43
Tabela 9. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [6].	45
Tabela 10. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie; n (%) [6].....	46
Tabela 11. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości pełnych, swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [6].....	46
Tabela 12. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiana częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku (SBM) na tydzień względem wartości wyjściowych; średnia [6].	47
Tabela 13. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; poprawa/ pogorszenie występowania zaparć względem wartości wyjściowych; n (%) [6].....	48
Tabela 14. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie; n (%) [1], [6] – meta-analiza.....	48
Tabela 15. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiany częstości swobodnych wypróżnień/ tydzień; średnia [1], [6] – zestawienie danych.....	49
Tabela 16. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie; średnia różnica \pm SE [95% CI] – agregacja danych [23].....	50
Tabela 17. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; odpowiedź na leczenie w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów; średnia różnica (95% CI) – agregacja danych [23].....	50
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1].	52
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; n (%) [1].	52
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1].	53
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych; n (%) [1].	53

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zgon z jakichkolwiek przyczyn; n (%) [1].	54
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów; n (%) [1].	55
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów; n (%) [1].	56
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa naldemedyny w różnych dawkach względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [6].	58
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa naldemedyny w różnych dawkach względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; występowanie biegunki; n (%) [6].	59
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [6].	60
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania; n (%) [6].	60
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup; n (%) [6].	61
Tabela 30. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiany nasilenia objawów zespołu odstawiennego w punktowej skali COWS; średnia \pm SD [6].	62
Tabela 31. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiany nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową w punktowej skali NRS; średnia \pm SD [6].	62
Tabela 32. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zmiany dawkowania opioidowych leków przeciwbólowych, stosowanych regularnie lub doraźnie w czasie badania; średnia \pm SD ([mg]/dobę) [6].	63
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1], [6] – meta-analiza.	64
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; n (%) [1], [6] – meta-analiza.	64
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; ciężkie (<i>serious</i>) działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1], [6] – meta-analiza.	65
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych; n (%) [1], [6] – meta-analiza.	65
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zgon z jakichkolwiek przyczyn; n (%) [1], [6] – meta-analiza.	65
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; działania/ zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym; n (%) [1], [6] – meta-analiza.	66
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem placebo, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; zapalenie nosogardła; n (%) [1], [6] – meta-analiza.	66
Tabela 40. Zestawienie najważniejszych wyników oceny skuteczności klinicznej naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zapań indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.	68
Tabela 41. Zestawienie najważniejszych wyników oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zapań indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.	69
Tabela 42. Zestawienie charakterystyki badań RCT dotyczących zastosowania naloksonu w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym (oksykodonem) u pacjentów z chorobą nowotworową i zapaćmi indukowanymi opioidami [8], [63], [65], [87].	72
Tabela 43. Zestawienie charakterystyk badań RCT potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego [1]-[5], [6]-[7] oraz [8].	74

Tabela 44. Średnie dobowe dawki opioidowych leków przeciwbólowych zastosowane w badaniach RCT [1]-[5], [6]-[7] oraz [8]; średnia (SD) [mg].	75
Tabela 45. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem naloksonu, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – działania/ zdarzenia niepożądane; n (%).	76
Tabela 46. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem naloksonu, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – działania/zdarzenia niepożądane o charakterze żołądkowo-jelitowym; n (%).	77
Tabela 47. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem naloksonu, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych; n (%).	78
Tabela 48. Profil bezpieczeństwa naldemedyny względem naloksonu, stosowanych wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi; porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – zgon z jakichkolwiek przyczyn; n (%).	78
Tabela 49. Zestawienie najważniejszych wyników oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w pośrednim porównaniu z naloksonem w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.	79
Tabela 50. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.	113
Tabela 51. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi (data ostatniego wyszukiwania: 10.11.2019 roku).	114
Tabela 52. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami (data ostatniego wyszukiwania: 10.11.2019 roku).	116
Tabela 53. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	122
Tabela 54. Charakterystyka kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.	124
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania COMPOSE-4/ COMPOSE-5 (Katakami i wsp., 2017) [1]-[5].	128
Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Katakami i wsp., 2017 [6]-[7].	128
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ahmedzai i wsp., 2012 [8].	129
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Shimizu i wsp., 2019 [9].	129
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Takagi i wsp., 2018 [10].	130
Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sato i wsp., 2019 [11].	130
Tabela 61. Charakterystyka, najważniejsze wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.	131
Tabela 62. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz analiz zbiorczych dotyczących stosowania naldemedyny i/lub innych antagonistów receptora opioidowego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.	136
Tabela 63. Charakterystyka nieopublikowanych (trwających) badań klinicznych dotyczących zastosowania naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.	150
Tabela 64. Działania niepożądane, które raportowano w czasie stosowania naldemedyny u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami [26].	152
Tabela 65. Działania niepożądane, które raportowano w czasie stosowania naldemedyny u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami [26].	153

Tabela 66. Podsumowanie informacji o ryzykach [27].	156
Tabela 67. Opracowania (badania) wtórne z zakresu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny.	158
Tabela 68. Badania pierwotne z zakresu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny.	158
Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [1]-[5] i [6]-[7].	171
Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania [8].	171
Tabela 71. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badanie Sato i wsp., 2019 [11].	173
Tabela 72. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	174
Tabela 73. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*, cd.	178
Tabela 74. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	183
Tabela 75. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	185
Tabela 76. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [89].	185
Tabela 77. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	186
Tabela 78. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [93].	186
Tabela 79. Formularz ekstrakcji danych z badań.	189

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®) stosowanej w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.	118
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®) stosowanej w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.	119
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®) w bezpośrednim porównaniu z naloksonem w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.	120
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) naloksonu stosowanego w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.	121

Spis wykresów

Wykres 1. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie [1], [6].	160
Wykres 2. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane [1], [6].	160
Wykres 3. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: działania niepożądane związane z leczeniem [1], [6].	161
Wykres 4. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane [1], [6].	161
Wykres 5. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych [1], [6].	162
Wykres 6. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: Zgon z jakiegokolwiek przyczyn [1], [6].	162
Wykres 7. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wystąpienie biegunki [1], [6].	163

Wykres 8. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wystąpienie biegunki o dużym nasileniu [1], [6].	163
Wykres 9. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wystąpienie wymiotów [1], [6].	164
Wykres 10. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wystąpienie nudności [1], [6].	164
Wykres 11. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: zmniejszenie apetytu [1], [6].	165
Wykres 12. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: zapalenie nosogardła [1], [6].	165
Wykres 13. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane [1]-[5], [6]-[7], [8].	166
Wykres 14. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: działania niepożądane związane z leczeniem [1]-[5], [6]-[7], [8].	166
Wykres 15. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych [1]-[5], [8].	167
Wykres 16. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie bólu brzucha [6]-[7], [8].	167
Wykres 17. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie nudności [1]-[5], [6]-[7], [8].	168
Wykres 18. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie wymiotów [1]-[5], [6]-[7], [8].	168
Wykres 19. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie biegunki [1]-[5], [6]-[7], [8].	169
Wykres 20. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych [1]-[5], [6]-[7], [8].	169
Wykres 21. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: zgon z jakichkolwiek przyczyn [1]-[5], [6]-[7], [8].	170

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [88] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [90]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████) ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10 listopada 2019 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Podczas wyszukiwania zrezygnowano z limitów związanych z rodzajem punktów końcowych, jak i ograniczenia populacji do pacjentów onkologicznych. Odpowiednie badania dotyczące stosowania naldemedyny u pacjentów otrzymujących opioidowe leki przeciwbólowe z powodu choroby nowotworowej identyfikowano na etapie selekcji odnalezionych publikacji.

Tabela 50. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	constipation OR dyschezia OR colonic inertia OR obstipation OR obstruction
	opioid OR opioids OR opiate
AND	
Interwencja wnioskowana: naldemedyna (Rizmoic®)	Naldemedine OR Rizmoic OR Symproic OR S-297995 OR s 297, 995 OR s 297995 OR s297, 995 OR s297995
AND	
Interwencje opcjonalne (komparatory): nalokson	Naloxone OR naloxon OR Nalone OR Narcan OR Narcanti OR antioplaz OR evzio OR nalonee OR naloxona OR narcon OR narcam OR naxone OR nyxoid OR zynox OR MRZ-2593 OR MRZ 2593 OR MRZ2593 OR MRZ 2593-Br OR MRZ 2593 Br OR MRZ 2593Br OR en 1530 OR en 15304 OR en15304 OR en15304
	opioid receptor antagonist OR opioid antagonist OR opioid antagonists OR opioid blocker OR opioid blocking agent OR opioid reversal agent OR narcotic antagonist OR opiate antagonist OR opiate blocker OR opiate blocking agent
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports, Observational study; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 51. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi (data ostatniego wyszukiwania: 10.11.2019 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	constipation OR obstipation OR obstruction ^{1, 3} 'constipation'/exp OR constipation OR 'obstipation'/exp OR obstipation OR 'obstruction'/exp OR obstruction ²	219 658	476 452	27 015
#2	dyschezia OR colonic inertia ^{1, 3} dyschezia OR (colonic AND inertia) ²	27 579	922	71
#3	#1 OR #2	219 850	476 560	27 054
#4	opioid OR opioids OR opiate OR opiates ^{1, 2, 3}	189 203	190 340	24 565
#5	#3 AND #4	2 805	10 037	1 486
Interwencja wnioskowana (naldemedyna)				
#6	Naldemedine ^{1, 2, 3}	52	128	49
#7	Rizmoic OR Symproic ^{1, 2, 3}	52	14	0
#8	S-297995 ^{1, 3} 's 297995' ²	52	13	9
#9	s 297, 995 OR s 297995 OR s297, 995 OR s297995 ^{1, 3} 's 297, 995' OR (s AND 297995) OR (s297, AND 995) OR s297995 ¹²	74	15	66
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	74	130	107
Komparator (nalokson)				
#11	Naloxone OR naloxon ^{1, 2, 3}	32 859	46 778	2 548
#12	Nalone OR Narcan OR Narcanti ^{1, 2, 3}	32 839	1 556	22
#13	antioplaz OR evzio OR nalonee OR naloxona OR narcon OR narvcam OR naxone OR nyxoid OR zynox ^{1, 2, 3}	32 829	169	49
#14	MRZ-2593 OR MRZ 2593 OR MRZ2593 ^{1, 3} 'mrz 2593' OR (mrz AND 2593) OR mrz2593 ²	32 829	10	1
#15	MRZ 2593-Br OR MRZ 2593 Br OR MRZ 2593Br ¹ mrz AND '2593 br' OR (mrz AND 2593 AND br) OR (mrz AND 2593br) ²	32 829	3	-
#16	en 1530 OR en 15304 OR en1530 OR en15304 ^{1, 3} 'en 1530' OR 'en 15304' OR en1530 OR en15304 ²	192	0	2 963
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16¹ #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #16³ #11 OR #12 OR #13 OR #15 OR #16²	33 060	46 800	5 494
Komparator (antagoniści receptora opioidowego – ogólnie)				
#18	opioid receptor antagonist ^{1, 3} opioid AND receptor AND antagonist ²	42 698	14 205	744
#19	opioid antagonist OR opioid antagonists OR opioid blocker OR opioid blocking agent OR opioid reversal agent ^{1, 3} opioid AND antagonist OR (opioid AND antagonists) OR (opioid AND blocker) OR (opioid AND blocking AND agent) OR (opioid AND reversal AND agent) ²	48 460	21 581	2 431
#20	narcotic antagonist ^{1, 3} narcotic AND antagonist ²	38 682	4 546	518
#21	opiate antagonist OR opiate blocker OR opiate blocking agent ^{1, 3} ((opiate AND antagonist OR opiate) AND blocker OR opiate) AND blocking AND agent ²	39 588	9 193	785
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	49 122	31 307	2 817
#23	#17 OR #22	54 021	67 515	7 491
Interwencja wnioskowana (naldemedyna) + populacja				
#24	#5 AND #10	46	109	52
Interwencja wnioskowana + populacja – opracowania wtórne				
#25	#24*	8	4	6

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#26	#25 ^	8	4	-
Interwencja wnioskowana + populacja – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#27	#24**	6	50	46
#28	#27 ^	6	50	-
Interwencja wnioskowana + populacja + komparator – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#29	#5 AND #10 AND #17	28	25	2
#30	#29**	6	10	0
#31	#30 ^	6	10	-
Populacja + komparator – badania pierwotne do potencjalnego porównania pośredniego (efektywność kliniczna)				
#32	#5 AND #17	485	1 359	169
#33	#32 ^a	94	27	146
#34	#33 ^	92	26	-
Interwencja wnioskowana + populacja + komparatory – badania pierwotne (szerokie wyszukiwanie)				
#35	#5 AND #10 AND #23	42	89	35
#36	#35**	6	43	31
#37	#36 ^	6	43	-

¹ zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

& zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^a publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne naldemedyny względem placebo w analizowanej populacji pacjentów onkologicznych z zaparciami indukowanymi stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w których porównywano efekty stosowania naldemedyny względem naloksonu podawanego w skojarzeniu z opioidowymi lekami przeciwbólowymi (w postaci odrębnych produktów lub produktu złożonego). W wyniku dalszego wyszukiwania zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty stosowania naloksonu względem placebo (lub braku interwencji) w leczeniu zaparć indukowanych równoczesnym stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych, które byłyby potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego.

15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) oraz rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań

pierwotnych dotyczących naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic[®], tabletki powlekane) stosowanej w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 52. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rizmoic[®] (naldemedyna, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zapań indukowanych opioidami (data ostatniego wyszukiwania: 10.11.2019 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>naldemedine</i>	0
	#2	<i>Rizmoic</i>	0
	#3	<i>Symproic</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>naldemedine</i>	1
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>naldemedine</i>	69
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>naldemedine</i>	25
Health Canada (HC)	#1	<i>naldemedine</i>	0
	#2	<i>Rizmoic</i>	0
	#3	<i>Symproic</i>	0
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>naldemedine</i>	0
	#2	<i>Rizmoic</i>	0
	#3	<i>Symproic</i>	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>naldemedine</i>	2
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>naldemedine</i>	0
	#2	<i>Rizmoic</i>	0
	#3	<i>Symproic</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>naldemedine</i>	0
	#2	<i>Rizmoic</i>	0
	#3	<i>Symproic</i>	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>naldemedine</i>	0
	#2	<i>Rizmoic</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>naldemedine</i>	0
	#2	<i>Rizmoic</i>	0
	#3	<i>Symproic</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB)	#1	<i>naldemedine</i>	0
	#2	<i>Rizmoic</i>	0
	#3	<i>naldemedyna</i>	0
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>naldemedine</i>	51
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>naldemedine</i>	6
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>naldemedine</i>	3
WHO International Clinical Trials Registry Platform http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx	#1	<i>naldemedine</i>	6

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono publikacje dotyczące zastosowania naldemedyny w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

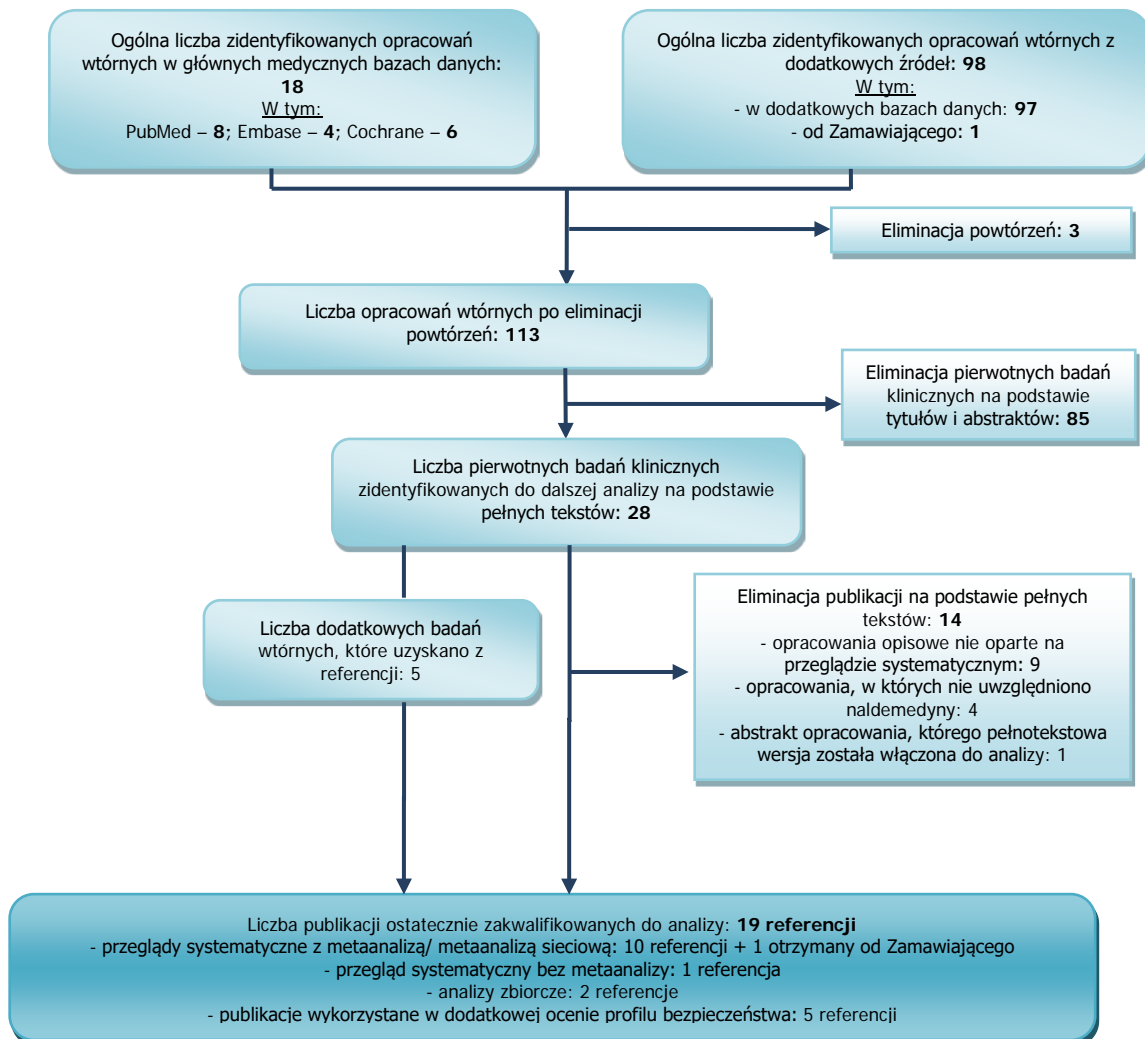


uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi, kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie ponad tysiąc publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej naldemedyny stosowanej w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych) oraz materiały przesłane przez Zamawiającego niniejsze opracowanie.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – naldemedyna



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®) stosowanej w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeciwszczepającymi.

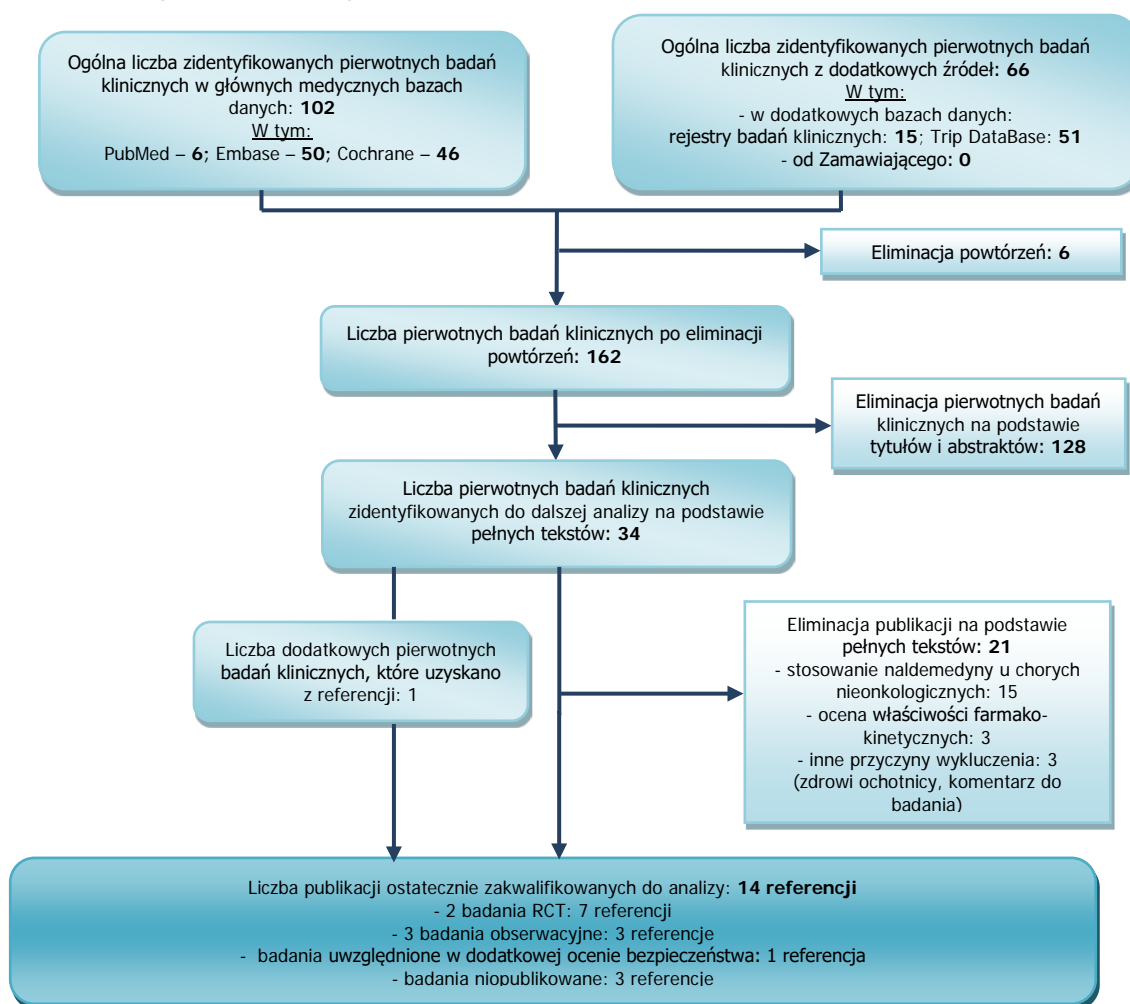
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą lub metaanalizą sieciową dotyczące zastosowania naldemedyny (populacja pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami wymagającymi stosowania opioidów) [12], [13], [14];

- 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą lub metaanalizą siecią dotyczących zastosowania antagonistów receptora opioidowego, w tym m.in. naldemedyny [15], [16] (populacja pacjentów z nowotworem), [17], [18], [19], [20], [21] (mieszana populacja pacjentów),
- 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy dotyczący zastosowania naldemedyny [22],
- 2 analizy zbiorcze zawierające wyniki porównania naldemedyny względem placebo w populacji pacjentów z nowotworem [23], [24],
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania naldemedyny: Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Rizmoic® [25], Streszczenie EPAR [26], Streszczenie Planu zarządzania ryzykiem [27], Druk informacyjny produktu leczniczego Symproic® [28], a także opracowanie wtórne [30].

