



BP.422.9.2024.MKS

Warszawa, dnia 30 kwietnia 2024 r.

Pan

**Maciej Miłkowski**

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia, przekazane pismem znak: PLR2.4506.11.2023.3.WM z dnia 21 marca 2024 r., wydane na podstawie art. 31 n pkt 5 *ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), w zakresie przygotowania opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian wskazań refundacyjnych dla produktów zawierających w składzie fentanyl (postacie tabletek, aerozolu i systemu transdermalnego), metadon, morfinę w postaci doustnej, oksykodon, oksykodon w połączeniu z naloksonem oraz tapentadol wraz z oceną jej wpływu na wielkość populacji oraz skutki finansowe dla płatnika publicznego, uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią oraz załączonymi dokumentami, tj. opinią Rady Przejrzystości i raportem analitycznym (RA).

### **Metodyka oceny**

W celu oceny zasadności wprowadzenia zmiany wskazania refundacyjnego dla analizowanych substancji czynnych przeprowadzono: przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych; przeprowadzono oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz oszacowano wpływ ewentualnych zmian na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W analizie przedstawiono również opinie ekspertów klinicznych.

Zgodnie ze zleceniem fentanyl, morfina doustna, oksykodon, tapentadol zostałyby objęte zakresem wskazań refundacyjnych: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz odrębnie w nowotworach złośliwych. Proponowany zakres wskazań refundacyjnych dla metadonu to: umiarkowany lub silny ból, który nie może być skutecznie leczony nieopoidowymi lekami przeciwbólowymi, co pokrywa się z jednym z aktualnie zarejestrowanych wskazań „jako lek drugiego rzutu w zwalczaniu silnych bólów, zwłaszcza w chorobach nowotworowych i po operacjach chirurgicznych.” oraz nowotwory złośliwe. W przypadku oksykodonu w połączeniu z naloksonem proponuje się brzmienie „ból w przebiegu chorób nowotworowych i nienowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia opioidowe”.

co jest spójne z aktualnym brzmieniem wskazań rejestracyjnych dla produktów leczniczych zawierających ww. skojarzenie.

## **Podsumowanie wytycznych klinicznych**

W analizie uwzględniono dziewięć dokumentów dotyczących leczenia bólu, w tym bólu nowotworowego (EFIC 2018, PTBB/PTMP 2017, NCCN 2024, ESMO 2018 i PTOK 2019) i nienowotworowego (PTBB/PTN/PTMR 2015 i EFIC 2021), bólu pooperacyjnego (TChP/PTAIT/PTBB 2019), oraz bólu ostrego u dzieci (PTAiT 2022).

W wytycznych zaleca się, aby najpierw zastosować leki nieopiodowe lub ustalone terapie niefarmakologiczne (np. ćwiczenia fizyczne, terapie psychologiczne) i rozważyć przepisywanie opiodów tylko wtedy, gdy te terapie pierwszego rzutu nie działają, nie są tolerowane lub są przeciwwskazane. Wskazano, że stosowanie opiodów III stopnia rozpoczyna się po odstawieniu opiodów II stopnia, które nie zapewniły skutecznej analgezji i jako kontynuacja terapii morfiną i oksykodonem w niskich dawkach.

Zgodnie z ESMO 2018 w bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego najczęściej stosowanym opiodem jest morfina (opiod doustny pierwszego wyboru). W dokumencie NCCN 2024 morfina jest ogólnie uważana za standardowy lek początkowy z wyboru u pacjentów, którzy nie byli w przeszłości narażeni na działanie opiodów. U chorych na nowotwory w leczeniu bólu o silnym natężeniu lekami pierwszego wyboru są morfina i oksykodon (silne zalecenie) lub oksykodon/nalokson (słabe zalecenie). W wytycznych wskazuje się dobranie rodzaju i formy opiodu do sytuacji/kondycji pacjenta oraz potrzeb, chorób współistniejących, ceny leku. Nie zaleca się postaci transdermalnej przy występowaniu gorączki czy niestabilnego bólu, a w NCCN 2024 wskazano, że w przypadku przewlekłej terapii opiodami preferowaną drogą podawania jest droga doustna, chyba że wymagane jest szybkie działanie przeciwbólowe lub wystąpią działania związane z podaniem doustnym.

