



ORAMORPH® (20 mg/ml MORFINY SIARCZANU, KROPLE DOUSTNE, ROZTWÓR) W LECZENIU BÓLU W PRZEBIEGU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH, NEURALGII POPÓŁPAŚCOWEJ PRZEWLEKŁEJ, WIELOOBJAWOWEGO MIEJSCOWEGO ZESPOŁU BÓLOWEGO TYPU I - ODRUCHOWA DYSTROFIA WSPÓŁCZULNA ORAZ TYPU II – KAUZALGIA

UZUPEŁNIENIE

Kraków, maj 2023

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.423.0.6.2023.4.KO) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego:

- **Oramorph (morphini sulfas), krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml, GTIN: 05909991436902;**

we wskazaniu określonym stanem klinicznym: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia.

Uwagi AOTMiT:

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

1) Uwaga 1

Treść: „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych PTaiIT (aktualizacja w 2022 r.).”

Odpowiedź:

Poniżej opisano wytyczne Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii z 2022 roku, wskazane przez AOTMiT.

Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii (PTAiIT) Wytyczne praktyki klinicznej – Polska 2022 [1]
<p><u>Ogólne zasady leczenia bólu ostrego u dzieci:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Zaleca się, aby przy wyborze metody leczenia brać pod uwagę wiek dziecka, wcześniejsze doświadczenia bólowe, rodzaj zabiegu operacyjnego, oczekiwane natężenie bólu i czas jego trwania (zalecenie I C).2. Zaleca się podawanie leków przeciwbólowych u pacjentów pediatrycznych w równych odstępach czasu, zgodnie z ich farmakokinetyką charakterystyczną dla poszczególnych grup wiekowych lub we wlewie ciągłym, w celu utrzymania stałego stężenia we krwi (zalecenie I C).3. Zaleca się stosowanie ratunkowych leków przeciwbólowych w przypadku bólu przebijającego. U dzieci obowiązuje rozważny sposób podaży leku przeciwbólowego, co oznacza eliminację drogi domięśniowej (zalecenie I C).4. Zaleca się, aby droga podania leku zapewniała komfort dziecku i uwzględniała jego aktualne możliwości w zakresie np. połknięcia, a także obecności wklucia dożylnego. Najczęstszą drogą podawania leków przeciwbólowych u dzieci jest droga dożylna i doustna (zalecenie I C).5. Przy wyborze drogi dożylniej zaleca się stosowanie następującej metody: powtarzane w równych odstępach czasowych pojedyncze dawki leków przeciwbólowych, wlewy ciągłe w tym znajdująca szerokie zastosowanie opcja PCA (ang. <i>Patient Controlled Analgesia</i>) lub preferowana w oddziale intensywnej terapii dziecięcej metoda NCA (ang. <i>Nurse Controlled Analgesia</i>) (zalecenie I C).6. W analgezji pooperacyjnej u pacjentów pediatrycznych zaleca się ciągłą podaż podskórną leków przeciwbólowych (np. morfiny) (zalecenie I A). Ta droga podania leków jest szczególnie dedykowana dla pacjentów onkologicznych/hospicyjnych. Dopuszcza się stosowanie plastrów transdermalnych. (zalecenie I C).7. U najmłodszych pacjentów w przypadku braku możliwości podania leku drogą doustną lub dożylną dopuszcza się stosowanie analgetyków drogą doodbytniczą. Należy unikać tej drogi u dzieci w immunosupresji ze względu na ryzyko powstania u nich ropni okołodbytniczych (zalecenie I C).8. Zaleca się, aby alternatywnymi drogami podaży była droga donosowa, przeszłuzówkowa (dopoliczkowa, podjęzykowa), dopuszczone w wybranych sytuacjach (zalecenie I C).9. Prawidłowe prowadzenie analgezji pooperacyjnej u dzieci musi gwarantować poprawną ocenę natężenia bólu, znajomość farmakologii stosowanych leków przeciwbólowych w różnych grupach wiekowych oraz umiejętność wykonywania technik znieczuleń przewodowych u pacjentów, u których jest to możliwe (zalecenie I C).

10. Zaleca się, aby silnemu bólowi u dziecka zapobiegać poprzez wdrażanie analgezji z wyprzedzeniem, co może mieć wpływ na obniżenie natężenia bólu w okresie pooperacyjnym i zmniejszenie zapotrzebowania na analgetyki w tym samym czasie (zalecenie I B).
11. Istotnym uzupełnieniem okołoperacyjnego postępowania przeciwbólowego jest ostrzyknięcie rany operacyjnej lekiem znieczulenia miejscowego, najlepiej przed wykonaniem cięcia skórniego (zalecenie I B).
12. Zaleca się stosowanie metod niefarmakologicznych (dystrakcyjnych) jak bajki, filmy czy zabawki, które pozwalają przekierować uwagę dziecka na rzeczy nie związane z jego aktualnym stanem (zalecenie I C).
13. Terapia bólu u dzieci powinna opierać się na zasadach analgezji multimodalnej (zalecenie I A).

Opiodowe leki przeciwbólowe:

1. Zaleca się stosowanie leków opiodowych w terapii bólu u dzieci (zalecenie I A).

Wytyczne zwracają uwagę na możliwość stosowania opiodów w terapii bólu w połączeniu z innymi analgetykami. Poprzez wykorzystanie ich działań synergistycznych lub addytywnych, zaleca się redukcję całkowitej dawki opiodów w okresie pooperacyjnym i tym samym zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Najczęściej wykorzystywaną drogą podania opiodów w okresie okołoperacyjnym jest droga dożylna, jednak mogą być one podawane także podskórnie, doustnie lub transdermalnie, co pozwala na nieszablonowe zaplanowanie terapii. Możliwe jest także stosowanie opiodów w ciągłym wlewie dożylnym, jednak z uwagi na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u pacjenta konieczne jest stałe monitorowanie jego parametrów życiowych.

Wytyczne wymieniają morfinę jako najczęściej stosowanego agonistę μ -receptorów. Zaleca się, aby u wcześniaków i noworodków dawki morfiny były zredukowane względem pacjentów dorosłych ze względu na niedojrzałość wątroby i nerek. Przekroczenie dawki może wiązać się z możliwością kumulacji aktywnego metabolitu (morfino-6-glukuronidu), co może doprowadzić do niewydolności oddechowej.

Wytyczne zalecają następujące dawkowanie morfiny u pacjentów w wieku 0-18 lat:

- w dożylny i podskórny drodze podania:
 - dawka 25 – 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała;
 - w postaci wlewu w dawce 10 – 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godzinę}$;
 - odstęp pomiędzy dawkami to 3-4 godziny.
- w dożylny drodze podania:
 - 20 – 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała;
 - odstęp pomiędzy dawkami to 4 godziny.

W przypadku analgezji kontrolowanej przez pacjenta (ang. *Patient Controlled Analgesia*, PCA) wytyczne zalecają następujące dawki morfiny:

- dawka wstępna 50 – 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała;
- wlew 1 – 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godzinę}$;
- bolus 10 – 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała;
- maksymalna dawka 4-godzina 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała;
- czas blokady pompy 10 – 15 minut.