Dodatkowo, od Zamawiającego otrzymano 1 przegląd systematyczny z metaanalizą siecią oraz porównaniami pośrednimi, dotyczący oceny efektów stosowania naldemedyny [102].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – naldemedyna



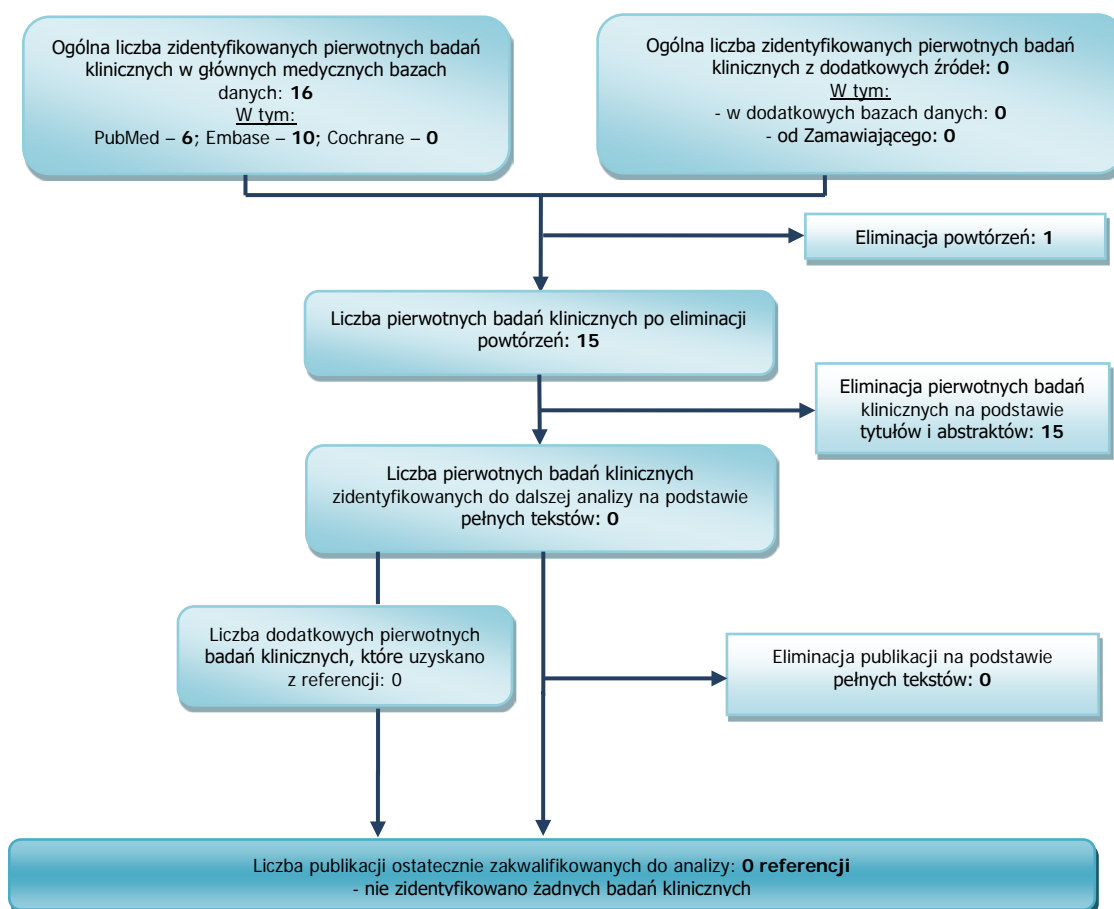
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®)

stosowanej w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie fazy III o akronimie COMPOSE-4 [1]-[5] oraz 1 randomizowane badanie fazy IIb [6]-[7], w których porównywano efekty kliniczne naldemedyny względem placebo,
- 3 badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne): prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne [9]; retrospektywne, jednoramienne badanie kliniczne [10]; retrospektywne badanie kohortowe [11],
- badania fazy I uwzględnione w dodatkowe ocenie bezpieczeństwa naldemedyny [29],
- badania nieopublikowane [31], [32], [33].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – naldemedyna vs nalokson

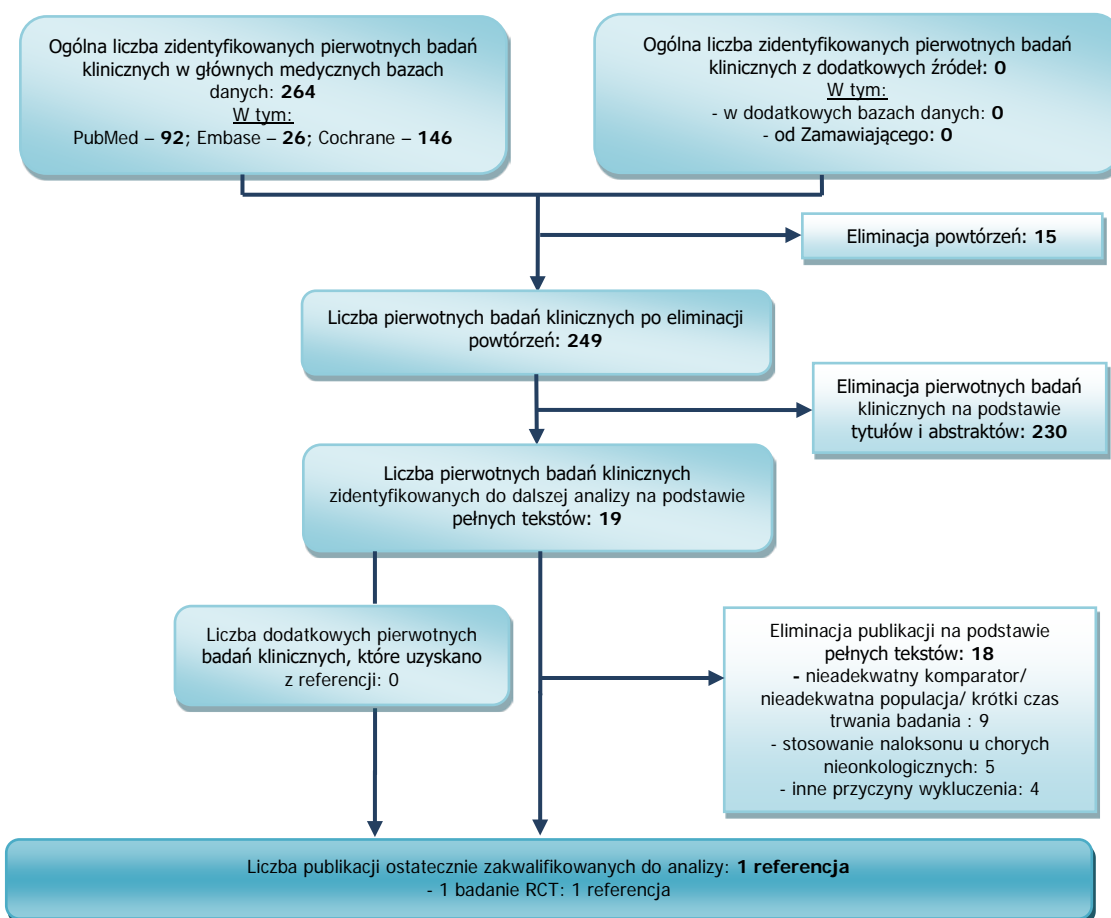


Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®) w

bezpośrednim porównaniu z naloksonem w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty stosowania naldemedyny oraz naloksonu (wraz z jednoczesnym podawaniem opioidowych leków przeciwbólowych) w leczeniu zapań indukowanych opioidami.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – nalokson (badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego)



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) naloksonu stosowanego w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Po przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z naldemedyną odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne [8], w którym porównywano efekty kliniczne naloksonu podawanego w postaci produktu złożonego z oksykodonem (+ placebo) względem oksykodonu (+ placebo) w populacji pacjentów z nowotworem i zaparciami indukowanymi opioidami.

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®, tabletki powlekane) stosowanej w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

W analizie skuteczności klinicznej nie brano pod uwagę publikacji:

- dotyczących pierwotnych badań klinicznych, w których naldemedynę podawano:
 - w leczeniu zaparć indukowanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi stosowanymi w innym wskazaniu niż choroba nowotworowa (ang. *non-cancer, non-malignant*),
 - w skojarzeniu z innym leczeniem farmakologicznym lub technikami inwazyjnymi,
 - w populacji osób w wieku poniżej 18. roku życia,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających tylko właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne naldemedyny (bez jednoczesnej oceny profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku),
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych/ opisowych, nie oparte na przeglądzie systematycznym.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 53. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne o charakterze opisowym dotyczące naldemedyny, nie oparte na przeglądzie systematycznym	Hu 2018 [34], Markham 2017 [35], Brower 2017 [36], Lang-Ilievich 2019 [38], Stern 2018 [39], Viscusi 2019 [40]
Opracowania wtórne dotyczące stosowania antagonistów receptora opioidowego w leczeniu zaparć, w których nie uwzględniono naldemedyny (lub zawierały ograniczone informacje o wnioskowanej interwencji)	Mozaffari 2018 [37], Ford 2013 [41], McNicol 2003 [83], McNicol 2008 [84]
Abstrakty opracowań wtórnych, których aktualne, pełnotekstowe publikacje zostały włączone do niniejszej analizy	Candy 2018 [80]
Opracowania wtórne o charakterze opisowym, dotyczące leków stosowanych w terapii zaparć indukowanych opioidami, nie oparte na przeglądzie systematycznym	Nelson 2016 [81], Pannemans 2018 [82], Prichard 2016 [86]
Badania pierwotne dotyczące zastosowania naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi stosowanymi w jednostkach chorobowych innych niż nowotwór	Hale 2017 [42], Hale 2016 [43], Webster 2017 [44], Webster 2018 [45], Wild 2019 [46], Krauter 2019 [47], Saito 2018 [48], Tack 2018 [49], Wild 2018 [50], Wild

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
	2018 [51], Webster 2018 [52], Tack 2017 [53], Tack 2017 [54], Camilleri 2017 [55], Wild 2017 [56]
Badania pierwotne; inne przyczyny wykluczenia	Migoya 2018 [57] (zdrowi ochotnicy), Yagi 2018 [58] (komentarz do badania [1]), Chedid 2019 [59] (komentarz do badania [18]),
Badania pierwotne dotyczące naldemedyny; analiza parametrów farmakokinetycznych/ farmakodynamicznych	Inagaki 2019 [60], Kubota 2018 [61], Watari 2019 [62]
Badania pierwotne potencjalnie przydatne do porównania pośredniego dotyczące stosowania naloksonu w leczeniu zaparć indukowanych opioidami; brak placebo w grupie kontrolnej (tylko aktywna kontrola); mieszana populacja pacjentów (z chorobą nowotworową lub innymi schorzeniami); krótki czas trwania badania (24 godz.)	Lee 2017 [63], Koopmans 2014 [64], Dupoirion 2017 [65], Dupoirion 2017 [66], Liu 2002 [67], Meissner 2009 [68], Nadstawek 2008 [78], Samokhvalov 2018 [85], Sykes 1996 [87]
Badania pierwotne dotyczące stosowania naloksonu w leczeniu zaparć indukowanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi; jednostki chorobowe inne niż nowotwór	Sanders 2015 [72], Poelaert 2015 [73], Simpson 2008 [74], Vondrackova 2008 [75], Löwenstein 2009 [76]
Badania pierwotne potencjalnie przydatne do porównania pośredniego dotyczące stosowania naloksonu w leczeniu zaparć indukowanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi; inne przyczyny wykluczenia	Koopmans-Klein 2017 [69] (badanie obserwacyjne), Ahmedzai 2015 [70] (otwarta faza przedłużona badania [8]), Poulsen 2017 [71] (zdrowi ochotnicy), Rentz 2009 [77] (analiza wyników z kilku badań)

15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC®

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [91].

15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 54. Charakterystyka kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne						
Badanie COMPOSE-4 (Katakami i wsp., 2017) [1]-[5]	<p>Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, wieloośrodkowe (70 ośrodków w Japonii), podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi typu IIA[^], typu <i>superiority</i>.</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: listopad 2013 – marzec 2015.</p> <p>Sponsor: Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japan.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Dorośli pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami, którzy stosowali wcześniej środki przeczyszczające.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Naldemedyna w dawce 0,2 mg/dobę (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi), N=97.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Placebo (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi), N=96.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p>	<p><u>Naldemedyna 0,2:</u> Przerwanie leczenia (n=14), w tym: - wybór pacjenta (n=1) - działania niepożądane (n=10) - inne przyczyny (n=3).</p> <p><u>Placebo:</u> Przerwanie leczenia (n=8), w tym: - niespełnienie kryteriów (n=1) - wybór pacjenta (n=1) - działania niepożądane (n=1) - słaba odpowiedź na leczenie (n=1) - inne przyczyny (n=4).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - odpowiedź na leczenie: częstość swobodnych wypróżnień (ang. <i>spontaneous bowel movements</i>; SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień, względem stanu wyjściowego; - zmiana częstości pełnych swobodnych wypróżnień (ang. <i>complete spontaneous bowel movements</i>; CSBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego; - zmiana częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku na tydzień, względem stanu wyjściowego; - profil bezpieczeństwa; - zmiany nasilenia bólu oceniane w 11-punktowej skali numerycznej,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 20 lat, - stan sprawności ogólnej według ECOG ≤ 2, - rozpoznanie nowotworu, niemającego bezpośredniego wpływu na funkcjonowanie układu pokarmowego, - przyjmowanie stałych dobowych dawek opioidowych leków przeciwbólowych przez okres ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, - zaparcia indukowane stosowaniem opioidów – OIC (ang. <i>opioid-induced constipation</i>): ≤ 5 spontanicznych wypróżnień [tj. nie wywołanych przez środki przeczyszczające] w okresie 14 kolejnych dni przed randomizacją i co najmniej jeden z wymienionych poniżej objawów ze strony jelita grubego przy $\geq 25\%$ wszystkich wypróżnień, niezależnie od stosowania doraźnych środków przeczyszczających: uczucie napięcia podczas wypróżnienia, uczucie niepełnego wypróżnienia, wydalanie twardych stolców lub małych grudek.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak wypróżnień przez ≥ 7 kolejnych dni, - brak wcześniejszego stosowania środków przeczyszczających w leczeniu zaparć indukowanych opioidami, - chemioterapia, która upośledza funkcjonowanie przewodu pokarmowego, - rozpoczęcie nowego schematu chemioterapii w czasie ≤ 14 dni przed okresem wprowadzającym do badania, - zmiany ustalonego schematu chemioterapii w czasie trwania badania,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					- objawy zespołu odstawienia opioidów w skali COWS.	- inne schorzenia/ zaburzenia wpływające na pasaż jelitowy.
Katakami i wsp., 2017 [6]-[7]	<p>Badanie eksperymentalne fazy IIb, randomizowane, wieloośrodkowe (102 ośrodki w Japonii i Korei), podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi typu IIA[^], typu <i>superiority</i>.</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: lipiec 2011 – luty 2013.</p> <p>Sponsor: Shionogi & Co.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/ niejasne.</p>	<p>Dorośli pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami, którzy stosowali wcześniej środki przeczyszczające.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Naldemedyna w dawce 0,1 mg/dobę, N=56; Naldemedyna w dawce 0,2 mg, N=58; Naldemedyna w dawce 0,4 mg/dobę, N=56 (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Placebo (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi), N=56.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p><u>Naldemedyna 0,1:</u> Przyczyny przerwania leczenia: - wycofanie zgody przez pacjenta (n=1) - działania niepożądane (n=3).</p> <p><u>Naldemedyna 0,2:</u> - wycofanie zgody przez pacjenta (n=1) - działania niepożądane (1) - inne przyczyny (1).</p> <p><u>Naldemedyna 0,4:</u> - wycofanie zgody przez pacjenta (n=3) - działania niepożądane (4) - inne przyczyny (1).</p> <p><u>Placebo:</u> - niespełnienie kryteriów (n=1) - wycofanie zgody przez pacjenta (n=1) - działania niepożądane (n=1) - inne przyczyny (n=1).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - zmiana częstości swobodnych wypróżnień (ang. <i>spontaneous bowel movements</i>; SBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - odpowiedź na leczenie: częstość swobodnych wypróżnień (SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej; - zmiana częstości pełnych swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego; - zmiana częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku na tydzień, względem stanu wyjściowego; - ogólna poprawa odnośnie częstotliwości zaparć w ocenie pacjentów; - zmiana dawkowania opioidowych leków przeciwbólowych stosowanych regularnie lub doraźnie (ratunkowo) względem stanu początkowego; - zmiany nasilenia bólu oceniane w 11-punktowej skali numerycznej,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - przyjmowanie stałych dobowych dawek opioidowych leków przeciwbólowych przez okres ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, oraz spodziewana kontynuacja leczenia przez ≥ 4 kolejne tygodnie, - co najmniej 1 objaw wskazujący na zaparcie (uczucie napięcia podczas wypróżnienia, uczucie niepełnego wypróżnienia, twardy stolec) mimo regularnego stosowania środków przeczyszczających, - częstość swobodnych wypróżnień < 5 i co najmniej 1 z powyższych objawów w przypadku co najmniej 25% wypróżnień w okresie 14 dni przed rozpoczęciem badania, - stan sprawności ogólnej według ECOG ≤ 2.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoczęcie nowego schematu chemioterapii lub chemioterapii, która upośledza funkcjonowanie przewodu pokarmowego w czasie ≤ 14 dni przed włączeniem do badania, - radioterapia lub zabieg chirurgiczny w czasie 28 dni przed włączeniem do badania, - zaparcie wywołane innym czynnikiem niż stosowanie opioidów (mechaniczna niedrożność jelit), - inne schorzenia/ zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego lub miednicy wpływające na pasaż jelitowy.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					- profil bezpieczeństwa; - objawy zespołu odstawienia opioidów oceniane za pomocą skali COWS.	
Ahmedzai i wsp., 2012 [8]	<p>Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, wieloośrodkowe (64 ośrodki w Australii, Czechach, Francji, Niemczech, Węgrzech, Izraelu, Holandii, Wielkiej Brytanii i Polsce), podwójnie zamaskowane i podwójnie pozorowane, z grupami równoległymi typu IIA[^], typu <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: listopad 2007 – sierpień 2010.</p> <p>Sponsor: Mundipharma Research GmbH & Co. KG.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/ niejasne.</p>	<p>Dorośli pacjenci z umiarkowanym/ ciężkim bólem nowotworowym.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Oksykodon/nalokson (o przedłużonym uwalnianiu) + placebo, N=92.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu + placebo, N=92.</p> <p>Niezależnie od grupy, dawkę oksykodonu zwiększano maksymalnie do 120 mg/dobę (w razie potrzeby).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie (następnie – otwarta faza przedłużona).</p>	<p><u>Oksykodon/nalokson + placebo:</u></p> <p>Przerwanie leczenia (n=26), w tym: - działania niepożądane (n=20) - wycofanie zgody przez pacjenta (n=3) - przyczyny administracyjne (n=2) - brak skuteczności (n=1).</p> <p><u>Oksykodon + placebo:</u></p> <p>- przerwanie leczenia (n=25), w tym: - działania niepożądane (n=12) - wycofanie zgody przez pacjenta (n=9) - przyczyny administracyjne (n=0) - brak skuteczności (n=4).</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>- zmniejszenie objawów zaparcia ocenianych za pomocą BFI; - skuteczność w zakresie działania przeciwbólowego ocenianego w skali BPI-SF.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>- konieczność doraźnego (ratunkowego) zastosowania środków przeczyszczających; - konieczność doraźnego zastosowania opioidowego leku przeciwbólowego; - jakość życia oceniana za pomocą EuroQoL (EQ-5D) i/lub EORTC QLQ-C30; - zmiana nasilenia objawów zaparcia oceniana za pomocą PAC-SYM; - profil bezpieczeństwa; - objawy zespołu odstawienia opioidów oceniane za pomocą skali SOWS.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek ≥ 18 lat, - rozpoznanie nowotworu i udokumentowany, przewlekły ból o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, wymagający całodobowego działania opioidowych leków przeciwbólowych (ekwiwalent oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu 20-80 mg/dobę na początku badania), - stabilny stan fizyczny i psychiczny umożliwiający udział w badaniu (w tym: stosowanie badanych preparatów, ocenę efektów leczenia, uzupełnianie kwestionariuszy, zgłaszanie się na wizyty kontrolne, stosowanie się do zaleceń lekarskich i wymogów protokołu badania).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- klinicznie niestabilna choroba lub istotne schorzenie kardiologiczne, nerek, wątroby lub psychiatryczne, - istotna klinicznie choroba lub nieprawidłowości anatomiczne przewodu pokarmowego, - cykliczna chemioterapia w czasie 2 tygodni przed okresem włączania do badania, - planowana chemioterapia w czasie głównej fazy badania, - radioterapia mogąca wpływać na funkcjonowanie jelit lub odczuwanie bólu w randomizowanej fazie badania.</p>
Badania o niższej wiarygodności						
Shimizu i wsp., 2019 [9]	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe (14 ośrodków w Japonii) jednoramienne, typu IID.</p> <p>Nieopublikowane (dostępne w postaci abstraktu).</p>	<p>Pacjenci z chorobą nowotworową stosujący naldemedynę w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.</p> <p><u>Grupa badana:</u> naldemedyna, N=204.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 7 dni.</p>	<p>Większość pacjentów (90,2%) ukończyła 7-dniowy okres obserwacji.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <p>- liczba spontanicznych wypróżnień w czasie 24 godzin od pierwszego podania naldemedyny.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>- profil bezpieczeństwa,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- brak danych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania: kwiecień - grudzień 2018.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: niemożliwa do określenia.</p>	<p>Schemat leczenia: Naldemedyna w dawce 0,2 mg/dobę.</p>			- częstość spontanicznych wypróżnień w czasie tygodnia po podaniu naldemedyny.	
Takagi i wsp., 2018 [10]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe, jednoramienne, typu IID.</p> <p>Nieopublikowane (dostępne w postaci abstraktu).</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: niemożliwa do określenia.</p>	<p>Pacjenci z chorobą nowotworową w stadium zaawansowanym stosujący naldemedynę w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.</p> <p><u>Grupa badana:</u> naldemedyna, N=32.</p> <p>Schemat leczenia: Brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> brak danych.</p> <p>Mediana czasu od rozpoczęcia terapii opioidowymi lekami przeciwbólowymi do pierwszego zastosowania naldemedyny wynosiła 29 dni (zakres: 1-781 dni).</p>	Brak danych.	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opieka paliatywna, - przyjęcie co najmniej 1 dawki naldemedyny, - regularne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak zgody pacjenta/ jego rodziny na udział w badaniu.
Sato i wsp., 2019 [11]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe (ośrodek w Japonii), kohortowe, typu IIID.</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: czerwiec 2017 – wrzesień 2018.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci stosujący doustnie morfinę lub oksykodon w postaciach o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p><u>Kohorta badana:</u> naldemedyna, N=89.</p> <p><u>Kohorta kontrolna:</u> brak naldemedyny, N=614.</p> <p>Schemat leczenia: Naldemedyna w dawce 0,2 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 7 dni.</p>	Z 273 pacjentów stosujących naldemedynę do analizy włączono 89 chorych (wykluczono 184 pacjentów). Z 709 pacjentów, którzy nie stosowali naldemedyny w danym okresie, do analizy włączono 614 (wykluczono 95 chorych).	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - konieczność ratunkowego zastosowania leków przeciwwymiotnych z powodu wystąpienia nudności i wymiotów w czasie 7 dni od rozpoczęcia terapii opioidami. <p><u>Drużorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę w czasie 2 dni od rozpoczęcia terapii opioidowymi lekami przeciwbólowymi, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leków przeciwwymiotnych przed rozpoczęciem stosowania opioidów, - chemioterapia w czasie 4 dni od rozpoczęcia terapii opioidami.

^ Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

BF1; *Bowel Function Index*. BPI-SF; *Brief Pain Inventory-Short Form*. COWS; *Clinical Opiate Withdrawal Scale*. CSBM; *complete spontaneous bowel movements*. EuroQoL (EQ-5D); *European Quality of Life Instrument*. EORTC QLQ-C30; *European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire-Core 30*. PAC-SYM; *Patient Assessment of Constipation Symptoms*. SBM; *spontaneous bowel movements*. SOWS; *Subjective Opiate Withdrawal Scale*.

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania COMPOSE-4/ COMPOSE-5 (Katakami i wsp., 2017) [1]-[5].

Cecha	Naldemedyna, N=97	Placebo, N=96	Naldemedyna (<i>open-label extension</i>), N=131
Wiek; średnia (SD) [lata]	63,8 (9,4)	64,6 (11,8)	63,5 (10,4)
Płeć męska; n (%)	59 (60,8%)	60 (62,5%)	74 (56,5%)
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n (%)			
0	28 (28,9%)	33 (34,4%)	43 (32,8%)
1	55 (56,7%)	49 (51,0%)	71 (54,2%)
2	14 (14,4%)	14 (14,6%)	17 (13,0%)
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu; n (%)			
Płuco	42 (43,3%)	45 (46,9%)	51 (38,9%)
Sutek	22 (22,7%)	17 (17,7%)	29 (22,1%)
Jelito grube	3 (3,1%)	3 (3,1%)	5 (3,8%)
Inne	30 (30,9%)	31 (32,3%)	46 (35,1)
Spontaniczne wypróżnienia/ tydzień*; średnia (SD)	1,01 (0,76)	1,10 (0,85)	0,98 (0,80)
Dobowa dawka opioidowych leków przeciwbólowych – ekwiwalenty morfiny podawanej doustnie; średnia (SD) [mg]	57,3 (46,4)	69,5 (99,5)	64,0 (80,8)
Wcześniejsze stosowanie; n (%)			
Leki przeciwnowotworowe	72 (74,2%)	62 (64,6%)	93 (71,0%)
Rutynowe stosowanie środków przeczyszczających	72 (74,2%)	74 (77,1%)	98 (74,8%)
Ratunkowe stosowanie leków przeczyszczających	93 (95,9%)	89 (92,7%)	126 (96,2%)

* w czasie 2 tygodni okresu skryningowego przed randomizacją.

Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Katakami i wsp., 2017 [6]-[7].