W przypadku wystąpienia zapań związanych z leczeniem opiodowym w zaleceniach wskazano stosowanie oksykodonu z naloksonem (PTBB/PTN/PTMR 2015). Dla bólu przebiegającego zaleca się fentanyl o natychmiastowym uwalnianiu, w tym podawanie doustne, policzkowe, podjęzykowe i donosowe (silna rekomendacja). Należy rozważyć podanie wyprzedzające, np. morfiny, przed przewidywalnym bólem wywołanym znanymi zdarzeniami (umiarkowana siła zaleceń). W przypadku bólu pooperacyjnego przy wykonywaniu bolesnych procedur wskazano na zastosowanie dodatkowej dawki leku przeciwbólowego podaniem dożylnym (TChP/PTAIT/PTBB 2019).

W dokumencie wytycznych dotyczących uśmierzania bólu ostrego u dzieci (PTAiT 2022) wskazano, że powinny być stosowane opioidy, nieopiodowe leki przeciwbólowe, paracetamol, metamizol, niesteroidowe leki przeciwzapalne. Wytyczne EFIC 2021 wskazują że stosowanie opiodów u dzieci i młodzieży należy rozważać jedynie w wyjątkowych przypadkach i w wyspecjalizowanych ośrodkach.

## **Podsumowanie dowodów naukowych**

Mając na uwadze problem decyzyjny przedstawiony w zleceniu MZ odstąpiono od przeprowadzenia przeglądu systematycznego dowodów naukowych. Niemniej zwrócono uwagę na ugruntowaną pozycję analizowanej grupy substancji w praktyce klinicznej. Dodatkowo przywołano najważniejsze wyniki przeglądu literatury, badania ilościowego i jakościowego będących próbą identyfikacji potrzeb i wyzwań opieki paliatywnej w Polsce, uwzględniając perspektywę chorych, ich opiekunów oraz personelu medycznego. Prawdopodobnie efekt kliniczny, zdrowotny oraz społeczny generowany przez skuteczną analgezę może generować oszczędności w zakresie kosztocłonności terapii, kosztów opieki hospicyjnej oraz opieki nad pacjentem z bólem, wpływając równocześnie na compliance terapii i poprawiając jakość życia [Czech 2015, Wysocka 2024].

## **Odniesienie do opinii ekspertów klinicznych**

W toku prac nad zleceniem MZ otrzymano opinie dwóch ekspertów klinicznych.

W opiniach wskazano na:

- aspekty finansowe związane z dopłatą pacjentów oraz niejednorodnymi zasadami refundacji;
- możliwość indywidualizacji terapii, pozwalającą na dobór leków pierwszego rzutu;
- zachowanie ostrożności w zakresie nadużyć oraz potencjału uzależniającego opioidów.

## **Wpływ proponowanej zmiany na populację i budżet płatnika publicznego**

Dla części ocenianych technologii zaproponowane zmiany nie będą miały wpływu na populację docelową, ponieważ są już w niej refundowane (oksykodon). W przypadku terapii skojarzonej oksykodon+nalokson rozszerzenie dotyczy chorób nienowotworowych – zmiana będzie miała wpływ na liczbę pacjentów, który z uwagi na brak dostępu dla Agencji do wszystkich wypisanych i realizowanych recept jest trudny do zbadania. W przypadku metadonu proponowane rozszerzenie wskazań o ból umiarkowany lub silny, który nie może być skutecznie leczony nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi będzie miał wpływ, który z uwagi na brak dostępu dla Agencji do wszystkich wypisanych i realizowanych recept jest trudny do zbadania, jednak powinien być on mniejszy niż terapii skojarzonej oksykodon+nalokson, ponieważ metadon stanowi lek drugiego rzutu, a dobór dawkowania jest wysoce zindywidualizowany. Najistotniejsze zmiany dotyczą morfiny doustnej, tapentadolu oraz fentanylu. W przypadku morfiny doustnej rozszerzenie na wszystkie zarejestrowane wskazania będzie miało znaczący wpływ na liczbę chorych rozpoczynających terapię opioidową. Rozszerzenie wskazań dla tapentadolu może mieć istotny wpływ na zapotrzebowanie, ponieważ zniesiona byłaby konieczność stosowania morfiny – w prognozie uwzględniono zahamowanie spadków na poziomie z roku 2023 i ekspansję sprzedaży zgodnie z założeniami (tj. +20% rocznie). W przypadku fentanylu rozszerzenie wskazań również wiąże się ze wzrostem populacji.