Nieopiodowe leki przeciwbólowe:

1. Zaleca się stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych w terapii bólu u dzieci (zalecenie I A).
2. Paracetamol jest zalecany w terapii bólu u dzieci (zalecenie I A).
3. Metamizol może być stosowany w terapii bólu u dzieci (zalecenie I B).
4. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą być stosowane w terapii bólu u dzieci (zalecenie I A).
5. Lidokaina może być stosowana jako koanalgetyk w terapii bólu u dzieci (zalecenie I B).
6. Gabapentynoidy można rozważyć jako koanalgetyki w terapii bólu u dzieci (zalecenie IIb C).
7. Agoniści receptora alfa-2 mogą być stosowane jako koanalgetyki w terapii bólu u dzieci (zalecenie I A).
8. Ketamina może być stosowana jako koanalgetyk w terapii bólu u dzieci (zalecenie I A).
9. Kortykosteroidy mogą być stosowane w terapii bólu u dzieci (zalecenie I B).
10. Siarczan magnezu można rozważyć jako koanalgetyk w terapii bólu u dzieci (zalecenie IIb C).

Źródła dowodów

Klasa zaleceń:

Klasa I „jest zalecane/jest wskazane” – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane postępowanie terapeutyczne jest korzystne, skuteczne i potrzebne.

Klasa II „rozważyć” – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/skuteczności danego postępowania terapeutycznego.

Klasa IIa „należy rozważyć” – Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością.

Klasa IIb „można rozważyć” – Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie.

Klasa III „nie zaleca się” – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane postępowanie terapeutyczne nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.

Poziom wiarygodności danych:

Poziom A – Dane pochodzą z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz.

Poziom B – Dane pochodzą z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych nadań nierandomizowanych.

Poziom C – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.

Podsumowując, wytyczne Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii z 2022 roku zalecają stosowanie opioidów jako leków przeciwbólowych, służących przede wszystkim do uśmierzania bólu umiarkowanego i ciężkiego. Wskazują morfinę jako najczęściej stosowany lek opioidowy, z wyszczególnieniem, że jej dawka powinna być zredukowana u wcześniaków i noworodków względem starszych dzieci i dorosłych, ze względu na niedostatecznie rozwiniętą wątrobę i nerki w tej grupie wiekowej.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

2) Uwaga 2

Treść: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (**§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W analizach jako komparator główny wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym, natychmiastowym działaniu (produkt leczniczy Sevredol 20 mg) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji jako komparator dodatkowy. Jednocześnie, w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranych technologii opcjonalnych we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, zwracam się z uprzejmą prośbą o przedstawienie badań będących podstawą rejestracji leku Oramorph, w tym również badań biorównoważności, jeżeli takie zostały przeprowadzone.

Proszę również o przedstawienie informacji o produktach morfiny mogących stanowić odpowiedniki dla produktu Oramorph w kontekście przepisów Unii Europejskiej oraz procedury rejestracyjnej wraz z omówieniem.

Ponadto, ze względu na fakt, iż w badaniach włączonych do analizy klinicznej uwzględniono różne stężenia i postaci farmaceutyczne doustnego roztworu siarczanu morfiny, zasadnym jest przedstawienie danych potwierdzających ich porównywalną skuteczność.

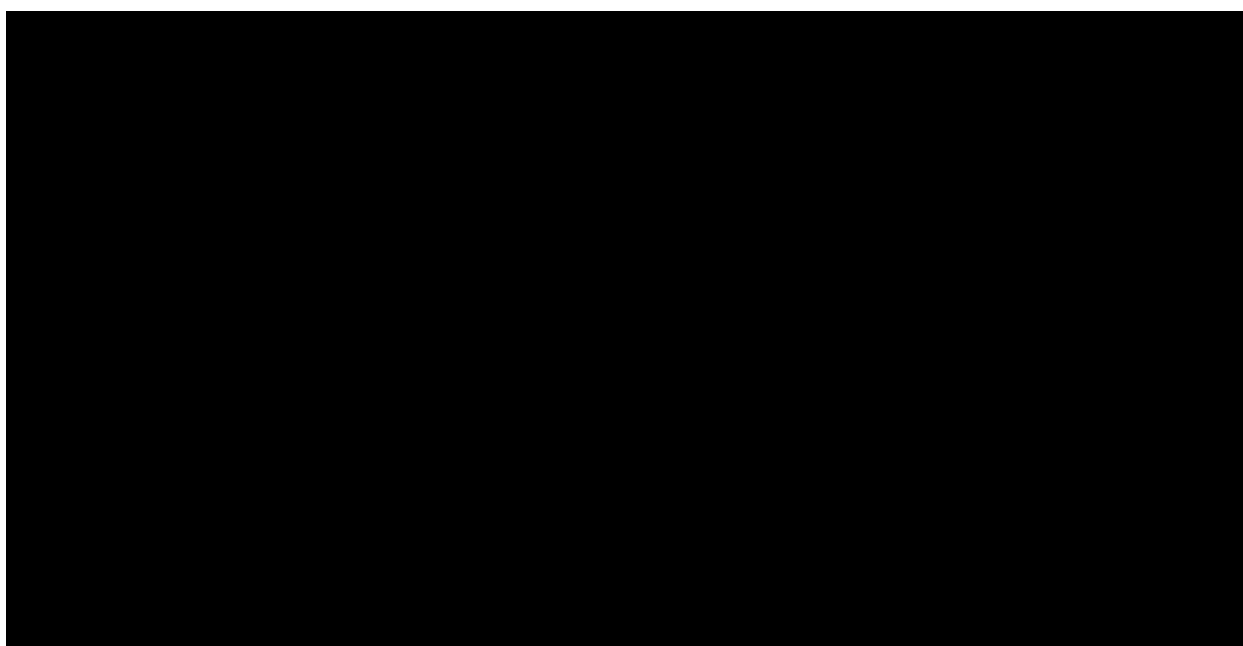
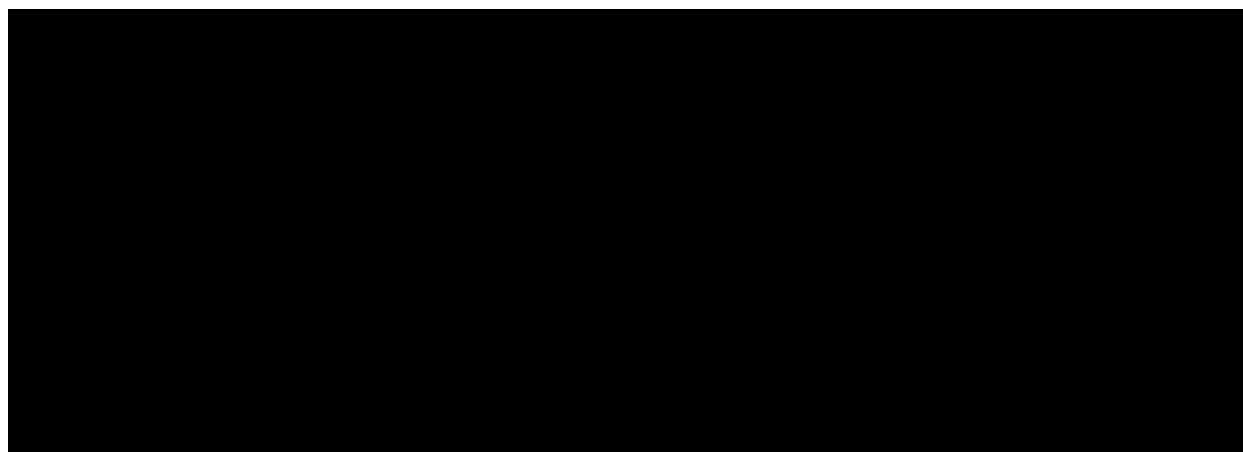
Jednocześnie ze względu na fakt, iż zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sevredol 20 mg nie jest zalecany do stosowania w grupie pacjentów w wieku poniżej 6. roku życia jako komparator w tej subpopulacji wybrano siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć. Jednak ograniczenie zastosowania morfiny w postaci wstrzyknięć do pacjentów poniżej 6. r.ż. nie zostało szerzej uzasadnione w analizach. Mając na uwadze szeroki zakres wnioskowanego wskazania i duże zróżnicowanie kliniczne pacjentów z analizowanej populacji zwracam się z prośbą o uwzględnienie możliwości stosowania siarczanu morfiny w postaci do wstrzyknięć w populacji całkowitej objętej przedmiotowym wnioskiem. Zmiany powinny zostać uwzględnione w Analizie Klinicznej, Ekonomicznej i Wpływu na Budżet”.