Cecha	Placebo, N=56	Naldemedyna 0.1 mg, N=55	Naldemedyna 0.2 mg, N=58	Naldemedyna 0.4 mg, N=56
Wiek; średnia (SD) [lata]	64,2 (9,6)	65,8 (11,5)	63,4 (10,4)	64,2 (10,7)
Płeć żeńska; n (%)	22 (39,3%)	22 (40,0%)	24 (41,4%)	23 (41,1%)
Rasa azjatycka; n (%)	56 (100,0%)	55 (100,0%)	55 (100,0%)	56 (100,0%)
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu; n (%)				
Płuco	30 (53,6%)	25 (45,5%)	21 (36,2%)	22 (39,3%)
Sutek	13 (23,2%)	9 (16,4%)	13 (22,4%)	11 (19,6%)
Jelito grube	0%	2 (3,6%)	3 (5,2%)	3 (5,4%)
Inne	13 (23,2%)	19 (34,5%)	21 (36,2%)	20 (35,7%)
Nowotwór w stadium przerzutowym; n (%)	52 (92,9%)	43 (78,2%)	53 (91,4%)	50 (89,3%)
Spontaniczne wypróżnienia/ tydzień; średnia (SD)	0,99 (0,79)	0,95 (0,82)	1,04 (0,92)	1,06 (0,91)
Dobowa dawka rutynowo stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych; średnia (SD) [mg]*	85,5 (98,5)	76,1 (91,6)	82,3 (87,2)	54,9 (52,7)
Dobowa dawka ratunkowo stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych; średnia (SD) [mg]*	3,47 (6,6)	7,2 (20,8)	18,8 (51,4)	5,1 (12,0)

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Placebo, N=56	Naldemedyna 0.1 mg, N=55	Naldemedyna 0.2 mg, N=58	Naldemedyna 0.4 mg, N=56
Wiek; średnia (SD) [lata]	64,2 (9,6)	65,8 (11,5)	63,4 (10,4)	64,2 (10,7)
Wcześniejsze regularne stosowanie środków przeczyszczających; n (%)	56 (100,0%)	55 (100,0%)	58 (100,0%)	56 (100%)
Obecne regularne stosowanie środków przeczyszczających; n (%)	56 (100,0%)	55 (100,0%)	58 (100,0%)	55 (98,2%)
Wcześniejsze ratunkowe stosowanie środków przeczyszczających; n (%)	54 (96,4%)	54 (98,2%)	56 (96,6%)	55 (98,2%)
Obecne ratunkowe stosowanie środków przeczyszczających; n (%)	45 (80,4%)	36 (65,5%)	28 (48,3%)	28 (50,0%)

* Dobowa dawka opioidowych leków przeciwbólowych przeliczona była na ekwiwalenty morfiny podawanej doustnie.

Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ahmedzai i wsp., 2012 [8].

Cecha	Oksykodon/nalokson*, N=92	Oksykodon*, N=92
Wiek; średnia (SD) [mediana; zakres] [lata]	61,86 (10,93) [62,0; 36-84]	64,30 (9,63) [66,0; 42-82]
Przedział wiekowy ≤65 lat; n (%)	60 (65,2%)	45 (48,9%)
Przedział wiekowy: >65 lat; n (%)	32 (34,8%)	47 (51,1%)
Płeć męska; n (%)	48 (52,2%)	46 (50,0%)
Płeć żeńska; n (%)	44 (47,8%)	46 (50,0%)
Rasa kaukaska; n (%)	92 (100,0%)	91 (98,9%)
Rasa czarna; n (%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Zaparcie wywołane lub nasilone w czasie stosowania opioidów; n (%)	92 (100,0%)	91 (98,9%)
Wskaźnik masy ciała; średnia (SD) [mediana; zakres] [kg/m²]/ N	25,34 (5,75) [24,7; 15-39]/ N=90	25,62 (5,13) [25,6; 16-41]/ N=90

* tabletki o przedłużonym uwalnianiu; ang. *prolonged-release tablets* (PR).

Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Shimizu i wsp., 2019 [9].

Cecha	Naldemedyna, N=204
Wiek; średnia (SD) [lata]	63 (14)
Płeć męska; n (%)	103 (50,5%)
Najczęstsze umiejscowienie pierwotnego nowotworu; %	
- płuco	23,5%
- układ pokarmowy	13,7%
- układ moczowy	9,3%
Aktywne leczenie przeciwnowotworowe; %	59,9%
Regularne stosowanie oksykodonu; n (%)	115 (56,4%)
Równoważnik dobowej dawki morfiny p.o.; mediana (IQR) [mg]	30 (20-60 mg)
Stosowanie tlenu magnezu jako leku przeczyszczającego; %	64,2%
Stosowanie ekstraktu z sensu (sennozydów) jako leku przeczyszczającego; %	17,2%

Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Takagi i wsp., 2018 [10].

Cecha	Naldemedyna, N=32
Stan sprawności ogólnej według ECOG; mediana	3
Stosowanie oksykodonu; n (%)	59%
Stosowanie morfiny; n (%)	25%
Stosowanie fentanylu; n (%)	13%
Stosowanie metadonu; n (%)	3%
Czas od rozpoczęcia terapii opioidami do podania pierwszej dawki naldemedyny; mediana (zakres) [dni]	29 (1-781)

Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sato i wsp., 2019 [11].

Cecha	Naldemedyna, N=89		Brak naldemedyny, N=614	
	Brak ratunkowego stosowania* N=57	Ratunkowe stosowanie* N=32	Brak ratunkowego stosowania* N=290	Ratunkowe stosowanie* N=324
Wiek; średnia (SD) [lata]	70,2 (8,4)	67,5 (9,3)	67,3 (12,7)	66,5 (13,6)
Płeć męska/ żeńska; n/N	36/21	21/11	176/114	191/133
Nowotwór w obrębie przewodu pokarmowego; n (%)	29 (51%)	14 (44%)	70 (24%)	47 (15%)
Stosowanie morfiny <i>p.o.</i> ; n (%)	32 (56%)	7 (22%)	80 (28%)	62 (19%)
Stosowanie oksykodonu; n (%)	25 (44%)	25 (88%)	210 (72%)	262 (81%)
Równoważnik morfiny; średnia (SD) [mg]	27,2 (16,6)	24,2 (17,8)	18,1 (15,2)	15,5 (11,6)
Stosowane środki przeczyszczające; n (%) lub n				
Ogólnie	32 (56%)	24 (75%)	174 (60%)	211 (65%)
Tlenek magnezu	28	26	163	223
Ekstrakty z senesu	15	17	70	49
Pikosiarczan sodu	9	5	28	22
Lubiproston	2	5	2	2
Wlewki z gliceryną	5	1	8	0
Stosowanie leków przeciwwymiotnych;				
Prochlorperazyna	-	19	-	228
Metoklopramid	-	7	-	68
Olanzapina	-	9	-	25
Azenapina	-	3	-	6
Domperidon	-	0	-	1

* Brak ratunkowego stosowania/ ratunkowe stosowanie leków przeciwwymiotnych.

15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności włączonych do niniejszej analizy:

- wielośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne [9],
- wielośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne badanie kliniczne [10],
- jednośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe [11].

Obserwacyjne badania [9], [10] dostępne były aktualnie (listopad 2019 r.) tylko w postaci abstraktów konferencyjnych.

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdz. 7.1.

Tabela 61. Charakterystyka, najważniejsze wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Referencja	Wyniki	Wnioski
Shimizu i wsp., 2019 [9]	<p><u>Metody przeprowadzenia badania</u></p> <p>Badanie obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world registry study</i>) przeprowadzone w okresie od kwietnia do grudnia 2018 roku w 14 szpitalnych oddziałach opieki paliatywnej oraz ośrodkach opieki paliatywnej w Japonii. Celem badania była ocena skuteczności oraz tolerancji naldemedyny stosowanej w leczeniu zaparć indukowanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi u pacjentów z chorobą nowotworową. Okres leczenia wynosił 7 dni, a pierwszorzędownym ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiło spontaniczne wypróżnienie w czasie 24 godzin po przyjęciu naldemedyny. Działania niepożądane potencjalnie lub silnie związane z zastosowanym leczeniem raportowano zgodnie z kryteriami <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) ver 4.0.</p> <p>Do badania włączono łącznie 204 pacjentów. Średnia wieku wynosiła 63±14 lat, a 50,5% chorych stanowili mężczyźni. Najczęstszym umiejscowieniem pierwotnego nowotworu były płuca (23,5%), a następnie przewód pokarmowy (13,7%) oraz układ moczowy (9,3%). Odsetek pacjentów poddawanych aktywnemu leczeniu przeciwnowotworowemu wynosił 59,9%, a najczęściej podawanym opioidowym lekiem przeciwbólowym był oksykodon (56,4%); mediana dobowej dawki opioidów wyrażona jako równoważnik morfiny <i>p.o.</i> wynosiła 30 mg (IQR: 20-60 mg/dobę). Stosowane równocześnie środki przeczyszczające obejmowały związki magnezu (64,2%) oraz preparaty z senesu (17,2%). W ramach badania wszyscy pacjenci przyjmowali naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę. 7-dniowy okres obserwacji ukończyło 90,2% pacjentów.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p>	<p>Obserwacje z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że naldemedyna cechuje się wysoką skutecznością kliniczną i dobrym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z zaparciami indukowanymi stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych na oddziałach onkologicznych oraz opieki paliatywnej.</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>W czasie 24 godzin od podania naldemedyny, wystąpienie spontanicznego wypróżnienia raportowano u 146 pacjentów (71,6%; 95% CI: 65,4; 77,8%). U blisko 2/3 pacjentów obserwowano zwiększenie częstości swobodnych wypróżnień w czasie tygodnia po podaniu naldemedyny.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należała biegunka (w 35 przypadkach o nasileniu 1-2 stopnia oraz w 1 przypadku o nasileniu 3 stopnia według CTCAE) oraz ból brzucha (w 10 przypadkach o nasileniu 1-2 stopnia i w 1 przypadku o nasileniu 3 stopnia według CTCAE). W czasie 7 dni obserwacji nie raportowano żadnych ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych, w tym perforacji w obrębie przewodu pokarmowego.</p>	
<p>Takagi i wsp., 2018 [10]</p>	<p><u>Metody przeprowadzenia badania</u></p> <p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, którego celem była ocena bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w leczeniu zaparcia indukowanych opioidowymi lekami przeciwbólowymi u pacjentów przebywających w ośrodkach opieki paliatywnej, którzy regularnie stosowali opioidy i przyjęli co najmniej 1 dawkę naldemedyny. Zaparcie definiowano jako <3 wypróżnienia w tygodniu lub brak wypróżnień w czasie >72 godzin. Biegunkę definiowano jako >3 wypróżnienia na dobę.</p> <p>W ramach pierwszej analizy uwzględniono 32 pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowanym. Mediana stanu sprawności ogólnej według ECOG wynosiła 3. Do stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych należały: oksykodon (59%), morfina (25%), fentanyl (13%) oraz metadon (3%). Mediana czasu od rozpoczęcia stosowania opioidów do podania pierwszej dawki naldemedyny wynosiła 29 dni (zakres: 1-781).</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Nie oceniano.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Spośród 10 pacjentów (31%), u których wystąpiła biegunka, 3 chorych przerwało stosowanie naldemedyny a 4 pacjentów zrezygnowało z przyjmowania innych środków przeczyszczających. U dwóch na trzech pacjentów (67%), którzy przerwali stosowanie naldemedyny obserwowano ponowne zaparcia w czasie kolejnych 2 dni, podczas gdy tylko 1 chory z 7 pacjentów (14%), którzy kontynuowali stosowanie naldemedyny doświadczył ponownego zaparcia, mimo ustąpienia biegunki w czasie 1 dnia.</p>	<p>Wyniki niniejszego badania sugerują, że biegunka występująca w czasie leczenia naldemedyną powinna zostać najpierw opanowana dzięki przerwaniu stosowania innych środków przeczyszczających, a terapia naldemedyną – kontynuowana.</p> <p>Obserwacje te wymagają potwierdzenia w ramach większych badań klinicznych.</p>
<p>Sato i wsp., 2019 [11]</p>	<p><u>Metody przeprowadzenia badania</u></p> <p>Retrospektywne badanie kohortowe, w którym oceniano wpływ naldemedyny na występowanie nudności i wymiotów indukowanych stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych. W badaniu uwzględniono 982 pacjentów, którzy doustnie przyjmowali morfinę o przedłużonym uwalnianiu (MS Contin®) lub oksykodon (OxyContin®) w centrum leczenia nowotworów w Japonii, w okresie od 17 czerwca 2017 roku do września 2018 roku. Z bazy danych ośrodka klinicznego wyekstrahowano informacje o początku występowania nudności i wymiotów w czasie 7 dni od rozpoczęcia stosowania opioidów. W przypadku wystąpienia nudności i wymiotów o nasileniu ≥ 2 stopnia u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie opioidami stosowano leki przeciwwymiotne (prochlorperazyna, metoklopramid, domperidon lub olanzapinę).</p> <p>W kohorcie liczącej 273 pacjentów podawano naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę, podczas gdy u 709 chorych nie stosowano naldemedyny. Ostatecznie analizie porównawczej poddano 89 pacjentów otrzymujących naldemedynę w czasie 2 dni od rozpoczęcia terapii opioidami oraz 614 pacjentów, którzy nie stosowali naldemedyny.</p>	<p>Wyniki niniejszego badania obserwacyjnego wykazały, że zastosowanie naldemedyny na wczesnym etapie rozpoczęcia terapii opioidami wiąże się z redukcją konieczności doraźnego („ratunkowego”) podania leków przeciwwymiotnych, co sugeruje, że oceniana interwencja może łagodzić nudności i wymioty indukowane</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski																																														
	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Częstość występowania nudności i wymiotów indukowanych opioidami wyrażona jako konieczność zastosowania ratunkowego leku przeciwwymiotnego w okresie 7 dni od rozpoczęcia terapii opioidowymi lekami przeciwbólowymi była istotnie statystycznie niższa u pacjentów stosujących naldemedynę w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymywali leku (36,0% [32/89] vs. 47,2% [290/614]; p=0,046).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Dziesięciu chorych (11,2%) przyjmujących naldemedynę przerwało jej stosowanie ze względu na wystąpienie biegunki lub bólu brzucha w 6. dniu (mediana) trwania badania.</p>	<p>opiodowymi lekami przeciwbólowymi.</p>																																														
<p>COMPOSE-5 (Katakami i wsp., 2017) [1]-[5]</p>	<p><u>Metody przeprowadzenia badania</u></p> <p>Otwarta, przedłużona faza badania RCT o akronimie COMPOSE-4, do której włączono 131 pacjentów, którzy ukończyli randomizowaną fazę badania, w ramach której stosowali naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę lub placebo. W badaniu COMPOSE-5 wszyscy chorzy otrzymywali naldemedynę przez okres 12 tygodni (lub po przerwaniu leczenia poddani byli obserwacji przez kolejne 4 tygodnie).</p> <p>Wyniki i wnioski z badania COMPOSE-5 z zakresu profilu bezpieczeństwa naldemedyny opisane zostały w rozdz. 7.1. W poniższej tabeli zestawiono tylko działania/ zdarzenia niepożądane, jakie raportowano w czasie 12 tygodni leczenia.</p> <table border="1" data-bbox="551 767 1901 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="551 767 1267 799">Działania/ zdarzenia niepożądane</th> <th data-bbox="1267 767 1901 799">Naldemedyna, N= 131</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="551 799 1267 823">Jakiegokolwiek działania niepożądane</td> <td data-bbox="1267 799 1901 823">105 (80,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 823 1267 847">Działania niepożądane o dużym nasileniu</td> <td data-bbox="1267 823 1901 847">40 (30,5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 847 1267 871">Działania niepożądane związane z leczeniem</td> <td data-bbox="1267 847 1901 871">20 (15,3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 871 1267 895">w tym: zaburzenia żołądkowo-jelitowe</td> <td data-bbox="1267 871 1901 895">14 (10,7%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 895 1267 919">Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych</td> <td data-bbox="1267 895 1901 919">12 (9,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 919 1267 943">w tym: z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych</td> <td data-bbox="1267 919 1901 943">4 (3,1%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 943 1267 967">Ciężkie działania niepożądane, niezakończone zgonem</td> <td data-bbox="1267 943 1901 967">14 (10,7%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 967 1267 991">Zgon</td> <td data-bbox="1267 967 1901 991">15 (11,5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="551 991 1901 1015">Działania niepożądane, które wystąpiły u ≥5% pacjentów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1015 1267 1038">Infekcje</td> <td data-bbox="1267 1015 1901 1038">31 (23,7%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1038 1267 1062">- o dużym nasileniu</td> <td data-bbox="1267 1038 1901 1062">7 (5,3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1062 1267 1086">- zapalenie nosogardła</td> <td data-bbox="1267 1062 1901 1086">9 (6,9%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1086 1267 1110">- zapalenie nosogardła o dużym nasileniu</td> <td data-bbox="1267 1086 1901 1110">0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1110 1267 1134">Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</td> <td data-bbox="1267 1110 1901 1134">19 (14,5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1134 1267 1158">- o dużym nasileniu</td> <td data-bbox="1267 1134 1901 1158">16 (12,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1158 1267 1182">- anemia</td> <td data-bbox="1267 1158 1901 1182">8 (6,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1182 1267 1206">- anemia o dużym nasileniu</td> <td data-bbox="1267 1182 1901 1206">7 (5,3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1206 1267 1230">Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td data-bbox="1267 1206 1901 1230">20 (15,3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1230 1267 1254">- o dużym nasileniu</td> <td data-bbox="1267 1230 1901 1254">8 (6,1%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1254 1267 1278">- zmniejszenie apetytu</td> <td data-bbox="1267 1254 1901 1278">14 (10,7%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1278 1267 1302">- zmniejszenie apetytu o dużym nasileniu</td> <td data-bbox="1267 1278 1901 1302">4 (3,1%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="551 1302 1267 1326">Zaburzenia psychiatryczne</td> <td data-bbox="1267 1302 1901 1326">13 (9,9%)</td> </tr> </tbody> </table>	Działania/ zdarzenia niepożądane	Naldemedyna, N= 131	Jakiegokolwiek działania niepożądane	105 (80,2%)	Działania niepożądane o dużym nasileniu	40 (30,5%)	Działania niepożądane związane z leczeniem	20 (15,3%)	w tym: zaburzenia żołądkowo-jelitowe	14 (10,7%)	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	12 (9,2%)	w tym: z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych	4 (3,1%)	Ciężkie działania niepożądane, niezakończone zgonem	14 (10,7%)	Zgon	15 (11,5%)	Działania niepożądane, które wystąpiły u ≥5% pacjentów		Infekcje	31 (23,7%)	- o dużym nasileniu	7 (5,3%)	- zapalenie nosogardła	9 (6,9%)	- zapalenie nosogardła o dużym nasileniu	0 (0,0%)	Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	19 (14,5%)	- o dużym nasileniu	16 (12,2%)	- anemia	8 (6,1)	- anemia o dużym nasileniu	7 (5,3%)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	20 (15,3%)	- o dużym nasileniu	8 (6,1%)	- zmniejszenie apetytu	14 (10,7%)	- zmniejszenie apetytu o dużym nasileniu	4 (3,1%)	Zaburzenia psychiatryczne	13 (9,9%)	
Działania/ zdarzenia niepożądane	Naldemedyna, N= 131																																															
Jakiegokolwiek działania niepożądane	105 (80,2%)																																															
Działania niepożądane o dużym nasileniu	40 (30,5%)																																															
Działania niepożądane związane z leczeniem	20 (15,3%)																																															
w tym: zaburzenia żołądkowo-jelitowe	14 (10,7%)																																															
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	12 (9,2%)																																															
w tym: z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych	4 (3,1%)																																															
Ciężkie działania niepożądane, niezakończone zgonem	14 (10,7%)																																															
Zgon	15 (11,5%)																																															
Działania niepożądane, które wystąpiły u ≥5% pacjentów																																																
Infekcje	31 (23,7%)																																															
- o dużym nasileniu	7 (5,3%)																																															
- zapalenie nosogardła	9 (6,9%)																																															
- zapalenie nosogardła o dużym nasileniu	0 (0,0%)																																															
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	19 (14,5%)																																															
- o dużym nasileniu	16 (12,2%)																																															
- anemia	8 (6,1)																																															
- anemia o dużym nasileniu	7 (5,3%)																																															
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	20 (15,3%)																																															
- o dużym nasileniu	8 (6,1%)																																															
- zmniejszenie apetytu	14 (10,7%)																																															
- zmniejszenie apetytu o dużym nasileniu	4 (3,1%)																																															
Zaburzenia psychiatryczne	13 (9,9%)																																															

Referencja	Wyniki		Wnioski
	- o dużym nasileniu	1 (0,8%)	
	- bezsenność	7 (5,3%)	
	- bezsenność o dużym nasileniu	0 (0,0%)	
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	57 (43,5%)	
	- o dużym nasileniu	4 (3,1%)	
	Biegunka	24 (18,3%)	
	- o dużym nasileniu	1 (0,8%)	
	Nudności	17 (13,0%)	
	- o dużym nasileniu	2 (1,5%)	
	Wymioty	16 (12,2%)	
	- o dużym nasileniu	3 (2,3%)	
	Zaburzenia ogólne	30 (22,9%)	
	- o dużym nasileniu	1 (0,8%)	
	- złe samopoczucie/ apatia	13 (9,9%)	
	- złe samopoczucie/ apatia o dużym nasileniu	0 (0,0%)	

15.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia i wyniki zidentyfikowanych opracowań (badań) wtórnych:

- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą lub metaanalizą sieciową dotyczące zastosowania naldemedyny (populacja pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami wymagającymi stosowania opioidów) [12], [13], [14],
- 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą lub metaanalizą sieciową dotyczących zastosowania antagonistów receptora opioidowego, w tym m.in. naldemedyny [15], [16] (populacja pacjentów z nowotworem), [17], [18], [19], [20], [21] (populacja pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami),
- 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy dotyczący zastosowania naldemedyny [22],
- 2 analizy zbiorcze zawierające wyniki porównania naldemedyny względem placebo w populacji pacjentów z nowotworem [23], [24].

Dodatkowo, od Zamawiającego otrzymano 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oraz porównaniami pośrednimi, dotyczący oceny efektów stosowania naldemedyny we wnioskowanym wskazaniu [102].

Podsumowanie wyników i wniosków z badań wtórnych przedstawiono w rozdz. 8.1.