W latach 2013 – I poł. 2023 z refundacji substancji czynnych będących przedmiotem oceny skorzystało łącznie 512 tys. pacjentów. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku (2022) odnotowano 75 tys. pacjentów realizujących 419 tys. recept średnio na 1,3 substancji czynnej. W zakresie grup wiekowych 62% pacjentów należało do grupy świadczeniobiorców po ukończeniu 65 roku życia, a 0,2% poniżej 18 roku życia. Największy udział wśród pacjentów miały oksykodon (54%) oraz fentanyl (37%). Koszty ponoszone przez płatnika w latach 2013-2022 wzrosły dwukrotnie z poziomu 49 do 98 [mln zł].

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, wprowadzenie proponowanych zmian skutkować będzie wzrostem kosztów ponoszonych przez płatnika uwzględniając funkcjonowanie katalogów leków bezpłatnych D1/D2 Obwieszczenia MZ

- 18 mln, 31 mln oraz 46 mln zł w I, II i III roku od wprowadzenia ocenianych rozwiązań.

#### *Ograniczenia*

Większość założeń przyjętych na rzecz niniejszej analizy może mieć istotny wpływ na wyniki oszacowań: dynamika zapotrzebowania, penetracja rynku, preskrypcja recept, wielkość dopłat.

#### **Dodatkowe dane - analiza w zakresie wykorzystania fentanylu**

W związku z wątpliwościami dotyczącymi wykorzystania opioidów w praktyce klinicznej oraz wyrażonym podczas posiedzenia Rady Przejrzystości poglądem dotyczącym wzrostu wykorzystania jednego z analizowanych opioidów – fentanylu przez polskich pacjentów przeprowadzono w tym przypadku pogłębioną analizę.

Wzięto pod uwagę dane z bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej NFZ (komunikat LEK) z lat 2013-2023 dla pacjentów korzystających z refundacji fentanylu w postaci tabletek, aerozolu do podania donosowego i systemu transdermalnego. Łącznie zidentyfikowano 243 617 pacjentów, do sprawozdanych kodów GTIN na podstawie Rejestru Produktów Leczniczych dopasowano dane odnośnie zawartości substancji czynnej w przeliczeniu do wspólnej jednostki (mikrogram), w związku z czym przyjęto upraszczające założenie o wykorzystaniu pełnej dawki systemów transdermalnych. Założenie to może potencjalnie prowadzić do uzyskania wartości zawyżonych.

**Tabela 1. Fentanyl w postaci tabletek, aerozolu do podania donosowego i systemu transdermalnego - liczba pacjentów oraz zużycie substancji czynnej**

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>MCG fentanyl</b>	7 857 572 250,00	8 301 379 795,00	8 273 644 800,01	8 481 188 589,98	8 471 922 700,00	8 258 458 512,50
<b>l.pts</b>	29 550	31 551	32 030	32 786	32 784	32 130
<b>mg/pts</b>	265,91	263,11	258,31	258,68	258,42	257,03