Odpowiedź:

a) na fragment uwagi o treści „*W analizach jako komparator główny wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym, natychmiastowym działaniu (produkt leczniczy Sevredol, 20 mg) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji jako komparator dodatkowy. Jednocześnie, w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie efektywności klinicznej ocenianej*

interwencji względem wybranych technologii opcjonalnych we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, zwracam się z uprzejmą prośbą o przedstawienie badań będących podstawą rejestracji leku Oramorph, w tym również badań biorównoważności, jeżeli takie zostały przeprowadzone'.

Produkt leczniczy Oramorph® w postaci kropli doustnych (roztworu o stężeniu 20 mg/ml) został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w ramach **Procedury wzajemnego uznania** (ang. *Mutual Recognition Procedure*; MRP), która jest stosowana w przypadku, gdy dany produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu w jednym z państw członkowskich Unii Europejskiej (UE) i podmiot odpowiedzialny chce go zarejestrować w kolejnym państwie z Unii Europejskiej, tj. w państwie zainteresowanym. Ocena danego produktu leczniczego w państwie zainteresowanym odbywa się na podstawie raportu oceniającego, przygotowanego przez państwo referencyjne. Wnioskowana interwencja uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej o numerze 26018 w 2020 roku (numer procedury wzajemnego uznania: AT/H/0867/002/MR) [3]. W tym samym roku wydano decyzję o przedłużeniu na czas nieokreślony ważności ww. pozwolenia [4].



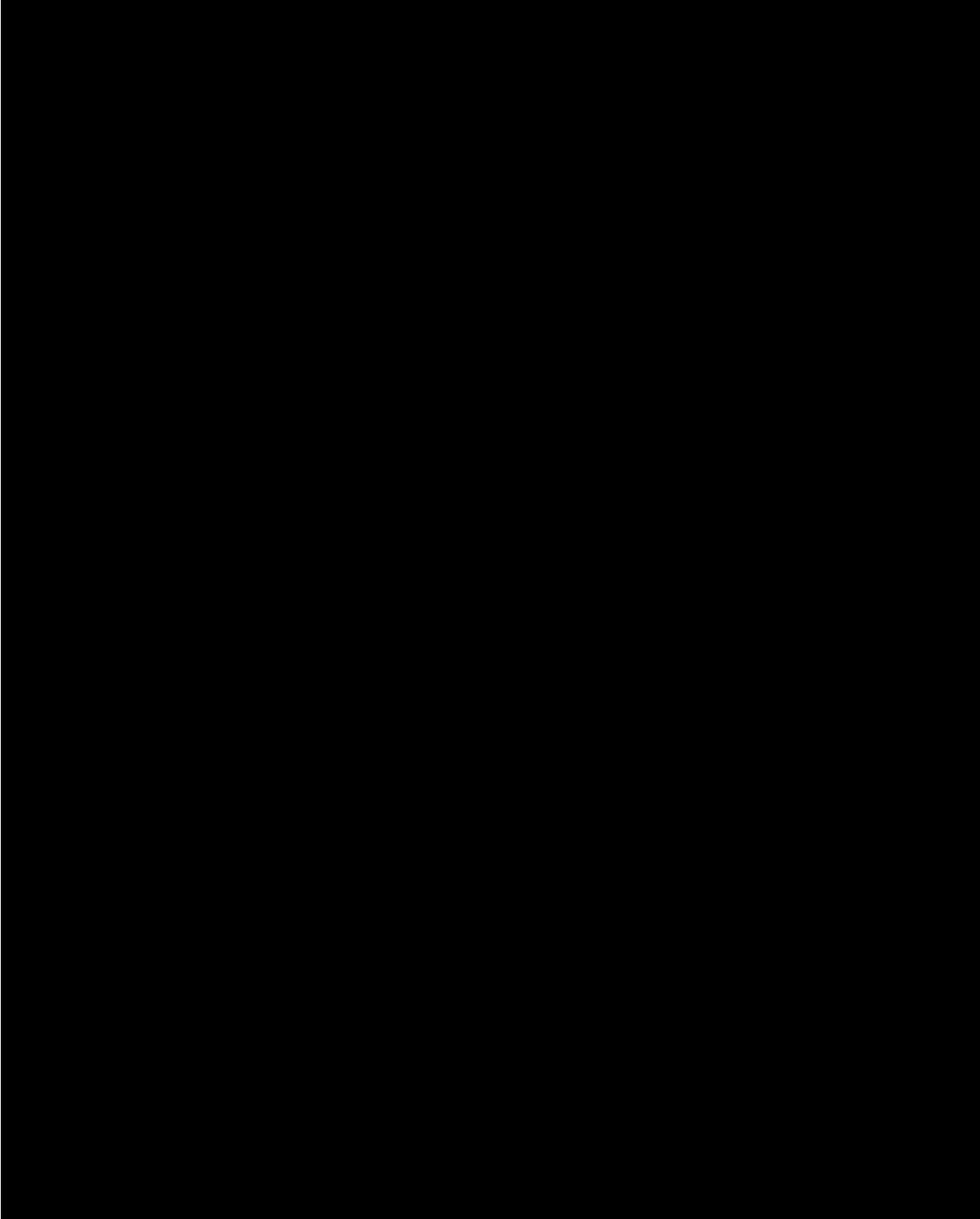
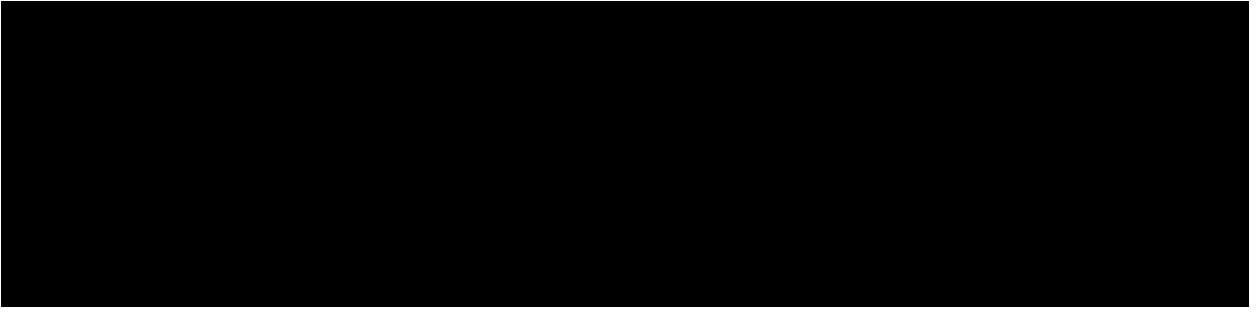
Pozostałe badania z dokumentacji, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu Oramorph® w postaci roztworu do podawania doustnego zostały opisane w ramach Analizy klinicznej.