Tabela 62. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz analiz zbiorczych dotyczących stosowania naldemedyny i/lub innych antagonistów receptora opioidowego w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne z meta-analizą			
<p>Song i wsp., 2019 [12]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena aktualnych dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Web of Science oraz Cochrane Library, do 30 sierpnia 2018 roku, z wykorzystaniem słów kluczowych: "Naldemedine" lub "S-297995" i "Opioid-induced constipation" oraz "randomized controlled trials" lub "randomized".</p> <p>W celu identyfikacji badań nieopublikowanych przeszukano rejestry: "ISRCTN Register" oraz "ClinicalTrials.gov" z wykorzystaniem takiej samej strategii.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania bezpośrednio porównujące naldemedynę z placebo lub innym preparatem, - badania dotyczące naldemedyny stosowanej tylko w leczeniu zaparć indukowanych opioidami,</p> <p><u>Wykluczono:</u> - badanie retrospektywne, - badania <i>in vitro</i>, - badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych.</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do przeglądu 5 badań RCT z kontrolą placebo oraz podwójnym zamaskowaniem, obejmujących łącznie 1751 pacjentów dorosłych (≥ 18 lat) z zaparciami indukowanymi opioidami. Trzy badania przeprowadzone zostały wśród pacjentów nieonkologicznych (o identyfikatorach NCT01443403, NCT01965158, NCT01993940, opublikowane przez Webster 2017 i Hale 2017), a 2 badania obejmowały pacjentów z chorobą nowotworową (o identyfikatorach JapicCTI-111510, JapicCTI-132340, opublikowane przez Katakami 2017, Katakami 2017).</p> <p>Stopień wiarygodności ww. badań wynosił >3 punktów w skali Jadad. Pacjenci otrzymywali naldemedynę w dawce 0,1 mg, 0,2 mg, 0,4 mg/ dobę lub tabletkę placebo/ dobę przez okres 14 dni.</p> <p>We wszystkich porównaniach zastosowano metodę efektów losowych (<i>random effects model</i>).</p> <p>Wyniki meta-analizy <u>Odpowiedź na leczenie:</u></p> <p>Naldemedyna 0,1 mg vs placebo, N=114; OR=1,91; 95%CI: 1,13; 3,22; $p < 0,05$; Naldemedyna 0,2 mg vs placebo, N=763; OR=3,00; 95%CI: 1,93; 4,65; $p < 0,00001$; Naldemedyna 0,4 mg vs placebo, N=113; OR=4,73; 95%CI: 1,94; 11,53; $p < 0,001$; Naldemedyna - łącznie vs placebo, N=990; OR=2,96; 95%CI: 2,12; 4,15; $p < 0,00001$.</p> <p><u>Zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień względem stanu początkowego:</u> Naldemedyna 0,1 mg vs placebo, N=114; WMD=1,24; 95%CI: -0,10; 2,58; $p > 0,05$; Naldemedyna 0,2 mg vs placebo, N=763; WMD=2,29; 95%CI: 1,85; 2,73; $p < 0,00001$; Naldemedyna 0,4 mg vs placebo, N=114; WMD=4,00; 95%CI: 0,51; 7,50; $p < 0,05$; Naldemedyna - łącznie vs placebo, N=990; WMD=2,44; 95%CI: 1,98; 2,89; $p < 0,00001$.</p> <p><u>Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane:</u> Naldemedyna 0,1 mg vs placebo, N=117; OR=4,03; 95%CI: 0,44; 37; $p = 0,22$; Naldemedyna 0,2 mg vs placebo, N=757; OR=1,99; 95%CI: 0,60; 6,58; $p = 0,26$; Naldemedyna 0,4 mg vs placebo, N=117; OR=5,72; 95%CI: 0,65; 50,29; $p = 0,12$; Naldemedyna - łącznie vs placebo, N=991; OR=2,40; 95%CI: 1,05; 5,47; $p = 0,04$.</p> <p><u>Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane:</u> Naldemedyna 0,1 mg vs placebo, N=117; OR=1,11; 95%CI: 0,49; 2,54; $p = 0,81$; Naldemedyna 0,2 mg vs placebo, N=757; OR=1,79; 95%CI: 1,32; 2,43; $p = 0,0002$; Naldemedyna 0,4 mg vs placebo, N=117; OR=2,08; 95%CI: 1,21; 3,55; $p = 0,008$; Naldemedyna - łącznie vs placebo, N=991; OR=1,68; 95%CI: 1,30; 2,18; $p < 0,0001$.</p> <p>Większość obserwowanych działań/ zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>najczęściej raportowano wystąpienie biegunki.</p> <p><u>Analiza w podgrupach</u> Zarówno w subpopulacji pacjentów z chorobą nowotworową, jak i u pacjentów nieonkologicznych stosowanie naldemedyny wiązało się z istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w porównaniu do podawania placebo w grupie kontrolnej. Ryzyko ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych w subpopulacji pacjentów onkologicznych było istotnie wyższe w przypadku stosowania naldemedyny względem placebo, jakkolwiek różnica między naldemedyną a placebo raportowana w subpopulacji pacjentów nieonkologicznych nie była istotna statystycznie. Z kolei, częstość występowania jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych była podobna w obu subpopulacjach chorych.</p> <p>Subpopulacja pacjentów onkologicznych <u>Odpowiedź na leczenie:</u> OR=4,52; 95% CI: 2,91; 7,02; p<0,00001; <u>Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane:</u> OR=4,58; 95%CI: 1,39; 15,02; p=0,01; <u>Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane:</u> OR=1,73; 95%CI: 1,11; 2,70; p=0,02.</p> <p>Podsumowując, stosowanie naldemedyny wiązało się z istotnie większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie i zwiększeniem częstości swobodnych wypróżnień względem placebo. Częstość występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych była większa w wyniku stosowania naldemedyny, szczególnie w populacji pacjentów z chorobą nowotworową. Inne działania niepożądane raportowane u pacjentów stosujących naldemedynę cechowały się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem, a leczenie było dobrze tolerowane.</p>
<p>Esmadi i wsp., 2019 [14]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania</u> Oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> ClinicalTrials.gov, MEDLINE/ PubMed, CINAHL, Scopus, MetaRegister of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz Cochrane Database of Systematic Reviews w marcu 2018 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: <i>naldemedine</i> oraz <i>opioid induced constipation</i>. Przeprowadzono również ręczne wyszukiwanie dodatkowych badań na podstawie list bibliograficznych w odnalezionych istotnych publikacjach.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 898 artykułów i abstraktów. Po wykluczeniu 882 publikacji w wyniku selekcji, 6 badań spełniło predefiniowane kryteria i zostało włączonych do metaanalizy [Hale et al. 2017, Hale et al. 2017, Katakami et al. 2017, Katakami et al. 2017 (COMPOSE 4), Webster et al. 2017, Webster et al. 2018]. W badaniach tych uwzględniono łącznie 2762 pacjentów, zarówno z chorobą nowotworową, jak i innymi przewlekłymi schorzeniami wymagającymi stosowania opioidowych leków przeciwbólowych.</p> <p>2 badania RCT zostały przeprowadzone w japońskich ośrodkach klinicznych, 1 badanie – w japońskich i koreańskich ośrodkach klinicznych, a 3 badania miały charakter międzynarodowy. Ww. badania opublikowane zostały w języku angielskim między 2017 a 2018 rokiem.</p> <p>W analizie uwzględniono wyniki dla naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę w bezpośrednim porównaniu z placebo.</p> <p>Wyniki metaanalizy <u>Odpowiedź na leczenie:</u> Naldemedyna 0,2 mg vs placebo; 56,4% vs, 34,7%; p<0,00001. <u>Zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień:</u> Naldemedyna 0,2 mg vs placebo; p<0,00001. <u>Zmiana częstości swobodnych, pełnych wypróżnień (CSBM) na tydzień:</u></p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> - randomizowane, prospektywne badania z kontrolą placebo oceniające naldemedynę w leczeniu zaparcí indukowanych opioidami, - badania opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów, - badania przeprowadzone na ludziach. <p style="text-align: center;"><u>Wykluczono:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania opublikowane w języku innym niż angielski, - badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, - badanie retrospektywne, <ul style="list-style-type: none"> - abstrakty, - opracowania przeglądowe - raporty przypadków. 	<p style="text-align: center;">Naldemedyna 0,2 mg vs placebo; $p < 0,00001$.</p> <p style="text-align: center;"><u>Działania niepożądane w czasie leczenia:</u></p> <p style="text-align: center;">Naldemedyna 0,2 mg vs placebo; OR=1,18; 95%CI: 0,89; 1,55; $p=0,25$.</p> <p>Do działań/ zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie trwania badań należały: biegunka, ból brzucha, wymioty, zmniejszenie apetytu, obniżenie stężenia białych krwinek, zapalenie nosogardła, obniżenie stężenia białka całkowitego we krwi, nadciśnienie, wzrost stężenia zasadowej fosfatasy we krwi oraz wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej. Najczęściej raportowanych działaniem niepożądanym była biegunka.</p> <p>Podsumowując, naldemedyna stosowana w dawce 0,2 mg/dobę w istotny statystycznie sposób wpływa na redukcję objawów związanych z dysfunkcją jelit wywołaną opioidowymi lekami przeciwbólowymi, w tym m.in. istotnie zwiększa częstość swobodnych wypróżnień w czasie leczenia, a jednocześnie charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa względem placebo.</p>
Beale i wsp., 2019 [14] (abstrakt)	<p style="text-align: center;"><u>Cel opracowania</u></p> <p>Ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa naldemedyny w dawce 0,2 mg w porównaniu do alternatywnych metod leczenia zaparcí indukowanych opioidami (metaanaliza sieciowa/ porównanie pośrednie).</p>	<p style="text-align: center;"><u>Przeszukano bazy:</u></p> <p>MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library, w okresie od 14 czerwca 2017 roku.</p> <p>Przeszukano również abstrakty konferencyjne, listy bibliograficzne w zidentyfikowanych artykułach oraz tzw. szarą literaturę.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania randomizowane z grupą kontrolną, fazy III/IV, - badania dotyczące leków zarejestrowanych w UE do leczenia zaparcí indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów. 	<p>Do metaanalizy sieciowej/ porównania pośredniego włączono 26 zidentyfikowanych badań RCT z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub standardową opiekę, w tym w 6 badaniach przedstawiono wyniki dla 12-tygodniowego okresu leczenia (3 badania dotyczyły naldemedyny, 2 badania – porównania naloksegu w dawce 12,5 mg względem naloksegu w dawce 25 mg, a 1 badanie dotyczyło stosowania oksykodonu/naloksonu).</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej sugerowały, że naldemedyna wykazuje efekty porównywalne do innych preparatów stosowanych w leczeniu zaparcí indukowanych opioidami w zakresie parametrów takich jak: wskaźnik odpowiedzi na leczenie, średnia zmiana częstości SBM względem stanu początkowego, ocena nasilenia objawów zaparcia przez pacjentów (PAC-SYM) oraz ryzyko wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn dla 12-tygodniowego okresu leczenia/ obserwacji.</p> <p>Raportowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania oksykodonu/naloksonu w porównaniu do naldemedyny (RR=0,22; 95% CrI: 0,07; 0,60). Z kolei istotną statystycznie przewagę naldemedyny względem naloksegu w dawce 12,5 mg wykazano w przypadku zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień (MD= -0,82; 95%CrI: -1,33; -0,32) oraz zmniejszenia nasilenia objawów zaparcia ocenianych według kwestionariusza SYM-PAC (MD=0,16; 95%CrI: 0,01; 0,30).</p> <p>Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie wyników 2 badań raportujących punkty końcowe dla 52 tygodni leczenia, wykazały, że stosowanie naldemedyny wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych (RR=0,84; 95% CI: 0,75; 0,94), niższym ryzykiem wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych (RR= 0,19; 95%CI: 0,07; 0,52) oraz niższym ryzykiem wystąpienia wzdęć (RR=0,10; 95%CI: 0,03; 0,41)</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>względem naloksegołu w dawce 25 mg. Między grupami nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: bólu brzucha, wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn, ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych, zgonu, biegunki, nudności, wymiotów lub poważnych zdarzeń sercowych.</p> <p>Podsumowując, skuteczność kliniczna naldemedyny jest większa niż efekty stosowania naloksegołu w dawce 12,5 mg oraz porównywalna do naloksegołu stosowanego w dawce 25 mg w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni, przy czym w leczeniu długotrwałym naldemedyna cechuje się istotnie lepszą tolerancją niż naloksegoł 25 mg.</p>
<p>Candy i wsp., 2018 [15]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: wysoka</p>	<p><u>Cel opracowania</u> Ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania antagonistów receptora opioidowego μ w leczeniu dysfunkcji jelitowych wywołanych opioidami u chorych z nowotworem lub/i poddanych opiece paliatywnej.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> CENTRAL (CRSO) od 2007 do 2017 roku, MEDLINE i MEDLINE od 2007 do 28 sierpnia 2017 roku, Embase (Ovid) od 2007 do 35. tygodnia 2017 roku, CINAHL (EBSCO) od 1982 do sierpnia 2017 roku oraz Web of Science (SCI-Expanded and CPCI-S) od 1945 do 18 sierpnia 2017 roku.</p> <p>Przeszukano także 3 rejestry badań klinicznych do marca 2016 roku: The metaRegister of controlled trials (mRCT), ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Nie stosowano ograniczeń w zakresie języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania randomizowane z grupą kontrolną, podwójnym zamaskowaniem, - badania oceniające efekty kliniczne stosowania antagonistów receptora opioidowego typu μ, niezależnie od dawki i drogi podania w leczeniu zaparć wywołanych opioidami, - badania opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów, - badania przeprowadzone u chorych onkologicznych lub/i 	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do przeglądu 8 badań RCT uwzględniających łącznie 1022 pacjentów z chorobą nowotworową (niezależnie od stadium zaawansowania) lub poddanych opiece paliatywnej z powodu jakiegokolwiek schorzenia. Poza 7 badaniami RCT obejmującymi 976 pacjentów spełniających kryteria włączenia (Ahmedzai 2012, Bull 2015, Katakami 2017, Portenoy 2008, Slatkin 2009, Sykes 1996, Thomas 2008) uwzględniono także 1 badanie RCT przeprowadzone w ogólnej populacji pacjentów, ale z subanalizą w wyodrębnionej grupie 46 pacjentów z chorobą nowotworową (Dupoirion 2017).</p> <p>Efekty kliniczne stosowania antagonistów receptora opioidowego typu μ, takich jak naldemedyna oraz nalokson (podawanych równoległe z przeciwbólowymi lekami opioidowymi) oceniano u pacjentów onkologicznych. Z kolei, metylnaltrekson podawano w postaci iniekcji w populacji pacjentów poddanych opiece paliatywnej, z których większość miała nowotwór w stadium zaawansowanym. Efekty kliniczne stosowania naldemedyny lub metylnaltreksonu oceniano względem placebo, a efekty naloksonu – względem placebo lub stosowania samego opioidu.</p> <p><u>Naldemedyna</u> <u>Częstość swobodnych wypróżnień (SBM) w czasie 2 tygodni leczenia:</u> Naldemedyna vs placebo; N=225; RR=1,93; 95%CI: 1,36; 2,74; Naldemedyna 0,1 vs naldemedyna 0,2; RR=0,73; 95%CI: 0,55; 0,95; Naldemedyna 0,1 vs naldemedyna 0,4; RR=0,69; 95%CI: 0,53; 0,89 (dowody naukowe umiarkowanej jakości).</p> <p>Wyniki analizy porównawczej wskazały na istotną statystycznie przewagę naldemedyny względem placebo.</p> <p>U pacjentów stosujących naldemedynę raportowano 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych (dowody niskiej jakości). W wyniku leczenia naldemedyną obserwowano zwiększenie częstości działań/ zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie (RR=1,36; 95% CI: 1,04; 1,79; dowody naukowe umiarkowanej jakości). Do najczęstszych działań niepożądanych należała biegunka. Co istotne, stwierdzono brak wpływu naldemedyny na wystąpienie zespołu odstawienia opioidów.</p> <p><u>Nalokson/oksykodon</u> W zidentyfikowanych badaniach dotyczących naloksonu nie oceniano wskaźnika odpowiedzi w czasie 2 pierwszych tygodni leczenia. Dowody naukowe wskazały na brak różnic między podawaniem samego</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>otoczonych opieką paliatywną, bez względu na rodzaj choroby lub wiek,</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania przeprowadzone u chorych stosujących stałe dawki opioidów ($\geq 95\%$) i u których występują zaparcia nieustępujące po podaniu środków przeczyszczających. <p><u>Wykluczono:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - otwarte, przedłużone fazy badań RCT, - analizy <i>post-hoc</i>. 	<p>naloksonu (dowody bardzo niskiej jakości), a stosowaniem naloksonu w skojarzeniu z oksykodonem (dowody umiarkowanej jakości) w zakresie wpływu na siłę działania przeciwbólowego opioidu. Dowody naukowe niskiej jakości wskazały, że stosowanie połączenia naloksonu z oksykodonem nie zwiększa ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, a dowód naukowy umiarkowanej jakości wskazał, że połączenie to nie zwiększa ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Metylnaltrekson</u></p> <p>W analizie zbiorczej opartej na wynikach 2 badań klinicznych obejmujących 287 pacjentów wykazano, że metylnaltrekson w porównaniu do placebo indukuje więcej swobodnych wypróżnień w czasie 24 godzin od podania (RR=2,77; 95%CI: 1,91; 4,04), a także zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie w czasie 2 tygodni (RR=9,98; 95%CI: 4,96; 20,09). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (wypróżnienie niewywołane środkiem przeczyszczającym) w czasie 24 godzin od podania pierwszej dawki metylnaltreksonu wynosił 59,1%, a po podaniu placebo – 19,1%.</p> <p>Stosowanie metylnaltreksonu nie zwiększało ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, których częstość była niższa w grupie badanej niż grupie kontrolnej (RR=0,59; 95%CI: 0,38; 0,93). Jednocześnie częstość występowania jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, przy czym metylnaltrekson zwiększał ryzyko bólu brzucha i wzdęć.</p> <p>Podsumowując, dostępne dowody naukowe wskazują, że naldemedyna wpływa na istotną statystycznie poprawę funkcji jelit w czasie 2 tygodni leczenia w populacji pacjentów dorosłych stosujących opioidy z powodu nowotworu, a metylnaltrekson istotnie poprawia funkcję jelit u pacjentów poddanych opiece paliatywnej.</p>
<p>Garcia i wsp. 2018 [16]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania</u></p> <p>Oszacowanie korzyści i ryzyka interwencji farmakologicznych (także stosowanych <i>off-label</i>) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów z nowotworami</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u></p> <p>PubMed, EMBASE, Cochrane library, oraz rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania uwzględniające pacjentów dorosłych i pediatrycznych z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami (<3 wypróżnienia w czasie ostatniego tygodnia i brak wypróżnień w czasie 24 lub 48 godzin), - badania oceniające efekty stosowania antagonistów obwodowych receptorów opioidowych μ (metylnaltrekson, nalokson, alvimopan, naloksegon, naldemedyna), selektywnych agonistów receptora dla 5-HT4 	<p>W czasie przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano: 1 przegląd systematyczny wysokiej jakości, 4 metaanalizy oparte na indywidualnych wynikach, 1 metaanalizę sieciową, 3 metaanalizy z agregacją danych, a także opublikowane oraz nieopublikowane dane z 24 badań RCT oraz raportu przypadku opisanego w populacji pediatrycznej.</p> <p>Odnalezione badania pierwotne obejmowały pacjentów dorosłych z chorobami nowotworowymi i zaparciami indukowanymi opioidami (68-100%). Nie odnaleziono żadnych badań RCT dotyczących efektów leczenia zaparć indukowanych opioidami u onkologicznych pacjentów pediatrycznych.</p> <p>Ocena korzyści i ryzyka związanego z leczeniem</p> <p><u>Naldemedyna</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe niskiej jakości wskazały, że naldemedyna normalizuje ruchy jelit i zwiększa częstość swobodnych wypróżnień, a tym samym wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR=2,02; 95% CI: 1,61; 2,55; NNT=3; 95% CI: 2; 4), ale jednocześnie wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (RR=1,39; 95%CI: 1,06; 1,82; NNH=5; 95%CI: 3; 20), w tym biegunki mogącej prowadzić do przerwania leczenia.</p> <p>Ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych niemożliwe jest oszacowanie efektywności klinicznej naldemedyny u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Nalokson</u></p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>(prucalopryd), lubiprostonu, inne środki przeczyszczające, w tym: senses, bisakodyl, laktuloza, tlenek magnezu i dokuzan,</p> <p>- badania kontrolowane: placebo, aktywny komparator.</p> <p><u>Wykluczono:</u></p>	<p>Dowody naukowe o bardzo niskiej jakości wskazały, że nalokson w połączeniu z oksykodonem zmniejsza nasilenie/ objawy zaparć indukowanych opioidami w ocenie pacjenta i redukuje ryzyko ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych bez osłabiania działania przeciwbólowego w porównaniu do stosowania samego oksykodonu u pacjentów dorosłych.</p> <p>Ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych niemożliwe było oszacowanie efektywności klinicznej naldemedyny u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Naloksegol</u></p> <p>Dowody naukowe sugerowały, że naloksegol w dawce 25 mg/dobę zwiększa częstość swobodnych wypróżnień oraz poprawia jakość życia pacjentów kosztem wyższego ryzyka wystąpienia bólu brzucha. Większa dawka naloksegolu (50 mg/dobę) nie ma wpływu na jakość życia pacjentów ale zwiększa częstość występowania działań niepożądanych, w tym bólu brzucha i biegunki.</p> <p><u>Alwimopan</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe sugerowały, że alwimopan skraca czas do odnowy ścian przewodu żołądkowo-jelitowego, a także skraca czas hospitalizacji dorosłych pacjentów z nowotworem jelita grubego lub pęcherza moczowego, którzy poddani byli zabiegowi chirurgicznemu.</p>
<p>Sridharan i wsp., 2018 [17]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania</u></p> <p>Porównanie efektów klinicznych dostępnych interwencji farmakologicznych w leczeniu zaparć indukowanych opioidami (meta-analiza sieciowa).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u></p> <p>Medline (przez PubMed) oraz Cochrane CENTRAL, do 15 czerwca 2017 roku.</p> <p>Przeszukano także ręcznie listy bibliograficzne odnalezionych artykułów.</p> <p>Nie stosowano ograniczeń co do języka ani daty publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>- randomizowane, kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami, takimi jak choroba nowotworowa, zapalenie stawów lub po operacjach ortopedycznych, którzy otrzymywali opioidy i u których wystąpiły zaparcia,</p> <p>- badania porównujące oceniane interwencje względem placebo lub aktywnego komparatora.</p> <p><u>Wykluczono:</u></p>	<p>W czasie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 218 artykułów, z których 23 badania zostały włączone do przeglądu, a 21 badań spełniło kryteria włączenia do meta-analizy, w tym 1 badanie fazy IIb dotyczące zastosowania naldemedyny [Katakami 2017 [6]].</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów raportujących spontaniczne wypróżnienie tj. bez konieczności zastosowania jakichkolwiek środków przeczyszczających w czasie wcześniejszych 24 godzin. Ww. punkt końcowy oceniany był w 16 badaniach RCT obejmujących łącznie 4048 pacjentów.</p> <p>Wyniki mieszanego porównania pośredniego</p> <p><u>Liczba pacjentów raportujących spontaniczne wypróżnienie:</u></p> <p>Naldemedyna vs naloksegol: OR=0,3; 95%CI: 0,1; 0,7; p<0,05.</p> <p>Naldemedyna vs alwimopan: OR=0,4; 95%CI: 0,1; 0,9; p<0,05.</p> <p>Naldemedyna vs metylnaltrekson <i>podawany doustnie</i>: OR=0,5; 95%CI: 0,2; 1,3; p>0,05.</p> <p>Naldemedyna vs metylnaltrekson <i>podawany podskórnie</i>: OR=1,2; 95%CI: 0,5; 3,2; p>0,05.</p> <p>W przypadku porównań względem placebo, częstość swobodnych wypróżnień była istotnie statystycznie większa w wyniku stosowania: metylnaltreksonu podawanego podskórnie, naldemedyny (OR=5,77; 95%CI: 2,54; 13,11), metylnaltreksonu podawanego doustnie, prucaloprydu, alwimopanu, naloksegolu lub lubiprostonu.</p> <p>W odniesieniu do konieczności ratunkowego zastosowania środków przeczyszczających, wykazano, że leczenie za pomocą metylnaltreksonu podawanego podskórnie, naldemedyny (OR=0,23; 95%CI: 0,10; 0,53) lub alwimopamu wiązało się z istotną statystycznie redukcją częstości doraźnego przyjmowania środków przeczyszczających w porównaniu do placebo. Różnicy takiej nie stwierdzono w wyniku stosowania preparatów z senu lub lubiprostonu.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>Nie raportowano istotnych statystycznie zmian nasilenia bólu w przypadku stosowania opioidowych leków przeciwbólowych wraz z naloksonem lub metylnaltreksonem podawanym podskórnie. Wykazano, że stosowanie lubiprostonu oraz naldemedyny wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem częstości działań niepożądanych w porównaniu z placebo.</p> <p>Analiza w podgrupach</p> <p>Efekty leczenia zapańc indukowanych opioidami u pacjentów onkologicznych oceniano tylko w przypadku stosowania naldemedyny i metylnaltreksonu podawanego podskórnie. Wyniki porównania wskazały na istotne zwiększenie częstości swobodnych wypróżnień zarówno w wyniku stosowania naldemedyny (OR=5,8; 95%CI: 2,5; 13,1), jak i metylnaltreksonu (OR=7,4; 95%CI: 4,9; 11,2) względem placebo.</p> <p>Jakość dowodowa przeprowadzonych porównań została określona przez autorów opracowania jako niska lub bardzo niska.</p> <p>Podsumowując, najlepszą interwencją w leczeniu zapańc indukowanych opioidami (lepszą od pozostałych) był metylnaltrekson podawany podskórnie.</p>
<p>Luthra i wsp., 2018 [18]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: niska</p>	<p><u>Cel opracowania</u> Ocena efektów klinicznych dostępnych interwencji farmakologicznych w leczeniu zapańc indukowanych opioidami (metaanaliza sieciowa).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE, EMBASE oraz EMBASE Classic, PUBMED, od 2012 roku do grudnia 2017 roku, a także centralny rejestr badań Cochrane. Ręcznie przeszukano listy bibliograficzne odnalezionych artykułów. W celu odnalezienia badań nieopublikowanych przeszukano także rejestr clinicaltrials.gov.</p> <p>Przeszukano zbiory abstraktów konferencyjnych, które odbyły się między 2012 a 2017 rokiem. Zidentyfikowane pierwotnie abstrakty były oceniane przez 2 analityków pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do przeglądu.</p> <p>Nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne oceniające farmakologiczne efekty stosowania: metylnaltreksonu,</p>	<p>W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 2523 artykułów. Z 48 publikacji ocenionych na podstawie pełnych tekstów, 21 badań zostało wykluczonych, a 27 badań kontrolowanych placebo i obejmujących 9149 pacjentów, zostało włączonych do przeglądu. Z 27 badań RCT, w 22 badaniach oceniano efekty stosowania antagonistów receptora opioidowego typu μ w leczeniu zapańc indukowanych opioidami (5 badań dotyczyło naloksonu, 4 – metylnaltreksonu, 5 – naldemedyny [Webster 2017, Katakami 2017, Katakami 2017 (COMPOSE-4), Hale 2017 (COMPOSE-1), Hale 2017 (COMPOSE-2)], 4 – alwimopanu, 2 – naloksegołu oraz 2 – bewenopranu), w 3 badaniach oceniano efektywność kliniczną lubiprostonu, a w 2 – prukaloprydu.</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli zwiększenia częstości wypróżnień ≥ 3/ tydzień wraz ze wzrostem liczby wypróżnień o ≥ 1/ tydzień względem stanu początkowego lub nie uzyskali średnio ≥ 3 wypróżnień/ tydzień.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej <u>Brak odpowiedzi na leczenie</u></p> <p>Analiza pierwszorzędownego punktu końcowego wykazała, że najskuteczniejszym lekiem (względem placebo) spośród wszystkich 9 ocenianych interwencji farmakologicznych w leczeniu zapańc indukowanych opioidem jest nalokson (2 badania RCT: RR=0,65; 95%CI: 0,52; 0,80; P_{score}=0,84), a następnie naldemedyna (5 badań RCT: RR=0,67; 95% CI: 0,59; 0,77; P_{score}=0,80).</p> <p>Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie różnicę między naloksonem a metylnaltreksonem podawanym doustnie oraz lubiprostonem, a także między naldemedyną a naloksegołem, doustnym metylnaltreksonem oraz lubiprostonem.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>naloksonu, naldemedyny, bewenopranu, lubiprostonu, prukaloprydu, naronaprydu, welusetragu, linaklotydu lub plecanytydu u pacjentów dorosłych z zaparciami indukowanymi opioidami, - uwzględniono również pierwsze fazy badań przeprowadzonych w schemacie skrzyżowanym (tzw. <i>cross-over</i>).</p>	<p>W przypadku zawężenia definicji braku odpowiedzi na leczenie do odsetka pacjentów, którzy nie osiągnęli zwiększenia częstości wypróżnień ≥ 3/ tydzień wraz ze wzrostem liczby wypróżnień o ≥ 1/ tydzień względem stanu początkowego, najbardziej skutecznym preparatem (względem placebo) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami była naldemedyna (5 badań RCT: RR=0,66; 95%CI: 0,56; 0,77; P_{score}=0,91), a następnie alwimopan (2 badania RCT: RR=0,74; 95%CI: 0,57; 0,94; P_{score}=0,71).</p> <p>Porównanie pośrednie dla ww. punktu końcowego wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między aktywnymi interwencjami.</p> <p>Podsumowując, wyniki przeglądu oraz meta-analizy sieciowej wykazały, że naldemedyna oraz stanowią najbardziej skuteczne preparaty w leczeniu zaparć indukowanych opioidami. Nalokson cechował się ponadto najlepszą tolerancją i profilem bezpieczeństwa spośród wszystkich analizowanych preparatów.</p>
<p>Nishie i wsp., 2019 [19]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania</u> Ocena skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa leków z grupy PAMORA (antagonistów receptora opioidowego typu μ) u pacjentów z zaparciami indukowanymi opioidami (metaanaliza).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Embase (od 1946 do 12 lutego 2018 roku) oraz bazy Cochrane (od 1 stycznia do 12 lutego 2018 roku).</p> <p>Wykorzystano słowa kluczowe: "bowel dysfunction" OR "constipation" AND "mu-opioid antagonist" OR "Naldemedine" OR "Rizmoic" OR "S-297995" OR "Symproic" OR "Methylnaltrexone" OR "Relistor" OR "MRZ-2663" OR "Naloxegol" OR "Movantik" OR "NKTR-118" OR "Bevenopran" OR "CB-5945" OR "Axelopran" OR "TD-1211."</p> <p>Ręcznie przeszukano listy bibliograficzne artykułów odnalezionych w Google Scholar oraz w istotnych opracowaniach przeglądowych, a także przeszukano rejestr badań ClinicalTrials.gov.</p> <p>Nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p>	<p>W czasie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 816 artykułów, z których w wyniku selekcji wyodrębniono 31 publikacji dotyczących badań RCT obejmujących 7849 pacjentów, które zostały włączone do meta-analizy (7 badań dotyczyło zastosowania naldemedyny (N=1399) [Katakami 2017, Katakami 2017 (COMPOSE-4), Hale 2017 (COMPOSE-1 i COMPOSE-2), Webster 2017 (abstrakt), Webster 2017, Lynn 2016 (abstrakt)], 7 – metylnaltreksonu (N=605), 4 – alwimopan (N=518), 6 – naloksegołu (N=457), 5 – bewenopranu (N=776) oraz akslopranu (N=69). Trzy badania RCT zostały opisane w 1 publikacji.</p> <p>We wszystkich 29 badaniach, w grupie kontrolnej stosowano placebo (N=3935).</p> <p>Wyniki meta-analizy</p> <p><u>Zmiana częstości swobodnych wypróżnień/ tydzień względem stanu początkowego:</u> PAMORA vs placebo (20 badań RCT): MD=1,43; 95%CI: 1,18; 1,68; p<0,00001. Naldemedyna vs placebo (6 badań RCT): MD=1,71; 95%CI: 1,13; 2,28; p<0,00001.</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie:</u> PAMORA vs placebo (21 badań RCT): RR=1,81; 95%CI: 1,55; 2,12; p<0,00001. Naldemedyna vs placebo (5 badań RCT): RR=1,69; 95%CI: 1,44; 1,98; p<0,00001.</p> <p><u>Poprawa jakości życia według Patient Assessment of Constipation of Quality of Life Scale (PAC-QOL):</u> PAMORA vs placebo (8 badań RCT): MD= -0,22; 95%CI: -0,28; -0,17; p<0,00001 Naldemedyna vs placebo (1 badanie RCT; COMPOSE-3): MD= -0,30; 95%CI: -0,41; -0,18; p<0,00001.</p> <p><u>Działania/ zdarzenia niepożądane:</u> PAMORA vs placebo (26 badań RCT): RR=1,10; 95%CI: 1,06; 1,15; p<0,00001. Naldemedyna vs placebo (7 badań RCT): p>0,05</p> <p><u>Ciężkie działania niepożądane:</u> PAMORA vs placebo (17 badań RCT): RR=1,04; 95%CI: 0,85; 1,28; p=0,68. Naldemedyna vs placebo (7 badań RCT): p>0,05.</p> <p>Podsumowując, wyniki przeprowadzonej meta-analizy wykazały, że leki z grupy PAMORA, w tym naldemedyna, są wysoce skuteczne w terapii zaparć indukowanych opioidami, co mierzono istotnym statystycznie zwiększeniem częstości swobodnych wypróżnień/ tydzień względem stanu początkowego,</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, opublikowane oraz nieopublikowane, w których oceniano efektywność leków z grupy PAMORA w porównaniu z placebo u pacjentów z zaparciami indukowanymi opioidami.</p> <p><u>Wykluczono:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania w schemacie skrzyżowanym (<i>cross-over</i>), - badania randomizowane klastrowe. 	<p>istotnie większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie, jak i istotną poprawą jakości życia pacjentów. Mimo, że zastosowane leczenie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna z placebo.</p>
<p>Nee i wsp., 2018 [20]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania</u> Aktualizacja poprzedniego przeglądu systematycznego z metaanalizą (Ford i wsp., 2013), z uwzględnieniem dodatkowych, najnowszych badań dotyczących leczenia zaparć indukowanych opioidami (w tym badań dotyczących zastosowania naldemedyny).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE (od 1950 do marca 2017 roku), EMBASE (Elsevier Science: od 1975) oraz EMBASE Classic (od 1947 do marca 2017 roku), Web of Science (Institute for Scientific Information: od 1900 do marca 2017 roku) oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 1996 do marca 2017 roku).</p> <p>Wykorzystano słowa kluczowe: „constipation, gastrointestinal transit, chronic constipation, slow transit” w połączeniu z „opiate alkaloids, analgesics, opioid, opiate” oraz „narcotic antagonists, naltrexone, naloxone, naloxegol, mu opioid receptors, serotonin receptor agonists, serotonin receptor agonists, guanylate cyclase-coupled, guanylate cyclase, chloride channels, methyl naltrexone, alvimopan, 5-HT4, prucalopride, lubiprostone, linaclotide, naldemedine lub TD-1211”.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p>	<p>W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 886 publikacji, z których 35 poddano dalszej szczegółowej analizie. Ostatecznie do przeglądu włączono 26 publikacji dotyczących 28 randomizowanych badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo.</p> <p>Wszystkie badania były opublikowane w języku angielskim; 24 badania dotyczyły zastosowania antagonistów receptora opioidowego μ (5 - naloksonu, 4 - alvimopanu, 3 - naloksegołu, 7 - metylnaltreksonu, 4 - naldemedyny [badania o akronimach COMPOSE-4, COMPOSE-1 oraz COMPOSE-2 oraz badanie Webster 2017], 1 - akselepranu), a 4 badania dotyczyły zastosowania leków innych niż antagoniści receptora opioidowego (3 - lubiprostonu i 1 - prukaloprydu).</p> <p>Najczęściej ocenianym punktem końcowym w ramach ww. badań była częstość swobodnych wypróżnień ≥ 3/ tydzień w czasie trwania leczenia. Łącznie, 5390 pacjentów było przydzielonych do grup stosujących aktywną interwencję, a 3491 do grup, w których podawano placebo.</p> <p>Wyniki meta-analizy <u>Odpowiedź na leczenie:</u> Aktywne leczenie farmakologiczne vs placebo: 51.3% vs 33.1%; RR (dla braku odpowiedzi na leczenie) =0,70; 95%CI: 0,64; 0,75; $p < 0,05$; NNT=5.</p> <p>W przypadku ograniczenia meta-analizy do wyników raportowanych dla preparatów i dawek zarejestrowanych przez agencję FDA do leczenia zaparć indukowanych opioidami tj. naldemedyny, lubiprostonu, metylnaltreksonu, naloksegołu raz naloksonu, ryzyko braku odpowiedzi na leczenia wyniosło: RR=0,69 (95%CI: 0,62; 0,77), a parametr NNT= 5 (95%CI: 4; 7), co wskazuje na istotną statystycznie przewagę skuteczności klinicznej ocenianych interwencji względem placebo.</p> <p><u>Działania/ zdarzenia niepożądane:</u> Dane dotyczące działań/ zdarzeń niepożądanych w każdej z grup przedstawione były w 23 badaniach klinicznych. Wystąpienie co najmniej 1 nowego działania/ zdarzenia niepożądanego raportowano u 58,2% pacjentów stosujących interwencję farmakologicznie czynne oraz u 53,0% chorych</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oceniające efekty farmakologicznych interwencji w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.</p> <p><u>Wykluczono:</u> - brak danych.</p>	<p>przyjmujących placebo. Różnica między grupami była istotna statystycznie: RR=1,10 (95%CI: 1,05; 1,16; p<0,001), a parametr NNH wyniósł 21. Ryzyko wystąpienia 3 najczęstszych działań niepożądanych tj. biegunki, bólu brzucha i nudności/ wymiotów było istotnie wyższe w czasie stosowania aktywnych interwencji w porównaniu z placebo (p<0,009). Odsetek pacjentów wycofanych z badania w powodu działań/ zdarzeń niepożądanych oceniany w 20 badaniach klinicznych wynosił 7,4% oraz 4,7%, odpowiednio w grupach badanych i kontrolnych, a obserwowana różnica była statystycznie istotna (p=0,002, NNH=36; 95%CI: 22; 96).</p> <p><u>Naldemedyna</u></p> <p>Wyniki 4 badań RCT III fazy wykazały, że łącznie 367 pacjentów z 823 (44,6%) stosujących naldemedynę nie osiągnęło odpowiedzi na leczenie w porównaniu z 459 pacjentami z 702 (65,4%), którzy otrzymywali placebo, a oszacowane ryzyko braku odpowiedzi było istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania naldemedyny (RR=0,65; p<0,001).</p> <p>W 1 badaniu przeprowadzonym w populacji pacjentów z chorobą nowotworową, jedynie 28,8% pacjentów w grupie badanej nie osiągnęło odpowiedzi na leczenie, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 65%. W 3 pozostałych badaniach RCT uwzględniających pacjentów stosujących opioidy z powodu bólu nienowotworowego, brak odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 46,7% chorych stosujących naldemedynę oraz u 65,4% pacjentów z grup kontrolnych, w których podawano placebo.</p> <p><u>Nalokson</u></p> <p>Efekty kliniczne naloksonu w leczeniu zaparć indukowanych opioidami oceniano w 5 badaniach RCT. Z grupy 482 pacjentów stosujących nalokson przez okres od 3 do 12 tygodni, 212 chorych (43,9%) nie osiągnęło odpowiedzi na leczenie. W grupie kontrolnej, spośród 356 chorych stosujących placebo, 250 pacjentów (70,2%) nie uzyskało odpowiedzi na leczenia; raportowana różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść naloksonu (RR=0,63; p<0,001).</p> <p>Podsumowując, wyniki niniejszego przeglądu systematycznego i meta-analizy wskazały na wysoką skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa antagonistów receptora opioidowego typu μ w leczeniu zaparć indukowanych opioidami. Natomiast leki przeczyszczające takie jak prukalopryd i lubiproston okazały się być nieznacznie lepsze niż placebo w zakresie redukcji zaparć indukowanych opioidami.</p>
<p>Saleem i wsp., 2017 [21] (abstrakt)</p>	<p><u>Cel opracowania</u> Ocena efektywności klinicznej preparatów stosowanych w leczeniu zaparć indukowanych opioidami (metaanaliza).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania opublikowane zawierające wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych.</p> <p><u>Wykluczono:</u> - brak danych.</p>	<p>W czasie przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do metaanalizy 24 badania kliniczne, w których analizowano dychotomiczne punkty końcowe (8 badań dotyczyło stosowania metylnaltreksonu, 3 badania – naloksonu, 2– naloksegotu, 3 – lubiprostonu, 4 – alwimopanu, 2 – naldemedyny, 1 – prukaloprydu i 1 badanie – akselepranu).</p> <p>Łącznie w ww. badaniach uwzględniono 8918 pacjentów z zaparciami indukowanymi stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych.</p> <p>Wyniki meta-analizy <u>Zwiększenie częstości wypróżnień:</u> Aktywne leczenie farmakologiczne vs placebo: OR=2,57; 95%CI: 2,037; 3,242; p=0,000).</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>Jak podkreślili autorzy opracowania, rozbieżności w zakresie ocenianych punktów końcowych oraz czasu trwania badań komplikowały przeprowadzenia porównania.</p> <p>W badaniach oceniających czas do wystąpienia pierwszego spontanicznego wypróżnienia (jako pierwszorzędowego punktu końcowego) wykazano istotną statystycznie przewagę leczenia farmakologicznego względem placebo: OR=3,892; 95%CI: 2,177; 6,957; p=0,0014), podobnie jak w badaniach oceniających częstość swobodnych wypróżnień na tydzień: OR=2,056; 95%CI: 1,732; 2,442; p<0,05).</p> <p>Podsumowując, uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność kliniczną farmakologicznych środków w leczeniu zaparć indukowanych opioidami. W badaniach oceniających czas do wystąpienia wypróżnienia raportowano większą skuteczność preparatów farmakologicznie czynnych względem placebo, choć nie tak znaczącą klinicznie w przypadku przewlekłych zaparć. Z kolei, wyniki badań oceniających częstość wypróżnień/ tydzień wskazały na korzyść preparatów farmakologicznie czynnych względem placebo, niezależnie od mechanizmu działania.</p>
Blair 2019 [22]	<p><u>Cel opracowania</u> Przegląd dowodów naukowych dotyczących właściwości farmakologicznych, skuteczności klinicznej oraz tolerancji naldemedyny.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> EMBASE, MEDLINE oraz PubMed od 1946 roku.</p> <p>W celu identyfikacji istotnych artykułów oraz badań nieopublikowanych przeszukano także rejestry badań klinicznych i tematyczne strony internetowe. Zastosowano słowa kluczowe: Naldemedine, Rizmoic, Symproic, S297995, constipation, dyschezia, obstipation.</p> <p><u>Data ostatniego wyszukiwania:</u> 17 czerwiec 2019 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Wykluczono:</u></p>	<p>W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 130 publikacji, w tym 11 artykułów dotyczyło oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania naldemedyny.</p> <p>Poza danymi z zakresu budowy chemicznej, właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych naldemedyny, wynikami randomizowanego badania fazy IIb mającego na celu określenie efektywnej dawki leku, w niniejszym opracowaniu opisano metody przeprowadzenia i wyniki badań klinicznych, w których stosowano naldemedynę u pacjentów z zaparciami indukowanymi stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowych badań RCT III fazy o akronimach COMPOSE-1 oraz COMPOSE-2, przeprowadzonych z podwójnym zamaskowaniem w populacji pacjentów stosujących opioidy z powodu bólu nienowotworowego, - wielośrodkowego badania RCT III fazy o akronimie COMPOSE-4, przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem w populacji pacjentów z chorobą nowotworową. <p>Wyniki z ww. badań o najwyższym poziomie wiarygodności uzupełnione zostały o obserwacje z badań pierwotnie zaprojektowanych w celu oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - długoterminowego (52-tygodniowe) badania RCT III fazy z podwójnym zamaskowaniem o akronimie COMPOSE-3, przeprowadzonego w populacji pacjentów stosujących opioidy z powodu bólu nienowotworowego, - przedłużonej (12-tygodni), otwartej i jednoramiennej badania RCT (COMPOSE-4) o akronimie COMPOSE-5, przeprowadzonej w populacji pacjentów z chorobą nowotworową, - 2 otwartych, jednoramiennych badań III fazy o akronimach COMPOSE-6 oraz COMPOSE-7, przeprowadzonych wśród pacjentów stosujących opioidy z powodu bólu nienowotworowego. <p>Podsumowując, obserwacje z ww. badań klinicznych jednoznacznie wskazują, że naldemedyna, będąca lekiem z grupy PAMORA, zwiększa częstość swobodnych wypróżnień u pacjentów cierpiących na zaparcia indukowane stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych z powodu bólu nowotworowego, jak i bólu nienowotworowego. Ponadto, wpływając na zmniejszenie objawów</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Costello Medical [102]</p>	<p><u>Cel opracowania</u> Zebranie danych dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa naldemedyny, a także wpływu leczenia zaparć indukowanych opioidami na jakość życia pacjentów, w porównaniu do istotnych interwencji alternatywnych (meta-analiza sieciowa).</p> <p>Opracowanie wtórne dostarczone przez Zamawiającego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE, w tym MEDLINE In-Process, MEDLINE Daily, Epub Ahead of Print and Versions (od 1946 do 14 czerwca 2017 roku), Embase (od 1974 do 14 czerwca 2017 roku) oraz Cochrane Library. W czasie przeszukiwania baz danych wykorzystano słowa kluczowe związane z terminami: opioids, constipation, OIC treatments, randomised controlled trials (RCTs), non-RCTs. Przeszukano także książkę abstraktów konferencyjnych, listy bibliograficzne odnalezionych przeglądów oraz rejestr badań klinicznych <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - badania prospektywne, interwencyjne, randomizowane jak i nierandomizowane, z grupą kontrolną oraz jednoramienne, w których oceniano efekty kliniczne naldemedyny oraz innych preparatów stosowanych w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.</p>	<p>związanych z dysfunkcją jelit i wywołanych opioidami, naldemedyna istotnie poprawia jakość życia pacjentów. Leczenie naldemedyną jest ogólnie dobrze tolerowane i nie wpływa na wielkość efektu przeciwbólowego opioidów ani nie wywołuje objawów zespołu odstawiennego.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 2492 artykuły, z których 143 publikacje zostały poddane ocenie w oparciu o pełne teksty. Ostatecznie, do przeglądu włączono 104 publikacje dotyczące 57 badań klinicznych, odnalezione w elektronicznych bazach danych, 1 dodatkową publikację wyszukaną w bibliografii oraz 2 abstrakty konferencyjne. Z 57 badań wyodrębniono 29, spośród których 8 badań nie zawierało danych dotyczących leczenia za pomocą zarejestrowanych dawek leku. Z pozostałych 21 badań, w 14 nie raportowano wyników w 12. lub 52. dniu leczenia. Każde z 7 pozostałych badań klinicznych zostało włączone do co najmniej 1 metaanalizy sieciowej (naldemedyna – 3; naloksegol 12,5 mg lub 25mg – 3; oksykodon/nalokson PR – 1). W ramach przeglądu nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do rodzaju/ metodyki badania klinicznego. Jedynym kryterium włączenia była ocena efektów leczenia zaparć indukowanych opioidami oraz raportowanie wyników w 12. lub 52. tygodniu terapii. Jako komparatory do porównania z naldemedyną wybrano: - naloksegol w dawce 25 mg/dobę, - naloksegol w dawce 12,5 mg/dobę, - oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (PR) w dawce 20-80 mg/dobę/ nalokson PR (w proporcji 2:1), - metyloналtrekson w dawce 8-12 mg co drugi dzień, - lubiproston w dace 24 µg/2xdobę (tylko w analizach eksploracyjnych [niezarejestrowany w Unii Europejskiej do leczenia zaparć poopiodowych]).</p> <p>Na podstawie dostępnych danych możliwe było przeprowadzenie meta-analizy sieciowej oraz porównania pośredniego dla, odpowiednio 7 i 12 punktów końcowych.</p> <p>Wyniki obserwowane dla naldemedyny stosowanej przez okres 12 tygodni w całej analizowanej populacji pacjentów z zaparciami indukowanymi opioidami wskazały na porównywalną jej skuteczność kliniczną względem naloksegol w dawce 12,5 mg/dobę, naloksegol w dawce 25 mg/dobę oraz naloksonu podawanego w postaci preparatu złożonego z oksykodonom. Między naldemedyną a aktywnymi komparatorami nie wykazano istotnych statystycznych różnic w zakresie: wskaźnika odpowiedzi na leczenie, średniej zmiany częstości swobodnych wypróżnień względem stanu początkowego, średniej zmiany nasilenia objawów związanych z zaparciem i ocenianych według kwestionariusza PAC-SYM, ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn, oraz zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza PAC-QOL.</p> <p>W przypadku porównania naldemedyny z oksykodonom/ naloksonem tj. komparatorem wybranym dla ocenianej interwencji w ramach niniejszej Analizy Klinicznej, autorzy przeglądu [102] przeprowadzili pośrednie porównanie tylko dla 2 wspólnych punktów końcowych tj. przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Do oceny ryzyka przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn włączono 6 badań.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>Wyniki przeprowadzonych analiz, zarówno metodą efektów stałych (<i>fixed effects</i>; FE), jak i metodą efektów losowych (<i>random effects</i>; RE) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę, a stosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo: $RR_{FE} = 1,02$ (95% CrI: 0,83; 1,27)/ $RR_{RE} = 1,02$ (95% CrI: 0,74; 1,40), - naloksegołu 12,5 mg: $RR_{FE} = 1,16$ (95% CrI: 0,81; 1,63)/ $RR_{RE} = 1,15$ (95% CrI: 0,68; 1,87), - naloksegołu 25 mg: $RR_{FE} = 1,28$ (95% CrI: 0,91; 1,80)/ $RR_{RE} = 1,28$ (95% CrI: 0,77; 2,06), <p>oksykodonu PR/naloksonu PR: $RR_{FE} = 0,66$ (95% CrI: 0,35; 1,21)/ $RR_{RE} = 0,66$ (95% CrI: 0,29; 1,40),</p> <p>w zakresie ryzyka przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn w 12. tygodniu trwania badania.</p> <p>Do oceny ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych włączono 5 badań. Wyniki przeprowadzonych analiz, zarówno metodą efektów stałych (<i>fixed effects</i>; FE), jak i metodą efektów losowych (<i>random effects</i>; RE) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę, a stosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - naloksegołu 12,5 mg: $RR_{FE} = 0,47$ (95% CrI: 0,20; 1,05)/ $RR_{RE} = 0,45$ (95% CrI: 0,10; 1,90), - naloksegołu 25 mg: $RR_{FE} = 1,08$ (95% CrI: 0,51; 2,27)/ $RR_{RE} = 1,06$ (95% CrI: 0,26; 4,08), <p>w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w 12. tygodniu trwania badania.</p> <p>W porównaniu z placebo, stosowanie naldemedyny wiązało się z istotnym wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku analizy metodą efektów stałych ($RR_{FE} = 0,54$; 95% CrI: 0,3; 0,95), podczas gdy wynik analizy metodą efektów losowych wskazał na brak istotnej statystycznie różnicy między naldemedyną a placebo ($RR_{RE} = 0,52$; 95% CrI: 0,19; 1,44). Zastosowanie modelu FE również wskazało na istotną statystycznie różnicę między naldemedyną, a oksykodonom/ naloksonem na korzyść komparatora ($RR_{FE} = 0,22$; 95% CrI: 0,07; 0,60), a metoda efektów losowych wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między lekami w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ($RR_{RE} = 0,21$; 95% CrI: 0,03; 1,29).</p> <p>Długookresowa analiza bezpieczeństwa wykazała natomiast, że naldemedyna jest istotnie lepiej tolerowana niż naloksegoł w dawce 25 mg/dobę w zakresie niższego ryzyka wystąpienia ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych oraz wystąpienia wzdęć. Między naldemedyną a naloksegołem, niezależnie od stosowanej dawki, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia zgonu, wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn, wystąpienia biegunki, bólu brzucha, nudności, wymiotów ani ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Biorąc pod uwagę potencjalne źródła heterogeniczności, szczególnie w zakresie definiowania parametru jakim była odpowiedź na leczenie, jak i rodzaju wcześniejszego leczenia za pomocą opioidów, przedstawione wyniki analizy należy interpretować z ostrożnością.</p>
Analizy zbiorcze *			
Osaka i wsp., 2019 [23]	<u>Cel opracowania/ metody</u> Analiza zbiorcza wyników 2 badań RCT	Wyniki analizy zbiorczej <i>post-hoc</i> opartej na wynikach 2 randomizowanych badań klinicznych [1]-[5], [6]-[7], w której uwzględniono łącznie 307 pacjentów zostały opisane w rozdz. 5.2. niniejszego opracowania. Ww. badania RCT zostały uwzględnione w ramach niniejszej Analizy klinicznej.	