Badania biorównoważności biologicznej leku odtwórczego przeprowadzane są zazwyczaj wobec leku innowacyjnego i mają za zadanie potwierdzenie odpowiedniej, porównywalnej z lekiem innowacyjnym jakości i skuteczności leku odtwórczego, co jest niezbędnym warunkiem poprzedzającym rejestrację leku odtwórczego. O równoważności biologicznej porównywanych preparatów leczniczych można mówić, jeżeli parametry dostępności biologicznej badanego preparatu, najczęściej średnie pole powierzchni pod krzywą (ang. *Area Under The Curve*, AUC), prezentujące całkowitą ekspozycję na lek w czasie, stężenie maksymalne morfiny w osoczu (ang. *Maximal Plasma Concentration*, Cmax) i czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (ang. *Time To Maximum Plasma Concentration*, Tmax), nie różnią się o więcej niż 20% w porównaniu do leku oryginalnego.

[REDACTED]

Tabela 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania #0830-06 [10].

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

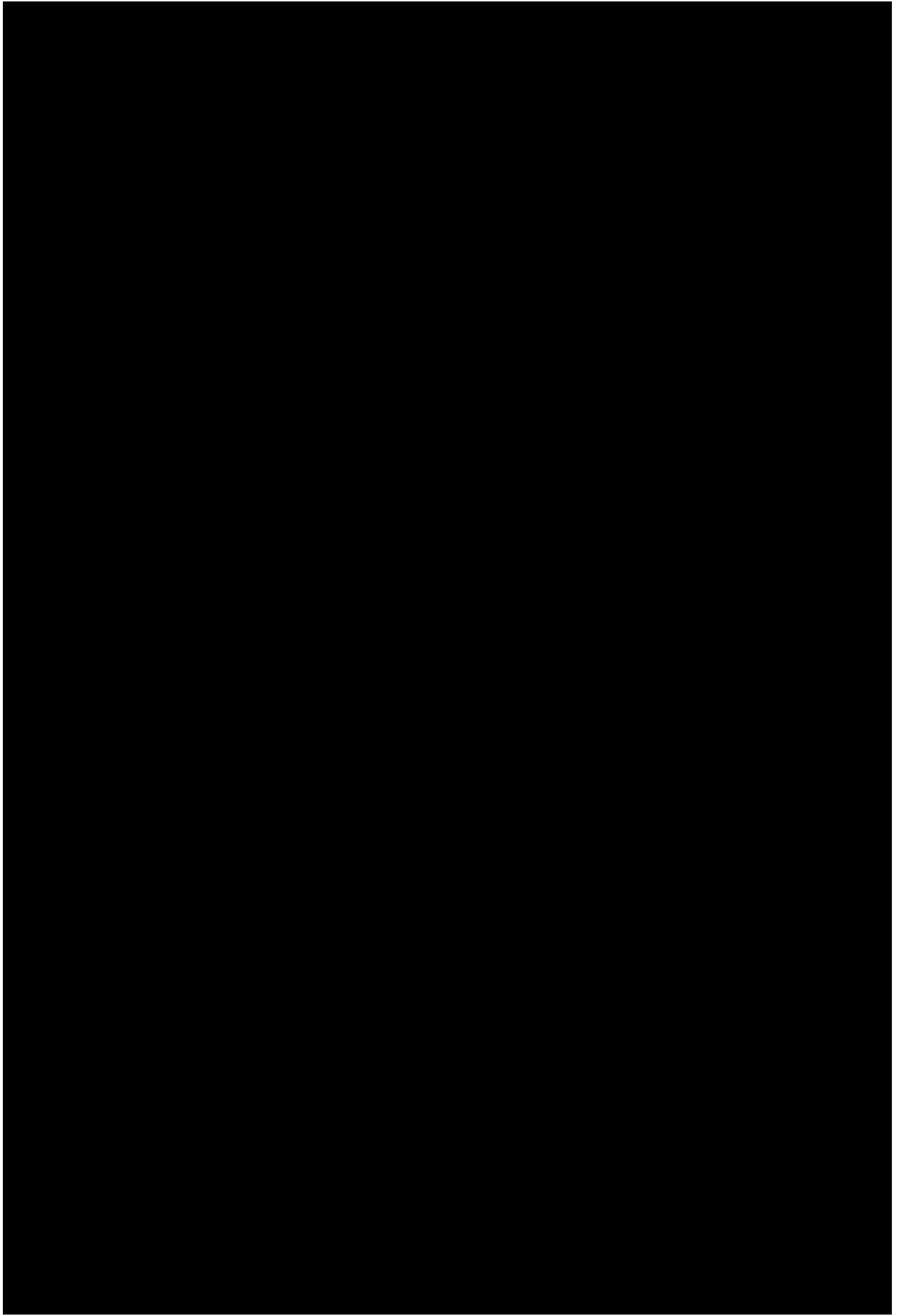
[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

b) odpowiedź na fragment uwagi o treści „Proszę również o przedstawienie informacji o produktach morfiny mogących stanowić odpowiedniki dla produktu Oramorph w kontekście przepisów Unii Europejskiej oraz procedury rejestracyjnej wraz z omówieniem”.

Siarczan morfiny jest lekiem stosowanym w leczeniu bólu od lat pięćdziesiątych XX wieku, zatem większość produktów leczniczych zawierających tą substancją czynną jest dopuszczonych do obrotu w poszczególnych krajach Unii Europejskiej, podobnie jak produkt leczniczy Oramorph®, na podstawie procedur lokalnych (narodowych) [8], [9].

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zidentyfikowanych produktów leczniczych, zawierających podobnie jak wnioskowany produkt leczniczy Oramorph®, siarczan morfiny w postaci roztworu doustnego (niezależnie od stężenia substancji czynnej w mililitrze roztworu).

Tabela 11. Produkty lecznicze, zawierające podobnie jak wnioskowany produkt leczniczy Oramorph®, siarczan morfiny w postaci roztworu doustnego.