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	z grupą kontrolną (placebo): fazy IIb (JapicCTI-11151015) oraz fazy III (JapicCTI-13234014) dotyczących zastosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów z nowotworem.		<p>Raportowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (częstość SBM) wśród pacjentów stosujących naldemedynę niż w grupie kontrolnej (MD=38,0%; 95% CI: 27,6; 48,4%; p<0,0001). Jednocześnie w grupie badanej obserwowano istotnie większą częstość występowania biegunki niż w grupie kontrolnej. Różnice w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka wystąpienia biegunki były zbieżne we wszystkich podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowe parametry demograficzne oraz kliniczne. Zmiany nasilenia bólu ocenianego w skali NRS oraz zmiany w zakresie występowania i nasilenia objawów odstawienia opioidów oceniane w skali COWS były porównywalne w grupie pacjentów stosujących naldemedynę oraz w grupie kontrolnej, bez względu na dysfunkcję bariery krew-mózg.</p> <p>Podsumowując, wyjściowe parametry charakteryzujące populację pacjentów włączonych do obu badań RCT nie wpływały na ryzyko wystąpienia biegunki u pacjentów stosujących naldemedynę. Terapia naldemedyną nie wpływała również na efekt analgetyczny opioidowych leków przeciwbólowych ani nie wywoływała objawów zespołu odstawienia opioidów, a korzyści kliniczne z leczenia były obserwowane w każdej z wyodrębnionych subpopulacji pacjentów.</p>
Satomi i wsp., 2018 [24] (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania/ metody</u></p> <p>Subanaliza na podstawie wyników z 2 randomizowanych badań z grupą kontrolną, mająca na celu określenie czynników predykcyjnych dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania naldemedyny.</p>		<p>W oparciu o zagregowane wyniki 2 badań RCT przeprowadzonych w populacji pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami określono czynniki predykcyjne dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę. Ww. badania tj. [1]-[5], [6]-[7] zostały uwzględnione w ramach niniejszej Analizy klinicznej.</p> <p>Wyodrębniono grupy w zależności od: wieku, wskaźnika masy ciała, płci, rodzaju i dawki stosowanego opioidu, rodzaju stosowanych jednocześnie leków przeczyszczających, jednoczesnej terapii przeciwnowotworowej, potencjalnych zaburzeń bariery krew-mózg, a także wskaźnika odpowiedzi na leczenie (częstość SBM).</p> <p>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 73,5% w grupie chorych stosujących naldemedynę oraz 35,5% w grupie kontrolnej, w której podawano placebo. Różnica między grupami wynosiła 38,0% i była statystycznie istotna (p<0,0001).</p> <p>Analiza w podgrupach wykazała, że różnice między naldemedyną a placebo dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa były spójne we wszystkich subpopulacjach pacjentów.</p> <p>Mimo, że różnica między grupami w częstości występowania biegunki była relatywnie większa w grupie pacjentów z prawdopodobnymi zaburzeniami bariery krew-mózg, w subpopulacji tej nie raportowano różnic między naldemedyną a placebo w zakresie zmian nasilenia bólu ocenianego w skali NRS ani w zakresie występowania i nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów w skali COWS.</p> <p>Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazały, że korzyści ze stosowania naldemedyny występowały niezależnie od wyjściowych czynników klinicznych i demograficznych, a profil bezpieczeństwa leku w wyodrębnionych podgrupach był zbieżny z wynikami obserwowanymi w ogólnej populacji.</p>

*ocena w skali AMSTAR 2 – nie dotyczy.

15.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov>; <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) nie odnaleziono trwających lub zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych spełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Niemniej, na stronie rejestru International Clinical Trials Registry Platform (<http://apps.who.int/trialsearch/>) odnaleziono 2 badania (w tym 1 opisane pod 2 różnymi numerami identyfikacyjnymi) dotyczące zastosowania naldemedyny w leczeniu zaparć wywołanych przez stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych w przebiegu choroby nowotworowej. Badanie te mogą stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Rizmoic® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 63. Charakterystyka nieopublikowanych (trwających) badań klinicznych dotyczących zastosowania naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[31]	<p><u>Identyfikator badania:</u> JPRN-UMIN000030218.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Multicenter Prospective Trial of Efficacy of Naldemedine for Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Pancreatic Cancer.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Kitasato University School of Medicine Department of Gastroenterology.</p>	<p>Badanie interwencyjne, prospektywne, jednoramienne, bez randomizacji.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - odpowiedź na leczenie; odsetek pacjentów raportujących spontaniczne wypróżnienia w czasie 2 tygodni obserwacji.</p>	<p>Trwająca rekrutacja. Data ostatniej weryfikacji: 2019/04/02</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 20 lat, niezależnie od płci, - rozpoznanie nowotworu trzustki i ból nowotworowy wymagający leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowy przez co najmniej 2 tygodnie, - mniej niż 3 spontaniczne wypróżnienia w czasie 1 tygodnia przed rozpoczęciem badania - zrozumienie protokołu badania i świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzenie lub podejrzenie zwężenia w obrębie przewodu pokarmowego, - trudności w połykaniu, - alergia na naldemedynę, - ciężkie schorzenia psychiatryczne. 	60	<p>Naldemedyna podawana doustnie w dawce 0,2 mg/dobę przez 14 kolejnych dni.</p>	Brak danych.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[32]	<p><u>Identyfikator badania:</u> JPRN-UMIN000030219.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prospective Trial of Efficacy of Naldemedine for Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Quality of Life survey.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Kitasato University School of Medicine Department of Gastroenterology.</p>	<p>Badanie interwencyjne, prospektywne, jednoramienne, bez randomizacji.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Pierwszorządowy punkt końcowy:</u> - zmiana jakości życia pacjentów w czasie 2 tygodni leczenia.</p>	<p>Trwająca rekrutacja. Data ostatniej weryfikacji: 2019/42/02</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 20 lat, niezależnie od płci, - rozpoznanie nowotworu trzustki i ból nowotworowy wymagający leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowy przez co najmniej 2 tygodnie, - mniej niż 3 spontaniczne wypróżnienia w czasie 1 tygodnia przed rozpoczęciem badania, - zrozumienie protokołu badania i świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzenie lub podejrzenie zwężenia w obrębie przewodu pokarmowego, - trudności w połykaniu, - alergia na naldemedynę, - ciężkie schorzenia psychiatryczne. 	20	<p>Naldemedyna podawana doustnie w dawce 0,2 mg/dobę przez 14 kolejnych dni. Kwestionariusz oceny jakości życia uzupełniany w chwili rozpoczęcia leczenia naldemedyną oraz 2 tygodnie później.</p>	Brak danych.
[33]	<p><u>Identyfikator badania:</u> JPRN-UMIN000031891</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Superiority comparative test of conventional treatment vs naldemedine for prevention of opioid-induced constipation in cancer patients: Investigator initiated, single center, 2 arm, open label, randomized controlled trials.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Yokohama city university hospital.</p>	<p>Badanie interwencyjne, prospektywne, III fazy, randomizowane, w grupach równoległych, bez zamaskowania.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Pierwszorządowy punkt końcowy:</u> - zmiana jakości życia pacjentów według skali PAC-QOL w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia.</p>	<p>Trwająca rekrutacja. Data ostatniej weryfikacji: 2019/04/23</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 20-85 lat, niezależnie od płci, - stosowanie opioidów z powodu choroby nowotworowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>przeciwwskazanie do stosowania naldemedyny lub tlenku magnezu (zgodnie z ulotką załączoną do leku),</u> - <u>nadwrażliwość na składniki leku,</u> - <u>ciężkie zaburzenia strukturalne przewodu pokarmowego (np. niedrożność mechaniczna jelit),</u> - <u>schorzenia upośledzające pasaż jelitowy (np. niedrożność porażenna jelit),</u> - <u>aktywne zapalenie uchyłków,</u> - <u>zaburzenia w obrębie miednicy powodujące zaparcia,</u> - <u>ciąża lub okres karmienia piersią,</u> - zabiegi chirurgiczne wpływające na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, - leczenie (np. blokada nerwu) lub radioterapia oddziałująca na funkcjonowanie przewodu pokarmowego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem badania. 	120	<p>Grupa badana: naldemedyna</p> <p>Grupa kontrolna: tlenek magnezu (standardowe leczenie)</p>	Marzec 2018/ marzec 2023

15.8. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NALDEMEDYNY

15.8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa stosowania naldemedyny przeprowadzono w oparciu o dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Rizmoic® [25] i Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [26], Streszczenia Planu zarządzania ryzykiem [27] - wydane przez europejską agencję EMA, Druku informacyjnego (ulotki) produktu leczniczego Symproic® - opracowanego przez amerykańską agencję FDA [28]. Uwzględniono także wyniki opracowania wtórnego [30] oraz badań I fazy [29].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny przedstawionow w rozdz. 9.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) [25]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa naldemedyny

Zgłaszane w badaniach klinicznych działania niepożądane związane ze stosowaniem naldemedyny w dawce 200 mikrogramów u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami przedstawiono w poniższych tabelach zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA Kategorie częstości są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem [25].

Tabela 64. Działania niepożądane, które raportowano w czasie stosowania naldemedyny u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami [26].

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Ból brzucha*	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	-	Zespół odstawienia opioidów

* Preferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza lub dyskomfort w jamie brzusznej.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami były biegunka (24,5%) i ból brzucha (3,9%). Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i

ustępowała w trakcie leczenia. U pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami odnotowano dwa poważne przypadki biegunki [26].

Tabela 65. Działania niepożądane, które raportowano w czasie stosowania naldemedyny u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami [26].

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość*
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha^ nudności, wymioty	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zespół odstawienia opioidów	-

* W badaniach klinicznych dotyczących naldemedyny zgłoszono jedno zdarzenie ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Pacjent wrócił do zdrowia po wyłączeniu z badania. ^ Preferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza lub dyskomfort w jamie brzusznej.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami były bóle brzucha (7,8%), biegunka (5,9%), nudności (3,6%) i wymioty (1,1%). Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała bez przerywania leczenia naldemedyną. U pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami odnotowano jeden poważny przypadek bólu brzucha i jeden poważny przypadek nudności [26].

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół odstawienia opioidów

Zespół odstawienia opioidów, zdefiniowany jako co najmniej trzy działania niepożądane potencjalnie związane z odstawieniem opioidów, które miały miejsce w tym samym dniu i nie były związane wyłącznie z przewodem pokarmowym, wystąpił u 0,8% (9/1163) pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami przyjmujących naldemedynę w porównaniu do 0,2% (2/1165) pacjentów przyjmujących placebo niezależnie od leczenia podtrzymującego opioidami i 0,6% (1/155) pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami przyjmujących naldemedynę w dawce 200 mikrogramów w porównaniu do 0% (0/152) pacjentów przyjmujących placebo. Objawy obejmowały między innymi nadmierną potliwość, dreszcze, wzmożone łzawienie, uderzenia gorąca, gorączkę, kichanie, odczuwanie zimna, ból brzucha, biegunki, nudności, wymioty, ból stawów, ból mięśni i tachykardię.

Zaburzenia żołądka i jelit

Ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami.

Większość tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała w trakcie leczenia. Częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit przy stosowaniu naldemedyny w dawce 200 mikrogramów w porównaniu do placebo wynosiła odpowiednio 3,2% i 1% u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami oraz odpowiednio 4,5% i 0% u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania naldemedyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Stosowanie naldemedyny w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia opioidów u płodu z powodu nie w pełni wykształconej bariery krew-mózg.

Naldemedyny nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania naldemedyny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy naldemedyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań na szczurach pokazują, że naldemedyna przenika do mleka. W dawkach terapeutycznych większość opioidów (np. morfina, meperydyna, metadon) przenika do mleka ludzkiego w minimalnych ilościach. Istnieje teoretyczna możliwość, że naldemedyna wywoła zespół odstawienia opioidów u noworodka karmionego piersią, którego matka przyjmuje agonistę receptora opioidowego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Naldemedyna nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu naldemedyny na płodność u ludzi. Stwierdzono, że naldemedyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na płodność ani zdolność reprodukcyjną u samic i samców szczurów.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Naldemedyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przedawkowanie

Zdrowi ochotnicy

Zdrowym ochotnikom podawano w ramach badań klinicznych pojedynczą dawkę naldemedyny do 100 mg i dawki wielokrotne do 30 mg/dobę przez 10 dni. Obserwowano zależne od dawki działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, w tym bóle brzucha, biegunkę i nudności. Objawy te miały charakter łagodny lub umiarkowany i ustępowały samoistnie.

Pacjenci z zaparciami indukowanymi opioidami

W badaniach klinicznych pacjentom z zaparciami indukowanymi opioidami podawano pojedynczą dawkę naldemedyny (0,01 mg do 3 mg) i dawki wielokrotne 0,4 mg/dobę. U pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1 mg naldemedyny, wystąpił ciężki zespół odstawienia leku, obejmujący nudności i skurcze żołądka. Pacjent otrzymał esomeprazol i ondansetron z powodu nudności i chlorowodorek midazolamu z powodu skurczów żołądka. Objawy ustąpiły. W badaniach klinicznych u pacjentów z zaparciami indukowanymi opioidami, którzy otrzymywali dawkę 0,4 mg/dobę (dwa razy większa od zalecanej dawki) przez 4 tygodnie, częściej występowały działania niepożądane związane z żołądkiem i jelitami, takie jak biegunka i ból brzucha. Objawy te często występowały w ciągu 1 do 2 dni po pierwszym podaniu.

Środki zaradcze

Nie ma swoistego antidotum na naldemedynę. Naldemedyna nie jest usuwana z organizmu w czasie hemodializy. W przypadku przedawkowania, pacjenci powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia potencjalnych objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu odstawienia opioidów i powinna im zostać zapewniona właściwa opieka.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [26]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku u pacjentów z bólem nienowotworowym (mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów) to: ból brzucha, biegunka, mdłości i wymioty. U pacjentów z nowotworem najczęstsze działania niepożądane to biegunka (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) i ból brzucha (obserwowane maksymalnie u 1 na 10 pacjentów). Większość działań niepożądanych u pacjentów z nowotworem lub bólem nienowotworowym miała przebieg łagodny do umiarkowanego.

Leku Rizmoic® nie wolno stosować u pacjentów z perforacją jelita lub u pacjentów z wysokim ryzykiem zablokowania jelit. Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Podsumowanie Planu Zarządzania Ryzykiem (ang. *Summary of Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Rizmoic® [27]

W poniższej tabeli zestawiono ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) opisane w dokumencie [27] opublikowanym w marcu 2019 roku przez agencję EMA.

Istotne ryzyka to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób

możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu leczniczego Rizmoic®. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Natomiast brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania naldemedyny).

Tabela 66. Podsumowanie informacji o ryzykach [27].

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> • ból brzucha • biegunka, wymioty • zespół odstawienia opioidów.
Istotne potencjalne ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> • perforacja przewodu pokarmowego • osłabienie działania przeciwbólowego powodowane antagonizmem w stosunku do receptów opioidowych w mózgu.
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo długotrwałego stosowania (>12 miesięcy) • bezpieczeństwo stosowania u chorych z ciężką niewydolnością wątroby • bezpieczeństwo stosowania u dzieci • bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży lub w okresie karmienia piersią • bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia • bezpieczeństwo stosowania u chorych w wieku ≥ 75 lat • bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, • bezpieczeństwo równoczesnego stosowania z metadonem.

Dane z agencji *Food and Drug Administration (FDA)*

Druk informacyjny produktu leczniczego Symproic® (naldemedyna) [28]

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Symproic® zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w marcu 2017 roku, podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w dokumencie dotyczą:

- ryzyka perforacji przewodu pokarmowego; należy rozważyć korzyści i ryzyka związane ze stosowaniem naldemedyny u pacjentów z rozpoznanymi lub podejrzanymi zmianami w przewodzie pokarmowym. W przypadku wystąpienia nasilonego, uporczywego lub pogarszającego się bólu brzucha należy przerwać leczenie;
- ryzyka rozwoju zespołu odstawienia opioidów; należy rozważyć korzyści i ryzyka związane ze stosowaniem naldemedyny u pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania bariery krew-mózg.

Działania/ zdarzenia niepożądane

Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych w czasie stosowania naldemedyny ($\geq 2\%$ chorych) należą: ból brzucha, biegunka oraz nudności.

Interakcje lekowe

- silne induktory izoenzymu CYP3A (np. ryfampicyna): zmniejszenie stężenia naldemedyny we krwi (należy unikać jednoczesnego stosowania);
- inni antagoniści receptora opioidowego: potencjalny efekt addycyjny oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia zespołu odstawiennego (należy unikać jednoczesnego stosowania);
- umiarkowane (np. flukonazol) lub silne (np. itrakonazol) inhibitory izoenzymu CYP3A4: zwiększenie stężenia naldemedyny we krwi i ryzyko działań niepożądanych;
- inhibitory glikoproteiny P-gp (np. cyklosporyna, kaptopril, werapamil): należy obserwować chorego pod kątem działań/ zdarzeń niepożądanych.

Pacjenci pediatryczni

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania preparatu Symproic® u pacjentów pediatrycznych.

Pacjenci geriatryczni

Z 1163 pacjentów poddanych ekspozycji na działanie preparatu Symproic® w badaniach klinicznych, 183 (16%) chorych było w wieku ≥ 65 lat, a 37 (3%) w wieku ≥ 75 lat. Nie obserwowano istotnych różnic między grupami pacjentów w podeszłym wieku, a młodszymi w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania naldemedyny, niemniej większa wrażliwość na lek u starszych osób nie jest wykluczona.

W badaniach I fazy nie wykazano zmian parametrów farmakokinetycznych naldemedyny w zależności od wieku.

Niewydolność wątroby

Wpływ ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę naldemedyny nie został określony. Nie należy podawać naldemedyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. W przypadku łagodnie/ umiarkowanie nasilonej niewydolności wątroby modyfikacja dawkowania naldemedyny nie jest konieczna [28].

15.8.2. INNE ŹRÓDŁA INFORMACJI

Opracowania wtórne

Tabela 67. Opracowania (badania) wtórne z zakresu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny.

Referencja	Badanie wtórne
Raffa i wsp., 2019 [30]	<p>W niniejszym opracowaniu wtórnym podsumowano mechanizm działania nowych, obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego typu μ (tzw. PAMORA), ze szczególnym podkreśleniem ich potencjału wywoływania interakcji międzylekowych.</p> <p>W celu odnalezienia odpowiednich badań (opublikowanych w języku angielskim) przeszukano medyczną bazę danych – PubMed, jak i przeglądano bibliografie w zidentyfikowanych, istotnych publikacjach.</p> <p>W niniejszym opracowaniu opisano mechanizm działania oraz szlak metaboliczny, takich leków z grypy PAMORA, jak: metylnaltrekson (Relistor®), naloksegol (Movantik®) oraz naldemedyna (Symproic®).</p> <p>Podstawowym szlakiem metabolicznym naldemedyny jest konwersja poprzez wątrobowy izoenzym CYP3A4 (faza I) do <i>nor</i>-naldemedyny, a w mniejszym stopniu – glukuronidacja (faza II) do glukuroniano-3-naldemedyny. W przewodzie pokarmowym naldemedyna ulega także rozszczepieniu na benzamidynę i kwas naldemedynokarboksylowy. W przybliżeniu 15-20% 20% dawki naldemedyny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.</p> <p>Równoczesne stosowanie naldemedyny z silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4 (m.in. ryfampicyną) lub inhibitorami CYP3A4 lub glikoproteiny P (m.in. flukonazolem, itrakonazolem lub cyklosporyną) powoduje istotne, odpowiednio obniżenie lub wzrost stężenia naldemedyny w surowicy krwi.</p> <p>W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono żadnych raportów wskazujących na istotne klinicznie interakcje między metylnaltreksonem a induktorami lub inhibitorami izoenzymu CYP3A4. W badaniach <i>in vitro</i>, metylnaltrekson nie hamował aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4. Raportowano słabą inhibicję izoenzymu CYP2D6, która nie miała istotnego wpływu na substraty CYP2D6 w badaniu przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników.</p> <p>Symulacja za pomocą odpowiedniego modelu enzymatycznego wykazała, że jednoczesne stosowanie silnych induktorów lub inhibitorów izoenzymów CYP3A4 z naloksegolem w istotny klinicznie sposób wpływa na jego stężenie w surowicy krwi. W badaniach farmakokinetycznych, 115 umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A4 zwiększyło około 7-8 -krotnie ekspozycję na naloksegol. Jednocześnie, silne induktory CYP3A4 obniżają stężenie naloksegol o około 90%.</p>

Badania pierwotne

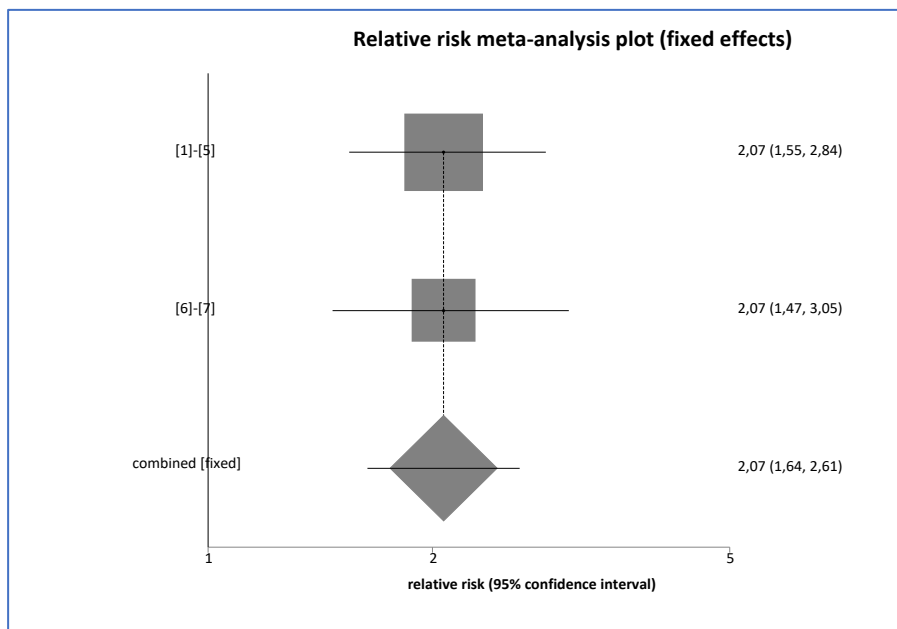
Tabela 68. Badania pierwotne z zakresu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny.