Produkt leczniczy – nazwa handlowa (substancja czynna)	Dostępne stężenia/postać farmaceutyczna	Źródło
Oramorph (morphini sulfas) – interwencja wnioskowana	Krople doustne, roztwór, 20 mg/ml	ChPL Oramorph®
Oramorph (morphini sulfas)	Roztwór doustny, 2 mg/ml	https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public
Morphine Oral Solution (morphini sulfas)	Roztwór doustny, 10 mg/5 mL, 20 mg/5 mL, 100 mg/5 mL (20 mg/mL)	https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.3427.pdf https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022195s002lbl.pdf
MORPHINE AGUETTANT (morphini sulfas)	Syrop, 5 mg/ml	https://www.has-sante.fr/jcms/c_460129/en/morphine-chlorhydrate-aguettant-morphine-chlorhydrate-de-/morphine-sulfate-de https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031427.pdf
Morphin Merck® Tropfen 2 % Lösung zum Einnehmen (chlorowodorek morfiny)	Krople doustne, 2%	https://www.apotheken-umschau.de/medikamente/beipackzettel/morphin-merck-tropfen-2-loesung-zum-einnehmen-8617734.html?file=6ed7c4b4b3cebeff497af576a610b60b

c) odpowiedź na fragment uwagi o treści „*Ponadto, ze względu na fakt, iż w badaniach włączonych do analizy klinicznej uwzględniono różne stężenia i postacie farmaceutyczne doustnego roztworu siarczanu morfiny, zasadnym jest przedstawienie danych potwierdzających ich porównywalną skuteczność*”.

Pomimo, że uwzględnione w badaniach włączonych do analizy klinicznej stężenie roztworu siarczanu morfiny różniło się w niektórych badaniach względem wnioskowanego, **nie należy spodziewać się różnicy w skuteczności działania roztworu, w sytuacji gdy pacjent wymaga podania konkretnej dawki morfiny wyrażonej w miligramach na mililitr (różnica polega jedynie na objętości podawanego roztworu w celu przyjęcia określonej dawki siarczanu morfiny)**. Na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego stwierdzono, że dostępne są/były w przeszłości różne stężenia doustnego roztworu siarczanu morfiny: 10 mg/5 ml, 30 mg/5 ml, 100 mg/5 ml, 20 mg/ml i różne postaci farmaceutyczne (pojemnik jednodawkowy, pojemnik z kroplomierzem i fiolką), co stwarzało jedynie większe możliwości dokładnego dostosowania postaci do indywidualnej sytuacji pacjenta. Roztwory w fiolkach umożliwiają dozowanie małych dawek roztworu w sposób dokładny i powtarzalny a gotowe pojemniki jednodawkowe sprzyjają dozowaniu znanej ilości roztworu morfiny w przypadku pacjentów ambulatoryjnych.

W przeglądzie systematycznym, do którego włączono 69 badań uwzględniających dane dla 454 pacjentów i 1692 zdrowych ochotników, przeprowadzonym przez Collinsa SL i wsp. [7] zbadano maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) i czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax) dla różnych doustnych preparatów morfiny (w tym: roztworu doustnego, tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu) w celu wyjaśnienia czynników powodujących jakąkolwiek podstawową zmienność. Kluczowe wyniki przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyniki przeglądu systematycznego Collins i wsp. 1998 - maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) i czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax) dla różnych doustnych preparatów morfiny [7].

Postać morfiny	Liczba pacjentów	Cmax (mmol/l), zakres	Tmax (godz.), zakres
Tabletki o natychmiastowym [niezmodyfikowanym uwalnianiu; ang, <i>immediate release</i>]	466	5,8 (1,8-38)	1,1 (0,2-3,5)
	445	-	1,1 (0,2-3,5)
Tabletki o kontrolowanym [zmodyfikowanym] uwalnianiu	1337	3,2 (0,6-25)	-
	1312	-	2,7 (0,5-0,8)
Postaci do stosowania raz dziennie	324	0,5 (0,4-0,7)	8,5 (4,0-11,4)

Dane pochodzące od zdrowych ochotników odzwierciedlały dane obserwowane u pacjentów, ale cechowały się mniejszą zmiennością. Występowała minimalna różnica między pojedynczą i wielokrotną dawką, co sugeruje brak kumulacji morfiny. **W przypadku morfiny o natychmiastowym**

uwalnianiu nie było różnicy w skorygowanym o dawkę Cmax lub Tmax między roztworem doustnym a tabletkami lub między różnymi solami morfiny. W przypadku preparatów o kontrolowanym uwalnianiu zaobserwowano niewielką różnicę między poszczególnymi produktami leczniczymi. Tylko w przypadku preparatów podawanych raz dziennie wystąpiła jakakolwiek różnica we wchłanianiu między przyjmowaniem pokarmu i na czczo, przy czym Tmax po posiłku był znacznie dłuższy niż na czczo [7].

Nie odnaleziono żadnych danych literaturowych, które mówiłyby o różnicy w skuteczności działania różnych stężeń wyjściowych czy postaci farmaceutycznych doustnego roztworu siarczanu morfiny, gdyż dawkowanie morfiny jest uzależnione od nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi/tolerancji pacjenta na leczenie. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Oramorph®, początkowa dawka dobową siarczanu morfiny może wynosić od 40 do 120 mg na dobę a w dalszym etapie leczenia dawkowanie może być indywidualnie zredukowane lub zwiększane i w związku tym, porównanie skuteczności stosowania siarczanu morfiny w postaci roztworu o różnych dawkach jest utrudnione [12].

4. Jednocześnie ze względu na fakt, iż zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sevredol 20 mg nie jest zalecany do stosowania w grupie pacjentów w wieku poniżej 6. roku życia jako komparator w tej subpopulacji wybrano siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć. Jednak ograniczenie zastosowania morfiny w postaci wstrzyknięć do pacjentów poniżej 6. r.ż. nie zostało szerzej uzasadnione w analizach. Mając na uwadze szeroki zakres wnioskowanego wskazania i duże zróżnicowanie kliniczne pacjentów z analizowanej populacji zwracam się z prośbą o uwzględnienie możliwości stosowania siarczanu morfiny w postaci do wstrzyknięć w populacji całkowitej objętej przedmiotowym wnioskiem. Zmiany powinny zostać uwzględnione w Analizie Klinicznej, Ekonomicznej i Wpływu na Budżet”.

Odpowiedź: Szczegóły wyboru komparatora przedstawiono w uzupełnionej wersji APD w rozdziale 4 oraz w AKL, w rozdziale 3.

Pomimo, że morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań jest refundowana i zarejestrowana niezależnie od wieku [16] (tj. już u noworodków), **to w praktyce produkt leczniczy Oramorph®, w przypadku jego refundacji, będzie zastępował morfinę w postaci roztworu do wstrzykiwań jedynie w populacji pacjentów do 6 roku życia.** Wynika to z faktu, że powyżej 6 roku życia jest refundowana inna morfina w postaci doustnej o niezmodyfikowanym uwalnianiu tj. produkt leczniczy Sevredol® [tabletki, 20 mg] [15], stanowiący główny komparator w przedłożonych analizach (zgodnie z wytycznymi WHO preferowaną drogą podania morfiny jest forma doustna, ponadto zarówno Oramorph® jak i Sevredol® zawierają siarczan morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu [17]).

Aspekt związany z oczekiwanym brakiem przejmowania przez wnioskowaną technologię rynku sprzedaży morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań wśród pacjentów w wieku powyżej 6 roku życia spowodował, że morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań uznano wyłącznie za komparator dodatkowy.

O powyższym świadczą m.in. informacje wskazujące na braki w dostępności leku Sevredol® w Polsce w 2022 roku. W tym okresie zanotowano wzrost sprzedaży wnioskowanej technologii nawet w przypadku 100% odpłatności pacjenta (szczegóły w Analizie wpływu na budżet). Ograniczona dostępność jedyne refundowanego doustnego leku morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (Sevredol® 20MG) zainicjowała procedurę ubiegania się o refundację wnioskowanej technologii, zgodnie z zapotrzebowaniem Ministra Zdrowia.

W Analizie klinicznej nie zawężano przeszukania baz danych pod względem wieku pacjentów. Mimo to nie zidentyfikowano żadnych badań umożliwiających wiarygodne porównanie pośrednie lub bezpośrednie wnioskowanej interwencji z komparatorami, niezależnie od wieku pacjentów włączonych do badań. Tym samym wyniki i wnioski z Analizy klinicznej dla porównania wnioskowanej technologii z morfiną w postaci roztworu do wstrzykiwań dotyczą wszystkich grup wieku.

Również wyniki Analizy ekonomicznej, przeprowadzonej w wariancie podstawowym z uwzględnieniem dawek równoważących efekty, pozwalają ocenić opłacalność wnioskowanej technologii względem morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań niezależnie od wieku pacjenta. Wyłącznie w ramach niektórych scenariuszy analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem dawkowania dla poszczególnych grup wieku, zgodnego z Charakterystykami Produktów Leczniczych.

W przypadku Analizy wpływu na budżet oceniono cały rynek sprzedaży morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań, przy czym zgodnie z oczekiwaniami przyjęto wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji wyłącznie kosztem segmentu sprzedaży morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań wśród dzieci poniżej 6 roku życia. W analizie wrażliwości testowano teoretyczny scenariusz zakładający przejęcie całego rynku sprzedaży morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Niemniej jednak na uwagę zasługują następujące fakty:

- potrzeba objęcia refundacją i udostępnienia pacjentom wnioskowanej technologii odzwierciedlona jest wielkością aktualnego rynku jej sprzedaży. Refundacja wnioskowanej technologii, tak ważna z punktu widzenia klinicznego, etycznego i społecznego, zapewni łatwiejszy dostęp do doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i zmniejszy obciążenie finansowe tych pacjentów, u których w chwili obecnej konieczne jest stosowanie wnioskowanej technologii, nawet przy braku wsparcia publicznego;
- pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Oramorph® będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych pacjentów oraz lekarzy prowadzących ich terapię, którzy muszą wystawiać pełnopłatne recepty na doustną morfinę o natychmiastowym uwalnianiu;
- w chwili obecnej wśród świadczeniobiorców w wieku powyżej 6 roku życia dostępna refundowana jest morfina o natychmiastowym uwalnianiu. Wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie w pierwszej kolejności zastępować inną doustną morfinę o natychmiastowym uwalnianiu.

3) Uwaga 3

Treść: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących z Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących bezpieczeństwa leków zawierających siarczany morfiny zamieszczonych w bazie ADRR EMA.”

Odpowiedź:

Zgodnie z uwagą AOTMiT poniżej przedstawiono dane pochodzące z bazy ADRR EMA.

Dane odnalezione w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, uruchomionej przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w 2012 roku pochodzą z elektronicznego systemu EudraVigilance, do którego krajowe organy regulacji leków i firmy farmaceutyczne posiadające pozwolenia (licencje) na dopuszczenie leków do obrotu przesyłają zgłoszenia podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych danego leku.

Dotychczas (do dnia 15 maja 2023 roku) zidentyfikowano w systemie EudraVigilance 19 indywidualnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych dla stosowania siarczany morfiny/chlorowodoru naltreksonu. Zdecydowana większość przypadków (13, 68,4%) przypadła na grupę wiekową od 18 do 64 lat, cztery przypadki (21,1%) zakwalifikowano do grupy wiekowej ponad 85 lat oraz dwa przypadki (10,5%) nie zaliczono do żadnej grupy wiekowej. Więcej zdarzeń niepożądanych zgłoszono u kobiet (12; 63,2%) niż u mężczyzn (6; 31,6%) oraz u osób z personelu medycznego (12; 63,2%) w porównaniu do osób niebędących pracownikami służby zdrowia (7; 36,8%) [13].

Tabela 13. Liczba indywidualnych przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas stosowania siarczany morfiny/chlorowodoru naltreksonu zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance według grupy reakcji i wieku [13].

Grupa reakcji	Liczba indywidualnych przypadków w zależności od danej grupy wiekowej			
	Nieokreślona	18 – 64 lat	65 – 85 lat	Łącznie
Zaburzenia serca	-	-	2	2
Zaburzenia oka	-	1	1	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	-	2	3	5
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	-	8	4	12
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	1	1
Zaburzenia układu odpornościowego	-	-	2	2
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	-	-	3	3

Grupa reakcji	Liczba indywidualnych przypadków w zależności od danej grupy wiekowej			
	Nieokreślona	18 – 64 lat	65 – 85 lat	Łącznie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1	1	3	5
Zaburzenia w wynikach badań	-	1	-	1
Zaburzenia układu nerwowego	-	2	4	6
Problemy z produktem leczniczym	-	-	3	3
Zaburzenia psychiczne	2	3	3	8
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	2	2	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	2	2
Okoliczności społeczne	1	-	4	5
Procedury chirurgiczne i medyczne	1	-	2	3

Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania leku (12 przypadków, obejmujących zgłoszenie podejranej reakcji w postaci zdarzenia niepożądanego, pogorszenie stanu pacjenta, płaczu, zgonu, nieskuteczność leku, interakcję między lekami, nietolerancję leków, zespół odstawienia leku, zmęczenie, samopoczucie odbiegające od normy, zaburzenia chodu, chorobę, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, ból, poprawę dotychczasowego stanu pacjenta, skrócenie odpowiedzi terapeutycznej i wydarzenie niemożliwe do oceny) oraz w grupie zaburzeń psychicznych (8 przypadków, obejmujących zgłoszenie podejranej reakcji w postaci lęku, depresji, narkomanii, uzależnienia od narkotyków, cierpienia emocjonalnego, koszmarów sennych, zmiany osobowości, słabej jakości snu, zespołu stresu pourazowego, zaburzeń snu, unikania kontaktów społecznych, lunatykowania i myśli samobójczych) i zaburzeń układu nerwowego (6 przypadków, obejmujących zgłoszenie podejranej reakcji w postaci incydentu naczyniowo-mózgowego, śpiączki, zawrotów głowy, dyskinezy, bólu głowy, hipokinezy, utraty przytomności, neuropatii obwodowej, napadu padaczkowego, senności i omdlenia). Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych występowała w grupie wiekowej 65 – 85 lat. Wszystkie zidentyfikowane zdarzenia niepożądane w każdej grupie reakcji uznano za ciężkie [13].

Z uwagi na to, że w bazie danych EudraVigilance przedstawiono zbiór indywidualnych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania siarczanu morfiny/chlorowodorku naltreksonu łącznie, poniżej przedstawiono także dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, zgłoszone podczas stosowania morfiny, bez rozróżnienia na siarczan i chlorowodorek [14].

Dotychczas (do dnia 15 maja 2023 roku) zidentyfikowano w systemie EudraVigilance 27 459 indywidualnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania morfiny. Prawie

połowa przypadków (13 085; 47,7%) przypadła na grupę wiekową od 18 do 64 lat, dla 6 916 przypadków (25,2%) nie zidentyfikowano grupy wiekowej a 5 068 przypadków (18,5%) wystąpiło w grupie wiekowej od 65 do 85 lat. Najmniej zdarzeń niepożądanych zgłaszano w grupie wiekowej od 0 do 1 miesiąca życia (220; 0,8%) oraz od 2 miesięcy do 2 lat życia (253; 0,9%). Więcej zdarzeń niepożądanych zgłoszono u kobiet (13 553; 49,4%) niż u mężczyzn (12 490; 45,5%), a zgłoszenia zdarzeń niepożądanych dokonywał częściej personel medyczny (20 534; 74,8%) w porównaniu do osób niebędących pracownikami służby zdrowia (6 834; 24,9%) [14].