Referencja	Badanie I fazy
Fukumura i wsp., 2019 [29]	<p>W niniejszej publikacji [29] opisano wyniki 2 badań I fazy, w których oceniano właściwości farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo stosowania naldemedyny u pacjentów z niewydolnością nerek (numer badania: 1401V921B) lub u pacjentów z niewydolnością wątroby (numer badania: 1402V921C) w porównaniu do dopasowanej pod względem demograficznym grupy zdrowych ochotników. W ww. badaniach zastosowano naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę</p> <p>W okresie od lutego do czerwca 2015 roku do jednego z badań włączono 41 pacjentów z niewydolnością nerek, natomiast w okresie od marca do lipca 2015, do drugiego z badań włączono 24 pacjentów z niewydolnością wątroby.</p> <p>Analiza parametrów farmakokinetycznych wykazała, że dostosowanie dawki naldemedyny nie jest konieczne u pacjentów z niewydolnością nerek o jakimkolwiek stopniu zaawansowania oraz u pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie nasiloną niewydolnością wątroby.</p> <p>Parametry farmakokinetyczne, zarówno w grupie chorych z niewydolnością nerek, jak i u pacjentów z niewydolnością wątroby były ogólnie zbliżone do wyników raportowanych we wcześniejszym badaniu I fazy przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników.</p> <p>Niewydolność wątroby nie miała wpływu na średnią ekspozycję na naldemedynę, co wykazano na podstawie porównywalnych średnich geometrycznych dla C_{max} oraz $AUC_{0-\infty}$ u pacjentów z łagodnie/umiarkowanie nasiloną niewydolnością wątroby oraz u zdrowych ochotników z prawidłową funkcją</p>

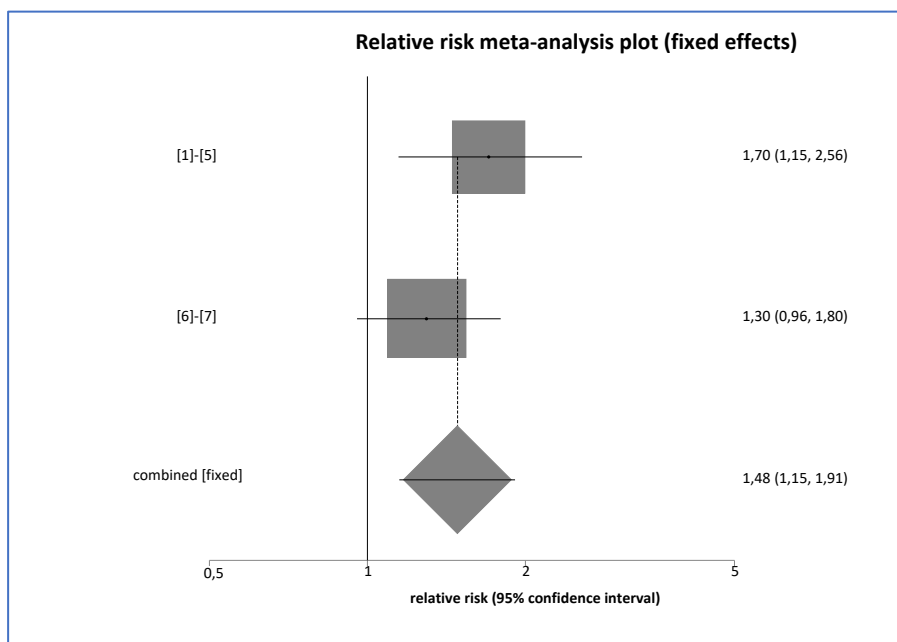
Referencja	Badanie I fazy
	<p>wątroby. Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie zostali włączeni do badania ze względu na udokumentowany wpływ opioidów na pogorszenie encefalopatii wątrobowej u tych chorych. Wykazano także, że zarówno niewydolność nerek, jak i niewydolność wątroby nie wpływa na wielkość wiązania naldemedyny z białkami osocza.</p> <p><i>Profil bezpieczeństwa</i></p> <p>Naldemedyna była dobrze tolerowana zarówno przez osoby zdrowe, jak i chorych z niewydolnością nerek lub wątroby. Obserwowane działania/ zdarzenia niepożądane były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa leku.</p> <p>W grupie chorych z niewydolnością nerek, 43,9% osób (18/41) raportowało wystąpienie działań niepożądanych, z których najczęstszy był ból głowy (12,2%), nudności (9,8%) oraz biegunka (7,3%). Nie wykazano istotnych różnic między kohortami w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych.</p> <p>W grupie chorych z niewydolnością wątroby, 33,3% osób (8/24) raportowało wystąpienie działań niepożądanych, z których najczęstsza była biegunka (12,5%), ból brzucha (8,3%), wzdęcia (8,3%) oraz nadmierna senność (8,3%). Częstość występowania działań niepożądanych była liczbowo wyższa u osób z łagodnie (37,5%) lub umiarkowanie nasiloną (50,0%) niewydolnością wątroby w porównaniu z grupą zdrowych ochotników o prawidłowej funkcji wątroby (12,5%).</p> <p>W żadnym z badań nie raportowano przypadków zgonu ani działań niepożądanych będących przyczyną przerwania leczenia naldemedyną i wycofania z badania.</p>

15.9. WYKRESY OBRAZUJĄCE WYNIKI META-ANALIZY ORAZ PORÓWNANIA POŚREDNIEGO

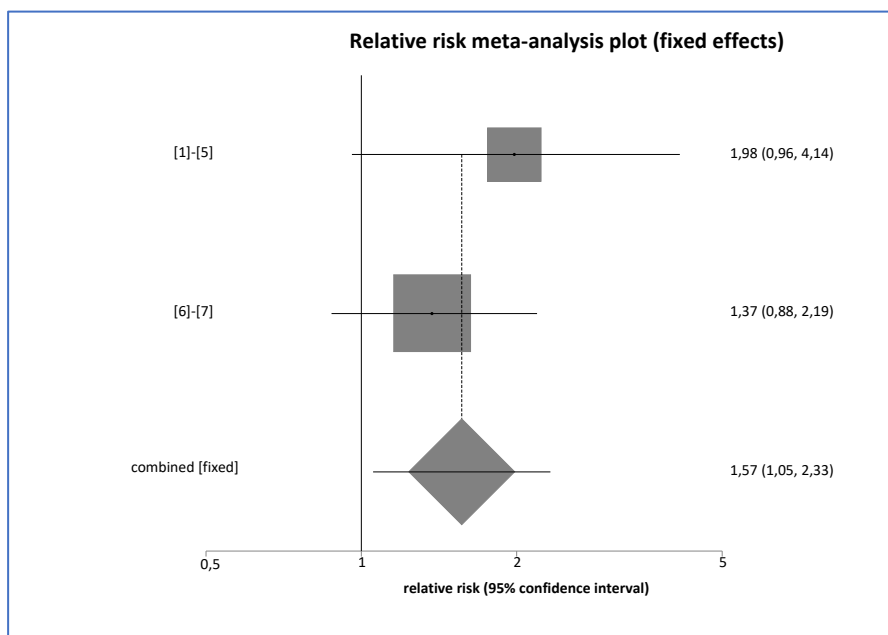
Wyniki meta-analizy



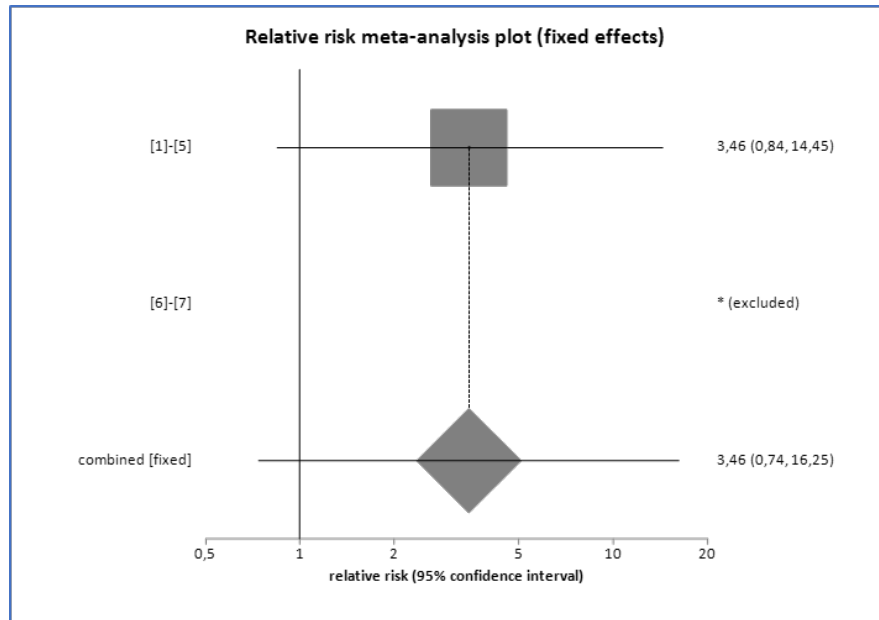
Wykres 1. Skuteczność kliniczna naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie [1], [6].



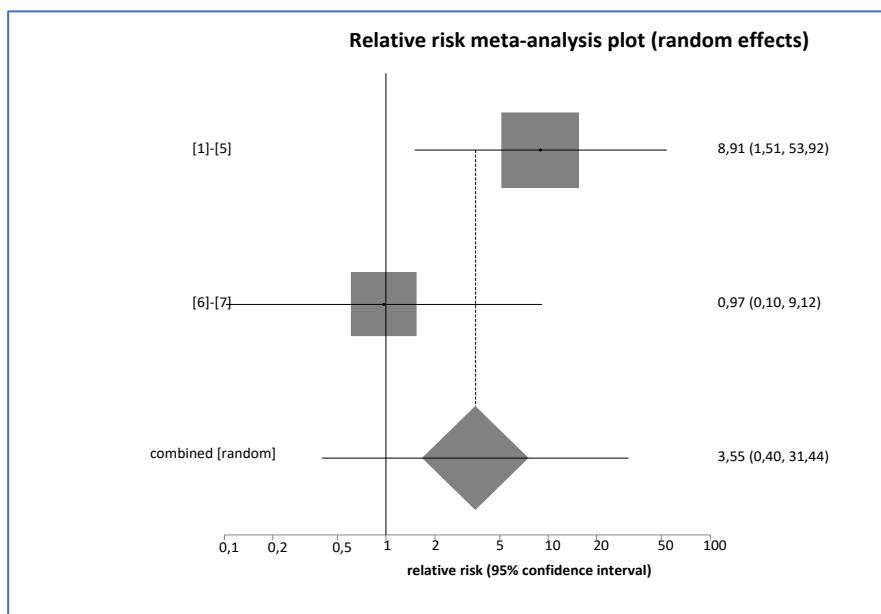
Wykres 2. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane [1], [6].



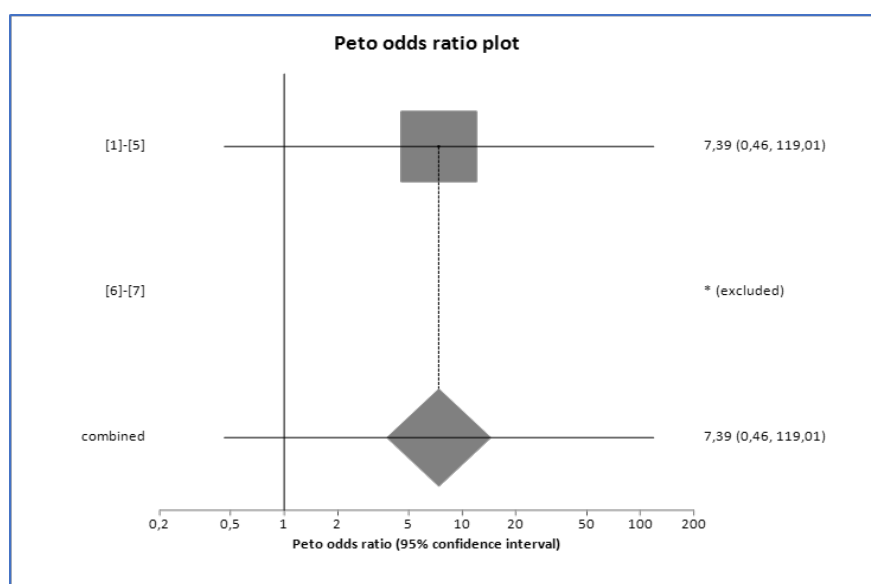
Wykres 3. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: działania niepożądane związane z leczeniem [1], [6].



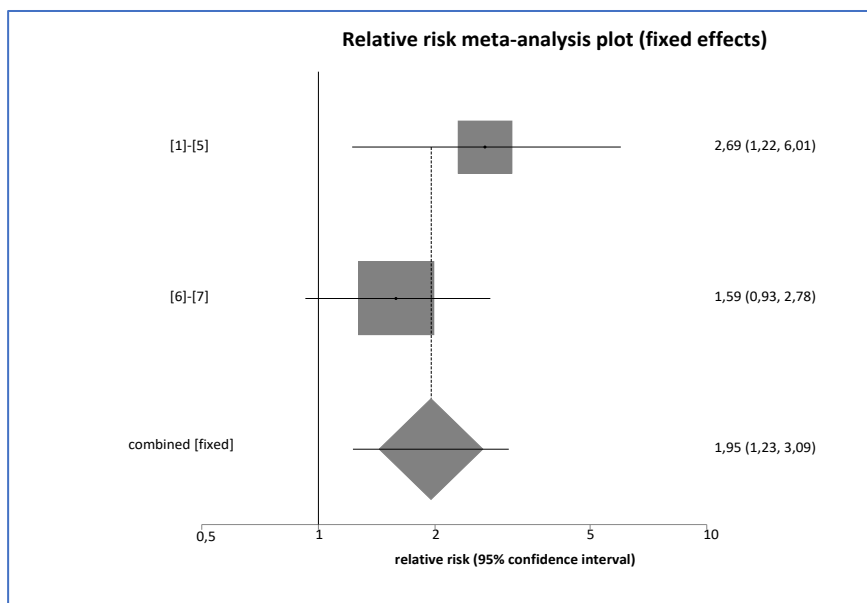
Wykres 4. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane [1], [6].



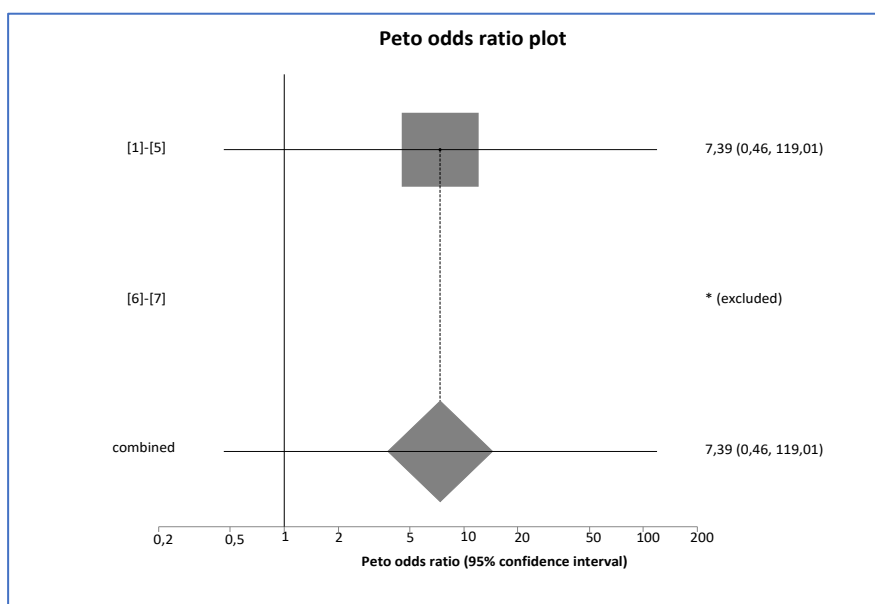
Wykres 5. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych [1], [6].



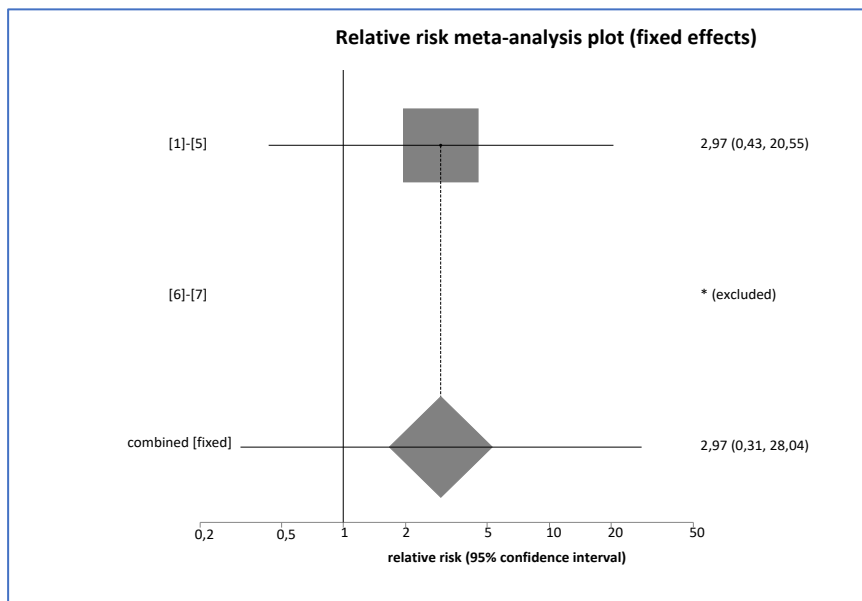
Wykres 6. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: Zgon z jakichkolwiek przyczyn [1], [6].



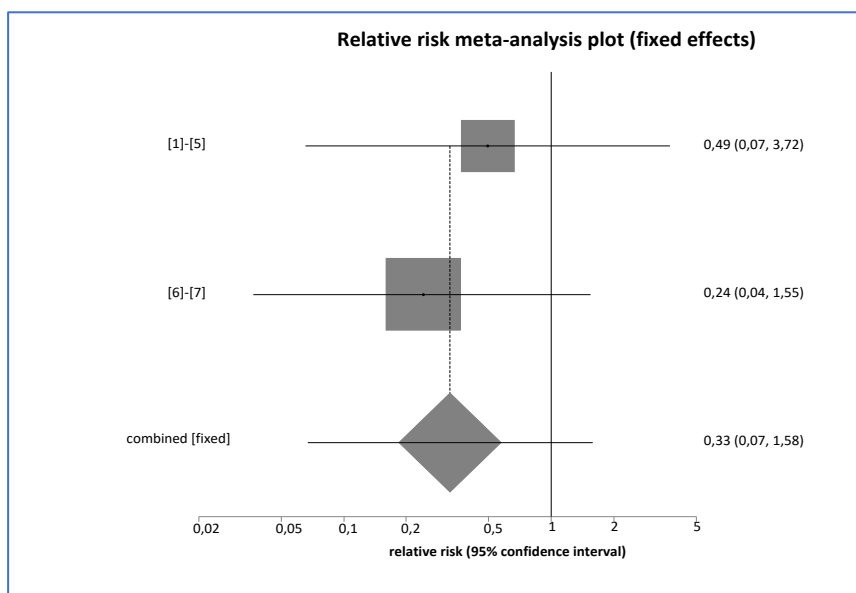
Wykres 7. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wystąpienie biegunki [1], [6].



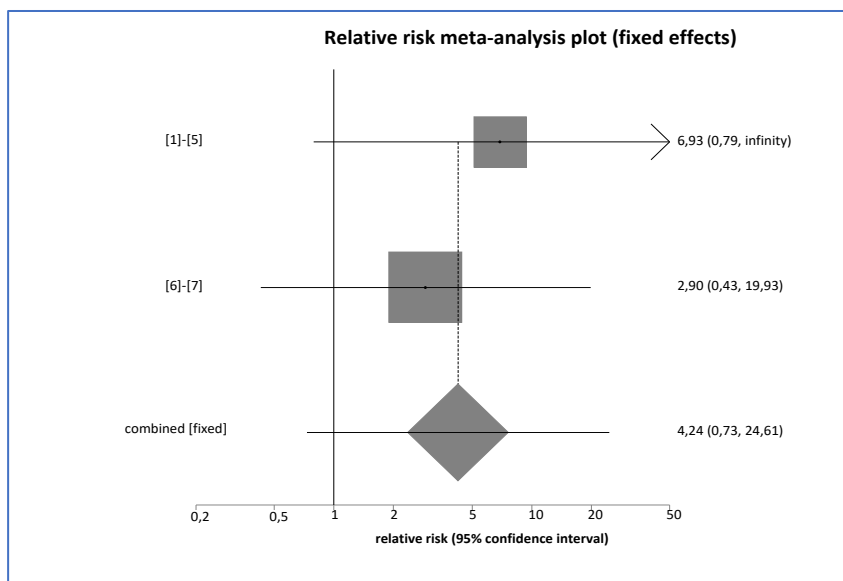
Wykres 8. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wystąpienie biegunki o dużym nasileniu [1], [6].



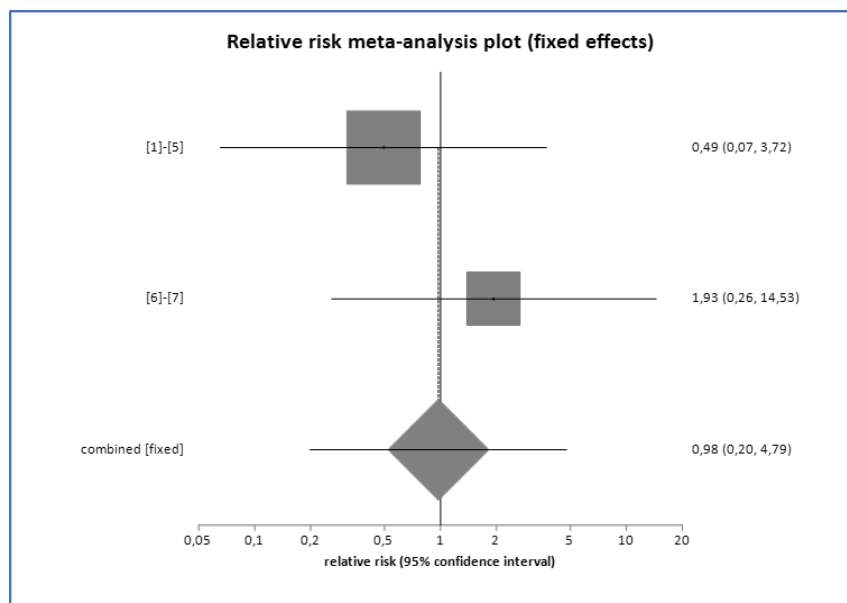
Wykres 9. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wystąpienie wymiotów [1], [6].



Wykres 10. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: wystąpienie nudności [1], [6].

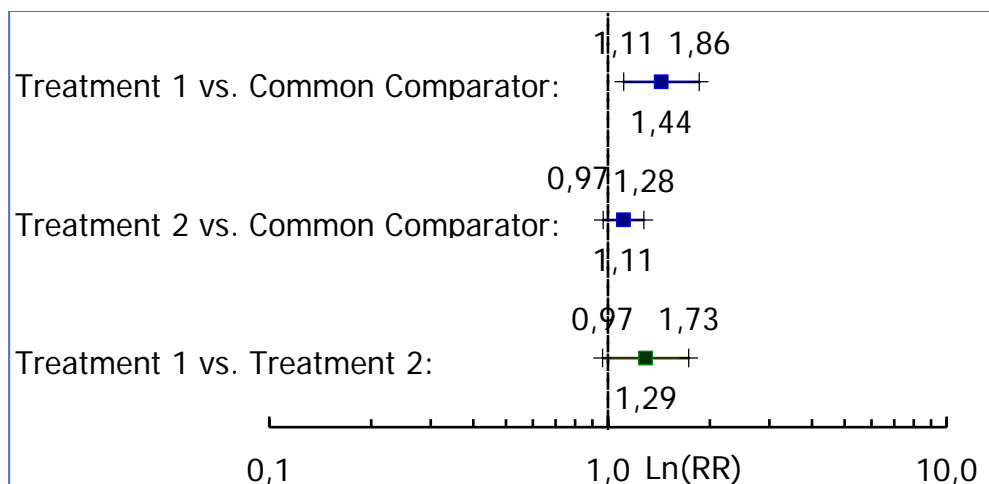


Wykres 11. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: zmniejszenie apetytu [1], [6].

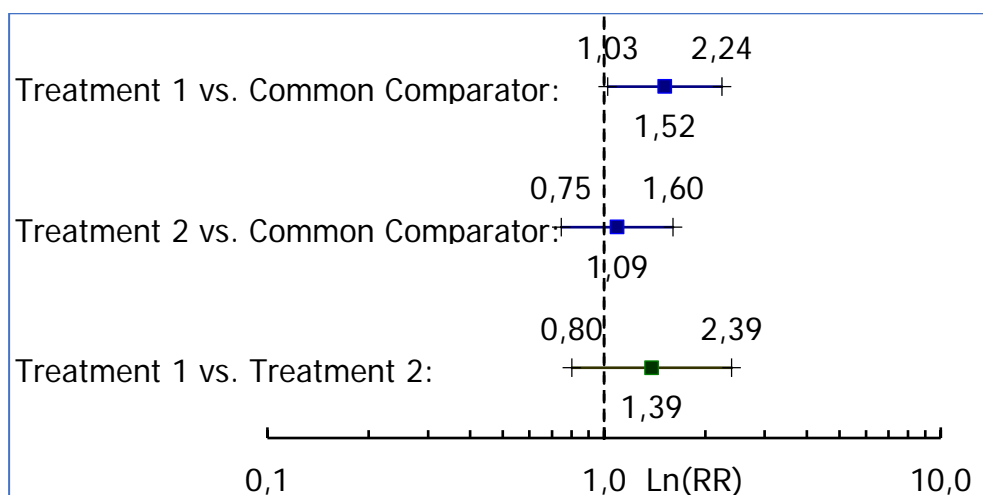


Wykres 12. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem placebo; wynik meta-analizy dla punktu końcowego: zapalenie nosogardła [1], [6].

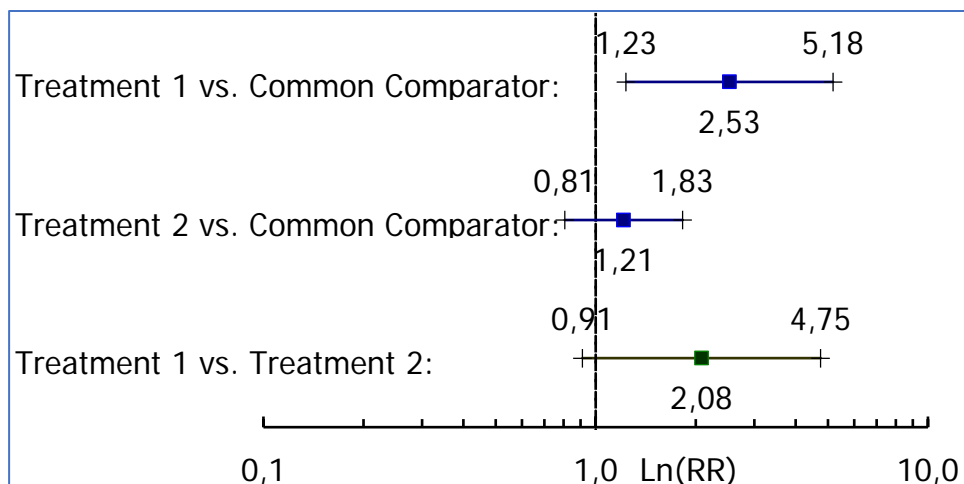
Wyniki porównania pośredniego



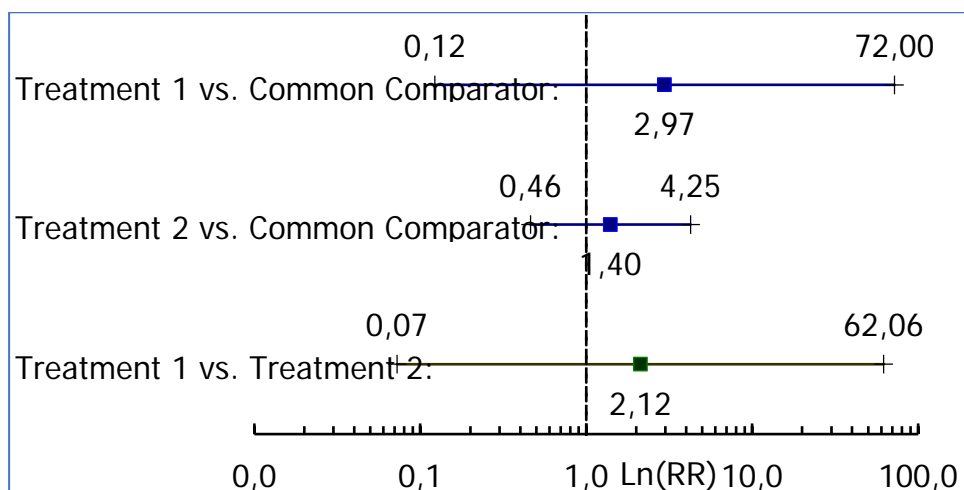
Wykres 13. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane [1]-[5], [6]-[7], [8].