Tabela 14. Liczba indywidualnych przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas stosowania morfiny, zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance według grupy reakcji i wieku [14].

Grupa reakcji	Liczba indywidualnych przypadków w zależności od danej grupy wiekowej								
	Nieokreślony	0-1 miesiąc	2 miesiące – 2 lata	3-11 lat	12-17 lat	18-64 lata	65-85 lat	Ponad 85 lat	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	48	6	2	5	13	264	171	17	526
Zaburzenia w pracy serca	354	25	46	32	56	1448	351	56	2368
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	73	12	3	-	-	39	7	-	134
Zaburzenia ucha i błędnika	45	-	-	2	1	129	53	8	238
Zaburzenia endokrynologiczne	19	1	2	4	1	104	18	7	156
Zaburzenia oczne	255	8	21	18	26	546	283	80	1237
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	814	12	12	60	76	2373	1457	228	5032
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	2345	89	74	80	121	4746	1593	215	9263
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	83	1	2	7	11	411	164	24	703
Zaburzenia układu odpornościowego	386	2	7	14	15	794	289	37	1544
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	244	5	9	10	15	1139	441	64	1927
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2520	85	120	95	183	4827	1344	303	9477
Zaburzenia w wynikach badań	494	28	41	37	38	1276	665	90	2669
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	307	15	9	10	19	572	324	52	1308
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	443	12	7	12	24	1150	495	34	2177
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	90	1	-	7	4	254	162	7	525
Zaburzenia układu nerwowego	1324	52	86	87	120	3435	1821	409	7334
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	265	22	6	-	1	131	2	-	427

Problemy z produktem leczniczym	113	-	2	1	2	243	93	4	458
Zaburzenia psychiczne	4052	17	32	35	144	4951	1337	289	10857
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	192	13	11	25	26	580	451	94	1392
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	55	-	-	-	2	104	50	1	212
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	595	98	92	97	134	2162	995	213	4386
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	391	6	15	43	58	1379	562	95	2549
Okoliczności społeczne	505	3	3	7	9	348	52	7	934
Procedury chirurgiczne i medyczne	241	5	1	2	3	247	81	11	591
Zaburzenia naczyniowe	254	13	20	28	20	941	501	46	1823
Łącznie	6916	220	253	334	488	13 085	5068	1095	27459

Najwięcej zdarzeń niepożądanych pojawiało się w grupie zaburzeń psychicznych (10 857 przypadków), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (9 477 przypadków) i zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania leku (9 263 przypadki). Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych występowała w grupie wiekowej od 18 do 64 lat, niemal wszystkie z nich (24 982 przypadki, 91%) uznano za ciężkie [14].

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):

4) Uwaga 4

Treść: „Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (**§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia efektów zdrowotnych porównywanych technologii. Należy uzupełnić analizę kosztów-konsekwencji o tabelaryczne zestawienie konsekwencji zdrowotnych.”

Odpowiedź: Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania wnioskowanej technologii z obydwoma komparatorami. W ramach analizy przedstawiono również konsekwencje zdrowotne pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w okresie stosowania porównywanych interwencji. Jednakże mając na uwadze wyniki Analizy klinicznej przyjęto, że wyniki zdrowotne (QALY) porównywanych interwencji są takie same.

Zestawienie dostępnych konsekwencji zdrowotnych dla porównywanych interwencji zostało przedstawione w Analizie klinicznej oraz w niniejszym piśmie (por. uwagę dotyczącą badań biorównoważności). Niemniej jednak, w Analizie ekonomicznej dołączonej do niniejszego wniosku

podjęto próbę syntezy dostępnych informacji klinicznych – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w okresie badań klinicznych przedstawiono w rozdziale 4.1.1.

5) Uwaga 5

Treść: „Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (**§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości testowano wiele parametrów mających potencjalny wpływ na wyniki analizy. Jednocześnie w wersji Word analizy nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia alternatywnych wartości parametrów testowanych wraz z ich uzasadnieniem. Opis większości scenariuszy zamieszczony w tabeli 7 AE nie umożliwia identyfikacji wartości przyjętych w poszczególnych wariantach analizy.”

Odpowiedź: W tabeli 7. przedstawiono scenariusze analizy wrażliwości. Część scenariuszy uwzględniała wszystkie informacje, natomiast scenariusze dotyczące dawkowania odwoływały się do rozdziału 2.2. analizy, gdzie zostały przedstawione szczegółowe informacje na temat uwzględnionych dawek poszczególnych leków.

Tabela 7. dołączonej do niniejszego pisma Analizy ekonomicznej została rozszerzona o te informacje.

6) Uwaga 6

Treść: „BIA nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (**§ 6 ust 5 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie wykazano, iż postać farmaceutyczna wnioskowanej terapii w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, w porównaniu z refundowanym komparatorem, w związku z powyższym wnioskowanie o objęcie refundacją leku Oramorph w ramach nowej grupy limitowej jest niezasadne.”

Odpowiedź: Refundację wnioskowanej technologii w osobnej grupy limitowej uzasadniono przede wszystkim odmiennym wskazaniem do stosowania Oramorph® oraz refundowanego leku Sevredol® 20MG. Wnioskowana technologia może być stosowana u świadczeniobiorców od 1 roku życia, podczas gdy refundowany lek Sevredol 20MG **nie może być stosowany** u dzieci poniżej 6 roku życia. Na tej podstawie uznano za **niespełniony zapis o wspólnej grupie limitowej, tj. art. 15. Ust. 2. pkt 1 Ustawy o refundacji leków, ...).**

Co więcej zwrócono uwagę na problemy wynikające z ograniczonej dostępności leku Sevredol® w Polsce (spadek liczby zrefundowanych opakowań tego leku aż o 77% w październiku i listopadzie 2022 względem tego samego okresu roku poprzedniego) i wynikającej z tego sytuacji, w której refundacja wnioskowanej technologii będzie limitowana przez lek praktycznie niedostępny dla pacjenta na polskim rynku.

Wnioskowana technologia (Oramorph®) oraz refundowany lek Sevredol® 20MG nie są środkami specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Na tej podstawie uznano, że zapisy art. 15. ust. 3. pkt 3 ustawy opisującego dodatkowe kryteria kwalifikacji do grup limitowych nie dotyczą rozważanego problemu decyzyjnego.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających potwierdzić przewagę kliniczną wnioskowanej technologii (roztwór doustny) nad komparatorem (tabletki powlekane po 20 mg). Niemniej jednak, zaletą stosowania produktu leczniczego Oramorph® względem aktualnie refundowanego komparatora (Sevredol®) jest możliwość podania kropli doustnych we wszystkich sytuacjach klinicznych, obejmujących: nagłe wypadki, pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, pacjentów u których występuje problem z połykaniem, stosuje się sondę lub poddanych żywieniu dojelitowemu przez przeskórną endoskopową gastrostomię, pacjentów z lękiem przed iniekcją czy z jakościowym zaburzeniem świadomości, co może wiązać się z ryzykiem nieprawidłowego przyjmowania stałych, doustnych postaci leku, pacjentów od 1. roku życia oraz osoby starsze i osłabione. Ponadto, płynna postać morfiny jest szybciej wchłaniana z przewodu pokarmowego niż tabletki powlekane i osiąga stężenie maksymalne w czasie 1 godziny od podania więc zapewnia szybszy efekt przeciwbólowy. Ze względu na swoje właściwości, morfina o niezmodyfikowanym uwalnianiu może być podawana w momencie dostosowywania (miareczkowania) dawki w celu osiągnięcia optymalnej kontroli bólu, przed przestawieniem pacjentów na preparaty o przedłużonym uwalnianiu, a z uwagi na szybkość rozpoczęcia działania – w przypadku epizodów bólu przebijającego, w ramach leczenia ratunkowego.

Dodatkowymi zaletami płynnych postaci morfiny w terapii bólu są:

- szybszy efekt terapeutyczny ze względu na brak uwalniania ze stałej postaci leku - pierwszym etapem losu leku w ustroju jest wchłanianie;
- krótszy okres latencji efektu analgetycznego co przekłada się na mniejsze ryzyko konieczności stosowania ponadterapeutycznych dawek analgetyków opioidowych;
- możliwość zastosowania w grupach pacjentów, w których stała postać leku jest nieoptymalnym wyborem z uwagi na specyfikę pacjenta oraz schorzenia współtowarzyszące.

Zgodnie z Wezwaniem Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2022 [REDAKTOWANE] przedłożono pełny komplet analiz HTA; wezwanie do procesowania w trybie obejmującym ocenę dokumentacji HTA przez AOTMiT przemawia za uwzględnieniem przez Ministra Zdrowia możliwości utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Oramorph®.

Na podstawie ww. informacji można uznać, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z przewagą kliniczną nad stosowaniem leku Sevredol® 20MG ze względu na postać farmaceutyczną i wynikające z niej mniejsze ograniczenia podawania morfiny niż stosowanie niepodzielnych tabletek powlekanych o mocy 20 mg. Brak badań klinicznych dotyczących oceny ww. zalet wnioskowanej technologii wynika m.in. z aspektów etycznych. Przykładowo nie zostanie przeprowadzone badanie

porównujące skuteczność roztworu doustnego i tabletek powlekanych wśród pacjentów nie mogących przyjmować tabletek.

IV. Dodatkowe uwagi:

7) Uwaga 7

Treść: Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz aktualnych komunikatów DGL.”

Odpowiedź:

Zgodnie z uwagą AOTMiT poniżej przedstawiono zaktualizowaną tabelę prezentującą sposób refundacji preparatów morfiny w leczeniu bólu silnego, w szczególności nowotworowego, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. [2].

Tabela 15. Sposób refundacji preparatów morfiny w leczeniu bólu silnego, w szczególności nowotworowego, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na maj 2023) [2].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowa [PLN]	Wskazanie	Poziom odpłatności
Morphini sulfas	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg, 60 szt.	149.1 - opioidowe leki przeciwbólowe, morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	12,42	16,93	15,33	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg, 60 szt.		12,42	16,93	15,33	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg, 60 szt.		119,88	140,34	140,34	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki		119,88	140,34	140,34	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazanie	Poziom odpłatności
	powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 100 mg, 60 szt.						
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.		237,02	267,35	267,35	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.		237,02	267,35	267,35	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 30 mg, 60 szt.		33,55	45,19	45,19	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 30 mg, 60 szt.		33,55	45,19	45,19	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 60 mg, 60 szt.		71,11	86,33	86,33	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 60 mg, 60 szt.		71,11	86,33	86,33	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
Morphini sulfas	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	149.2 - opioidowe leki przeciwbólowe, morfina do	14,79	18,94	12,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Ryczałt

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowa [PLN]	Wskazanie	Poziom odpłatności
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	podawania pozajelitowego	14,79	18,94	12,41	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml		18,50	24,82	24,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Ryczałt
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml		18,50	24,82	24,82	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
Morphini sulfas	Sevredol, tabletki powlekane, 20 mg, 60 szt.	149.3 - opioidowe leki przeciwbólowe, morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu	56,16	69,37	69,37	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	Ryczałt
	Sevredol, tabletki powlekane, 20 mg, 60 szt.		56,16	69,37	69,37	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu

PLN - polski nowy złoty.

Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet oraz analiza racjonalizacyjna zostały zaktualizowane w oparciu o:

- aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. [2] (37. pozycja bibliograficzna analiz);
- dostępne dane refundacyjne za 2022 rok [18], [19] (108. i 109. pozycja bibliograficzna analiz).

Na podstawie ww. źródeł danych zaktualizowano wszystkie dane dotyczące kosztu leków refundowanych oraz prognozy uwzględnionych rynków sprzedaży.

Bibliografia:

- [1] Cettler M, Zielińska M, Rosada-Kurasińska J, Kubica-Celińska A, Jarosz K, Bartkowska-Śniatkowska A. Wytyczne uśmierzania bólu ostrego u dzieci – stanowisko Sekcji Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, 2022. <https://anestezjologia.org.pl/node/352>
- [2] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r>
- [3] Prezes URPLWMIPB, Decyzja o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Oramorph (krople doustne, roztwór, 20 mg/ml), Warszawa, 18.09.2020

- [4] Prezes URPLW MiPB, Decyzja o przedłużeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Oramorph (krople doustne, roztwór, 20 mg/ml), Warszawa, 19.10.2020
- [5] Medicinal Products for Human Use. VOLUME 2B. Module 1.2: Administrative information Application form February 2018 [dane poufne, otrzymane od Zamawiającego].
- [6] L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio SpA – Oramorph. 2.7.1 Summary of biopharmaceutic studies [dane poufne, otrzymane od Zamawiającego].
- [7] Collins SL i wsp. Morphine: A Systematic Review. Journal of Pain and Symptom Management Vol. 16 No. 6 December 1998. <https://www.jpmsjournal.com/action/showPdf?pii=S0885-3924%2898%2900094-3>
- [8] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125194/>
- [9] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540940/>
- [10] Roxane Laboratories, Inc. Bioavailability study of dosage forms of morphine sulfate (multiple dose, two-way crossover). Protocol #083-06, September 30, 1986. Volume I of III. [dane poufne, otrzymane od Zamawiającego].
- [11] Roxane Laboratories, Inc. Protocol for Relative bioavailability Studies of dosage forms of morphine sulfate (single dose, four-way crossover). September 14, 1984. Volume I of II. [dane poufne, otrzymane od Zamawiającego].
- [12] Charakterystyka Produktu Leczniczego Oramorph®.
- [13] Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Zgłoszenia podczas stosowania siarczanu morfiny/chlorowodorku naltreksonu. https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+191014
- [14] Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Zgłoszenia podczas stosowania morfiny. https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+16023
- [15] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sevredol®. http://chpl.com.pl/data_files/2012-02-24_2012_02_20_Sevredol_ChPL.pdf
- [16] Charakterystyka Produktu Leczniczego Morphini sulfas WZF®.
- [17] WHO. Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2019, World Health Organisation. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390> (luty 2023)
- [18] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [19] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>