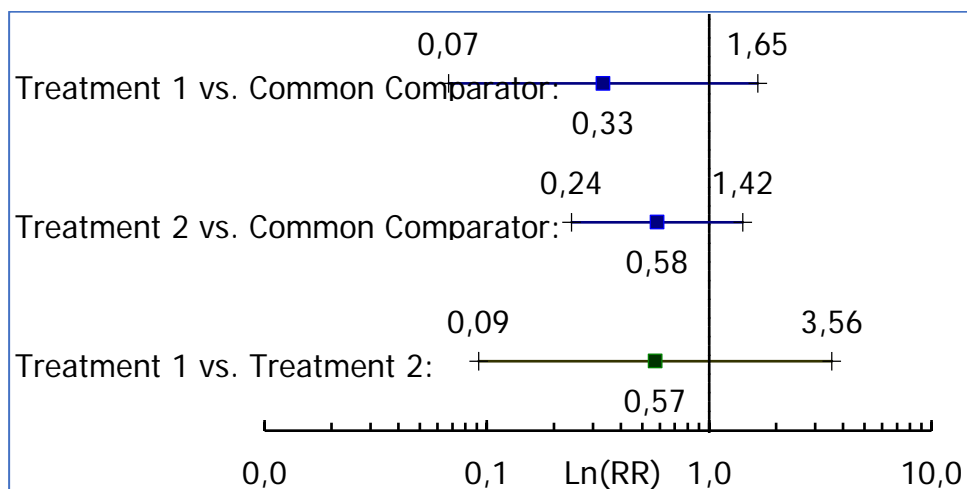
Wykres 14. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: działania niepożądane związane z leczeniem [1]-[5], [6]-[7], [8].



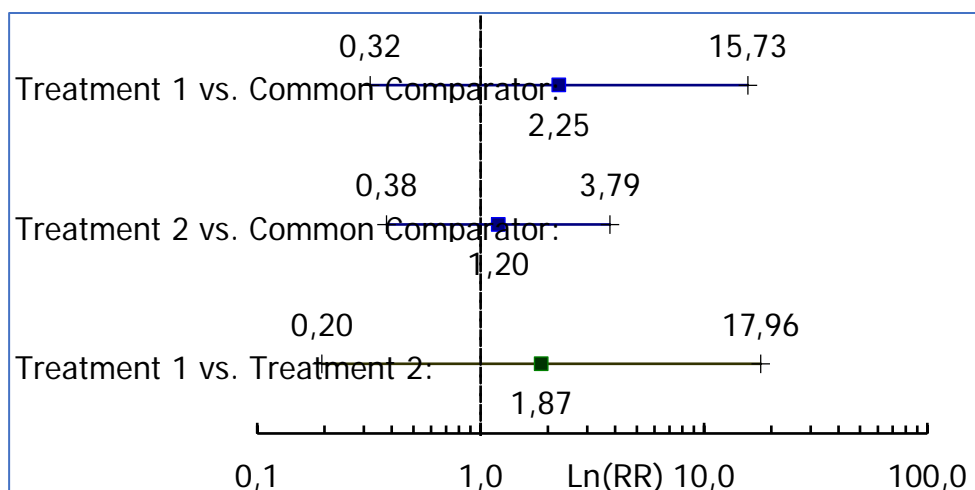
Wykres 15. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych [1]-[5], [8].



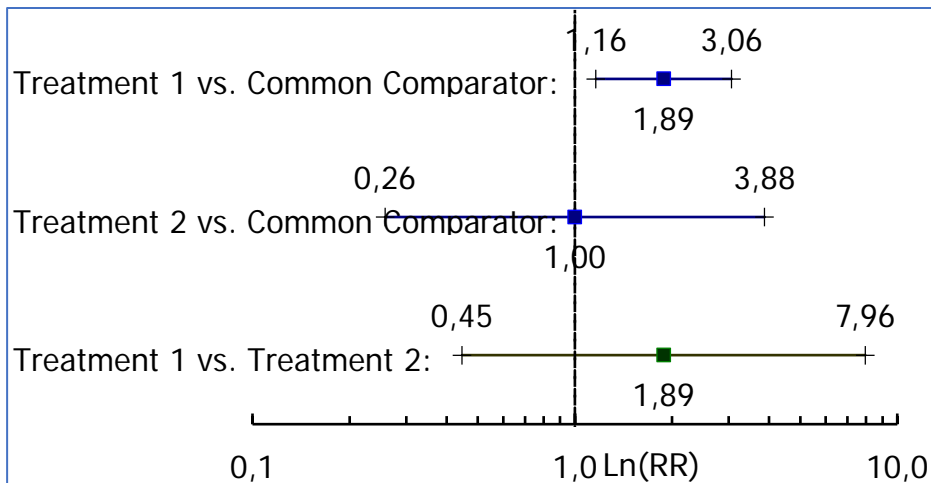
Wykres 16. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie bólu brzucha [6]-[7], [8].



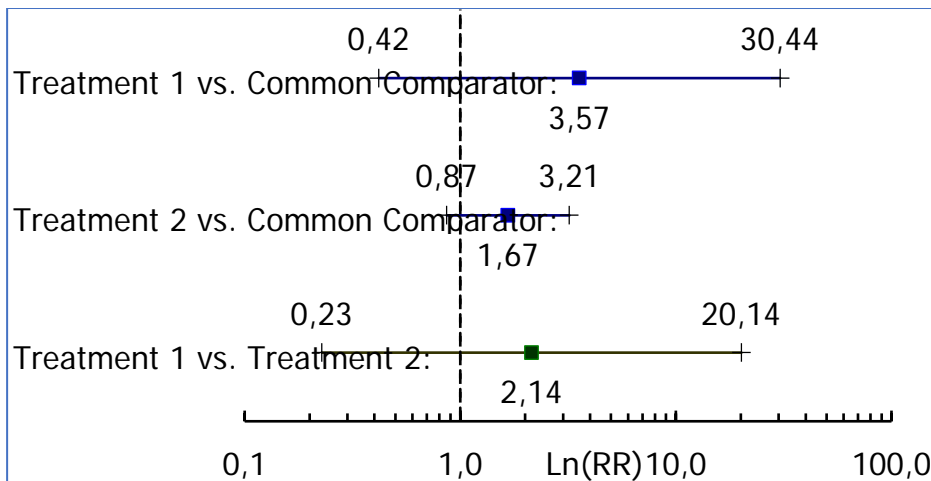
Wykres 17. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie nudności [1]-[5], [6]-[7], [8].



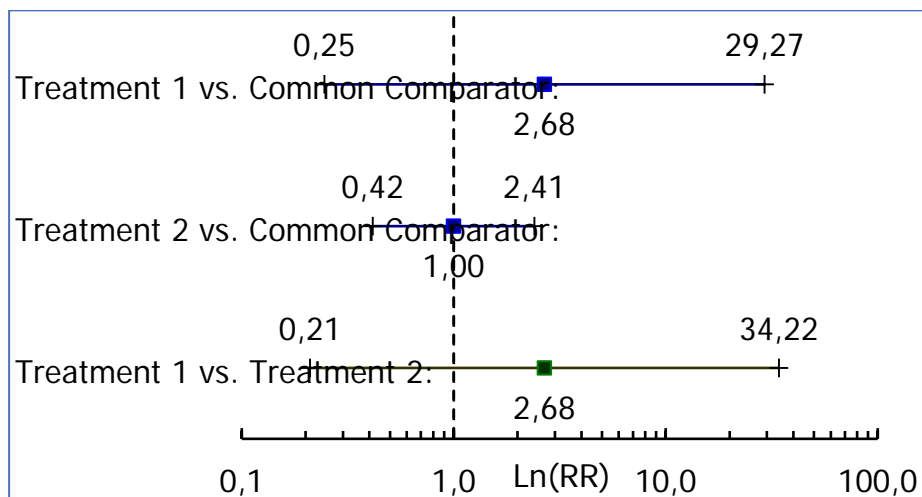
Wykres 18. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie wymiotów [1]-[5], [6]-[7], [8].



Wykres 19. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wystąpienie biegunki [1]-[5], [6]-[7], [8].



Wykres 20. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych [1]-[5], [6]-[7], [8].



Wykres 21. Bezpieczeństwo stosowania naldemedyny względem naloksonu; wynik porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora dla punktu końcowego: zgon z jakichkolwiek przyczyn [1]-[5], [6]-[7], [8].

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczepającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



15.10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [1]-[5] i [6]-[7].

Kategoria	Katakami 2017 (COMPOSE-4) [1]-[5]		Katakami 2017 [6]-[7]	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja bez stratyfikacji, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i metody stochastycznej minimalizacji.	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja za pomocą procedury dynamicznej alokacji w zarejestrowanych centrach klinicznych
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podwójne zamaskowanie; wszyscy badacze oraz pacjenci	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podwójne zamaskowanie; wszyscy badacze oraz pacjenci, ale nie osoby odpowiedzialne za badania laboratoryjne i centrum rejestracji
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano przyczyny wycofania chorych z badania.	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano przyczyny wycofania chorych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.

Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania [8].

Kategoria	Ahmedzai 2012 [8]	
	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; komputerowa pseudorandomizacja, bez stratyfikacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.



Kategoria	Ahmedzai 2012 [8]	
	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie pozorowane (<i>double-blind, double-dummy</i>)
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego-	Komentarz: badanie podwójnie pozorowane; wszyscy badacze, pacjenci oraz personel sponsora
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano przyczyny wycofania chorych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych

15.11. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH WEDŁUG KRYTERIÓW NICE

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono 2 obserwacyjne badania bez grupy kontrolnej, oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej [9], [10], niemniej dostępne były one tylko w postaci abstraktów konferencyjnych. Ze względu na brak pełnotekstowych publikacji ocena wiarygodności ww. badań według kryteriów NICE nie była możliwa do przeprowadzenia.

15.12. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 71. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badanie Sato i wsp., 2019 [11].

Pytanie		Sato 2019 [11]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
Raportowanie przez samego chorego			
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	
	Nie		
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na __(podać najbardziej istotny czynnik): Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	Stosowanie opioidów z powodu bólu nowotworowego
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*
Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			
	Brak informacji		

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>

15.13. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 72. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song 2019 [12]	Esmadi 2019 [13]	Candy 2018 [15]	Garcia 2018 [16]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song 2019 [12]	Esmadi 2019 [13]	Candy 2018 [15]	Garcia 2018 [16]
	- przeszkanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.					
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzono badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	TAK	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song 2019 [12]	Esmadi 2019 [13]	Candy 2018 [15]	Garcia 2018 [16]
poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.					
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	NIE
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o różnicowanym RoB,	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	NIE

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song 2019 [12]	Esmadi 2019 [13]	Candy 2018 [15]	Garcia 2018 [16]
wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	Nie przeprowadzono meta-analizy				
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	TAK	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	WYSOKA	KRYTYCZNIE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song 2019 [12]	Esmadi 2019 [13]	Candy 2018 [15]	Garcia 2018 [16]
	<p>dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>					

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 73. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*, cd.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sridharan 2018 [17]	Luthra 2018 [18]	Nishie 2019 [19]	Nee 2018 [20]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sridharan 2018 [17]	Luthra 2018 [18]	Nishie 2019 [19]	Nee 2018 [20]
	- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.					
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sridharan 2018 [17]	Luthra 2018 [18]	Nishie 2019 [19]	Nee 2018 [20]
	<ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 					
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	TAK	TAK
	<p>Dla badań nie-RCT: <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: <u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
	<p>Dla badań nie-RCT: <u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie 	TAK NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszcząjącymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sridharan 2018 [17]	Luthra 2018 [18]	Nishie 2019 [19]	Nee 2018 [20]
	<ul style="list-style-type: none"> - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	Nie przeprowadzono meta-analizy				
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	NIE	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Sridharan 2018 [17]	Luthra 2018 [18]	Nishie 2019 [19]	Nee 2018 [20]
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych [14], [21] nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak pełnotekstowych publikacji, natomiast oceny takiej nie dokonano dla opracowania [22], w ramach którego, poza przeglądem przeglądem systematycznym elektronicznych baz danych, opisano w sposób niesystematyczny dostępne dowody naukowe dotyczące efektów klinicznych naldemedyny.

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



15.14. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 74. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza																																				
Bristolska Skala Uformowania Stolca; Bristol Stool Scale (BBS)	Skala klasyfikująca ludzki kał na 7 grup według kryteriów kształtu i konsystencji: Typ 1: Pojedyncze zbite grudki podobne do orzechów, trudne do wydalenia Typ 2: Stolec o wydłużonym kształcie, grudkowaty Typ 3: Stolec wydłużony, z pęknięciami na powierzchni Typ 4: Smukłe, węzowate kawałki stolca, gładkie i miękkie Typ 5: Miękkie drobiny z wyraźnymi krawędziami (łatwo wydalane) Typ 6: Kłaczaste, papkowate kawałki z postrzępionymi krawędziami Typ 7: Wodnisty, bez stałych elementów (ciecz). Źródło: https://www.mp.pl/gastrologia/wytywne/188516.choroby-czynnosciowe-jelit , listopad 2019.																																				
Kwestionariusz oceny ciężkości zaparć; Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM)	Jak ciężkie były następujące objawy w ciągu ostatnich 7 dni? (0 = brak objawu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = bardzo ciężki). Pytania podzielone są na domeny: objawy brzuszne (ABD), odbytnicze (REC) oraz związane ze stolicem (STO). Domena ABD: 1. Dyskomfort w brzuchu 2. Bol brzucha 3. Wzdęcia brzucha 4. Bolesne wypróżnienia Domena REC: 1. Uczucie ściskania w brzuchu 2. Pieczenie odbytu podczas wypróżnienia lub po nim 3. Krwawienie lub wysięk podczas wypróżnienia lub po nim Domena STO: 1. Niezpełne wypróżnienie, tak jakby „nieukończone” 2. Zbyt twarde stolec 3. Zbyt mało stolca 4. Napinanie się i wysiłek w celu wypróżnienia 5. Uczucie parcia na stolec bez wypróżnienia („fałszywy alarm”) Źródło: Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Jarosz J. Ocena dostępnych narzędzi diagnostycznych zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. <i>Medycyna Paliatywna</i> 2010; 2: 81-91.																																				
Numerical Rating Scale (NRS)	Numeryczna skala oceny będąca jednym z najprostszych narzędzi, za pomocą którego chory określa nasilenie danego objawu od 0 do 10 punktów, gdzie 0 to brak objawu, a 10 – największe nasilenie objawu.																																				
Kliniczna skala oceny odstawienia opioidów; Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Objawy</th> <th>Ocena</th> <th>Przykłady</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Spoczynkowa częstość akcji serca</td> <td>0-4</td> <td>0 – 80 lub mniej; 1 – 81-100; 2 – 101-120; 4 – 120 lub więcej</td> </tr> <tr> <td>Pocenie się</td> <td>0-4</td> <td>0 – nie występuje; 4 – pot spływający po twarzy</td> </tr> <tr> <td>Niepokój</td> <td>0-5</td> <td>0 – spokojne siedzenie; 5 – niemożność usiedzenia w spokoju (nawet przez kilka sekund)</td> </tr> <tr> <td>Wielkość źrenicy</td> <td>0-5</td> <td>0 – prawidłowe; 5 – rozszerzone (widoczny tylko rąbek tęczówki)</td> </tr> <tr> <td>Bóle kostno-stawowe</td> <td>0-4</td> <td>0 – nie występują; 4 – nasilony dyskomfort</td> </tr> <tr> <td>Wyciek z nosa lub łzawienie</td> <td>0-4</td> <td>0 – nie występuje; 4 – stały</td> </tr> <tr> <td>Dolegliwości z przewodu pokarmowego</td> <td>0-5</td> <td>0 – nie występuje; 5 – wielokrotne wymioty lub biegunka</td> </tr> <tr> <td>Drżenie</td> <td>0-4</td> <td>0 – nie występuje; 4 – nasilone drżenie</td> </tr> <tr> <td>Ziewanie</td> <td>0-4</td> <td>0 – nie występuje; 4 – ziewanie kilka razy na minutę</td> </tr> <tr> <td>Lęk i drażliwość</td> <td>0-4</td> <td>0 – nie występuje; 4 – nasilony; uniemożliwiający celowe działanie</td> </tr> <tr> <td>Gęsia skórka</td> <td>0-5</td> <td>0 – gładka skóra; 5 – wyraźna piloerekcja</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wynik: 5-12 – łagodne; 13-24 – umiarkowane; 25-36 – znaczne</p> <p>Źródło: Baron D, Garbely J, Boyd RL. Diagnostowanie i leczenie stanów nagłych związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych. <i>Psychiatria po Dyplomie</i> 2010; 7 (1): 55-62.</p>	Objawy	Ocena	Przykłady	Spoczynkowa częstość akcji serca	0-4	0 – 80 lub mniej; 1 – 81-100; 2 – 101-120; 4 – 120 lub więcej	Pocenie się	0-4	0 – nie występuje; 4 – pot spływający po twarzy	Niepokój	0-5	0 – spokojne siedzenie; 5 – niemożność usiedzenia w spokoju (nawet przez kilka sekund)	Wielkość źrenicy	0-5	0 – prawidłowe; 5 – rozszerzone (widoczny tylko rąbek tęczówki)	Bóle kostno-stawowe	0-4	0 – nie występują; 4 – nasilony dyskomfort	Wyciek z nosa lub łzawienie	0-4	0 – nie występuje; 4 – stały	Dolegliwości z przewodu pokarmowego	0-5	0 – nie występuje; 5 – wielokrotne wymioty lub biegunka	Drżenie	0-4	0 – nie występuje; 4 – nasilone drżenie	Ziewanie	0-4	0 – nie występuje; 4 – ziewanie kilka razy na minutę	Lęk i drażliwość	0-4	0 – nie występuje; 4 – nasilony; uniemożliwiający celowe działanie	Gęsia skórka	0-5	0 – gładka skóra; 5 – wyraźna piloerekcja
Objawy	Ocena	Przykłady																																			
Spoczynkowa częstość akcji serca	0-4	0 – 80 lub mniej; 1 – 81-100; 2 – 101-120; 4 – 120 lub więcej																																			
Pocenie się	0-4	0 – nie występuje; 4 – pot spływający po twarzy																																			
Niepokój	0-5	0 – spokojne siedzenie; 5 – niemożność usiedzenia w spokoju (nawet przez kilka sekund)																																			
Wielkość źrenicy	0-5	0 – prawidłowe; 5 – rozszerzone (widoczny tylko rąbek tęczówki)																																			
Bóle kostno-stawowe	0-4	0 – nie występują; 4 – nasilony dyskomfort																																			
Wyciek z nosa lub łzawienie	0-4	0 – nie występuje; 4 – stały																																			
Dolegliwości z przewodu pokarmowego	0-5	0 – nie występuje; 5 – wielokrotne wymioty lub biegunka																																			
Drżenie	0-4	0 – nie występuje; 4 – nasilone drżenie																																			
Ziewanie	0-4	0 – nie występuje; 4 – ziewanie kilka razy na minutę																																			
Lęk i drażliwość	0-4	0 – nie występuje; 4 – nasilony; uniemożliwiający celowe działanie																																			
Gęsia skórka	0-5	0 – gładka skóra; 5 – wyraźna piloerekcja																																			
Indeks czynności jelit; Bowel Function Index (BFI)	Ocena czynności jelit według pacjenta w skali numerycznej od 0 do 10; 0 – brak trudności, 10 – skrajna trudność/ciężkość: a) trudność wypróżnienia b) poczucie niepełnego wypróżnienia c) ocena pacjenta ciężkości zaparcia. Źródło: Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Jarosz J. Ocena dostępnych narzędzi diagnostycznych zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. <i>Medycyna Paliatywna</i> 2010; 2: 81-91.																																				
Kwestionariusz oceny jakości życia; Euro-Quality Of Life Questionnaire (EQ-5D)	Kwestionariusz ogólny składający się z 2 części: Część 1 - opisowa, obejmuje ocenę jakości życia związanego ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykłe czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przynębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Część 2 (EQ-VAS) - wizualna skala analogowa, za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.																																				

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza														
<p>Kwestionariusz oceny jakości życia; European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C30)</p>	<p>Źródło: Cieślik B, Podbielska H. Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna</i>, vol. 21, nr 2, 2015.</p> <p>Kwestionariusz zawiera</p> <ul style="list-style-type: none"> - pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia ról społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), - trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15) oraz ból (PA;9,19), - skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL;29,30). <p>Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu (AP;13), duszności (DY;8), bezsenność (SL;11), zaparcia (CO;16), biegunka (DI;17) oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby (FI;28).</p> <p>Źródło: Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W, i wsp. Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23). <i>Ginekol Pol.</i> 2010, 81, 262-267.</p>														
<p>Skala sprawności według ECOG/ Zubroda/WHO</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="440 663 528 685">Stopień</th> <th data-bbox="528 663 1391 685">Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="440 685 528 730">0</td> <td data-bbox="528 685 1391 730">Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 730 528 775">1</td> <td data-bbox="528 730 1391 775">Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 775 528 819">2</td> <td data-bbox="528 775 1391 819">Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 819 528 864">3</td> <td data-bbox="528 819 1391 864">Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 864 528 898">4</td> <td data-bbox="528 864 1391 898">Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 898 528 909">5</td> <td data-bbox="528 898 1391 909">Zgon.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/</p>	Stopień	Charakterystyka	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	5	Zgon.
Stopień	Charakterystyka														
0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.														
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.														
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.														
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.														
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.														
5	Zgon.														
<p>Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.</p>	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią. <p>Źródło: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.</p>														

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



15.15. TABELE POMOCNICZE

Tabela 75. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 76. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [89].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		

Kategoria	Opis	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 77. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane w właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	
	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 78. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [93].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u>	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ramy czasowe okresu obserwacji.	
<p>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</p> <p><u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzono badania (ang. <i>study's setting</i>);</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- określono ramy czasowe okresu obserwacji.	
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<p>Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p>Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 79. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

15.16. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



15.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Naldemedyna (produkt leczniczy Rizmoic®) w leczeniu zapańc indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	Tobiasz Lemański, Alicja Mitoraj-Mikrut, Paweł Kawalec
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zapańc indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 11.2019 <u>Analiza kliniczna:</u> 10.11.2019

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: listopad 2019)</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: listopad 2019)</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.5.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 8., 15.6.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 9 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5. oraz 6.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4.</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 15.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 15.1.3.; 15.2.</p>

15.16. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.,6.; rozdz. 15.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 15.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5., 6.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 9., rozdz. 15.8.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Porównanie z placebo</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: nie dotyczy.</p>

Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



15.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Rizmoic® (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	20.09.2019

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 15.1.; protokół w Aneksie (15.15. Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 15.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; rozdz. 5., 6 oraz rozdz. 7.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 15.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.14.; rozdz. 15.15.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobierstwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobierstwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).

<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 15.12.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.11.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniono zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.13.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 8.; rozdz. 15.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, rozdz. 5., 6. oraz rozdz. 7. i 15.5.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5., 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 15.15 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5., 6.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, Rozdz. 5.2. (skuteczność), 5.4. (bezpieczeństwo)
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5.1, 5.3., 6. oraz Streszczenie (tabelaryczne zestawienie).
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.1, 5.3., 6.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5.5., 6.1.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak,

<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, na początku rozdz. 5.,
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5.5., 6.1., Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.1, 5.3., 6.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, rozdz. 5.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Zastosowano metodę Buchera
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naive comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Opisano różnice uniemożliwiające porównanie pośrednie wyników z zakresu skuteczności klinicznej
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Tak, rozdz. 6. (opis ograniczeń)
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5.3, 5.4, rozdz. 9.1./15.8.

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5.3, 5.4, rozdz. 9.1./15.8.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9., rozdz. 15.8.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 9., rozdz. 15.8.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozszerzono na inne wskazania
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6., 15.5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 15.9
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Tak, rozdz. 5.2., 5.4.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	tak
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5., 6.; rozdz. 7.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5.5, 6.1.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Nie dotyczy
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z</i>	Tak, rozdz. 11.

<i>badarń, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Dodatkowo rozdz. 9., rozdz. 15.8.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.