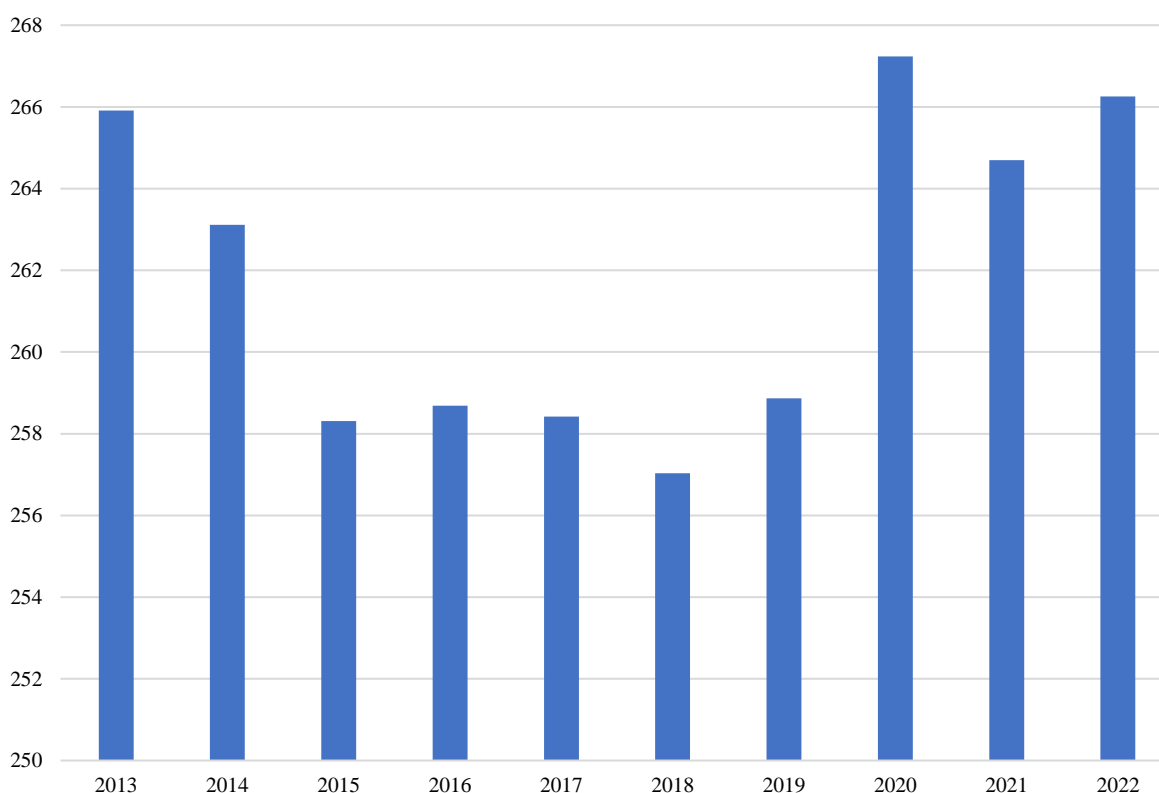
		2019	2020	2021	2022	I połowa 2023
<b>MCG fentanyl</b>		8 082 942 682,51	7 794 902 208,83	7 536 431 023,75	7 457 303 974,88	3 294 149 318,75
<b>I.pts</b>		31 224	29 169	28 472	28 008	15 569
<b>mg/pts</b>		258,87	267,23	264,70	266,26	211,58

*MCG fentanyl* – łączna liczba mikrogramów substancji czynnej fentanylu; *I.pts* – liczba pacjentów, rozumianych jako unikalny identyfikator świadczeniobiorcy zgodnie z ustawą; *mg/pts* – średnioroczna liczba zużytych miligramów fentanylu przez pacjentów

Analiza wykazała, że wielkość populacji pacjentów uprawnionych do refundacji fentanylu wykazuje dużą stabilność, nie identyfikuje się trendu wzrostowego tejże populacji (zaopatrzenie stanu klinicznego lub wysycenie rynku substancji).

Kontrastująca sytuacja charakteryzuje rynek produktów zawierających oksykodon, w przypadku których populacja między rokiem 2013 a 2022 zwiększyła się ponad 2,5-krotnie.

Uwagę zwraca średnioroczna wielkość zużytych jednostek substancji, która uległa wyraźnej zmianie od 2020 roku począwszy. Odwrócono ustabilizowany trend z okresu 2015-2019 na rzecz znaczącego wzrostu o ok. 10 mg na pacjenta w roku 2020 utrzymującym się co najmniej do roku 2022.



**Wykres 1. Średnia liczba [miligram fentanylu]/pacjenta**

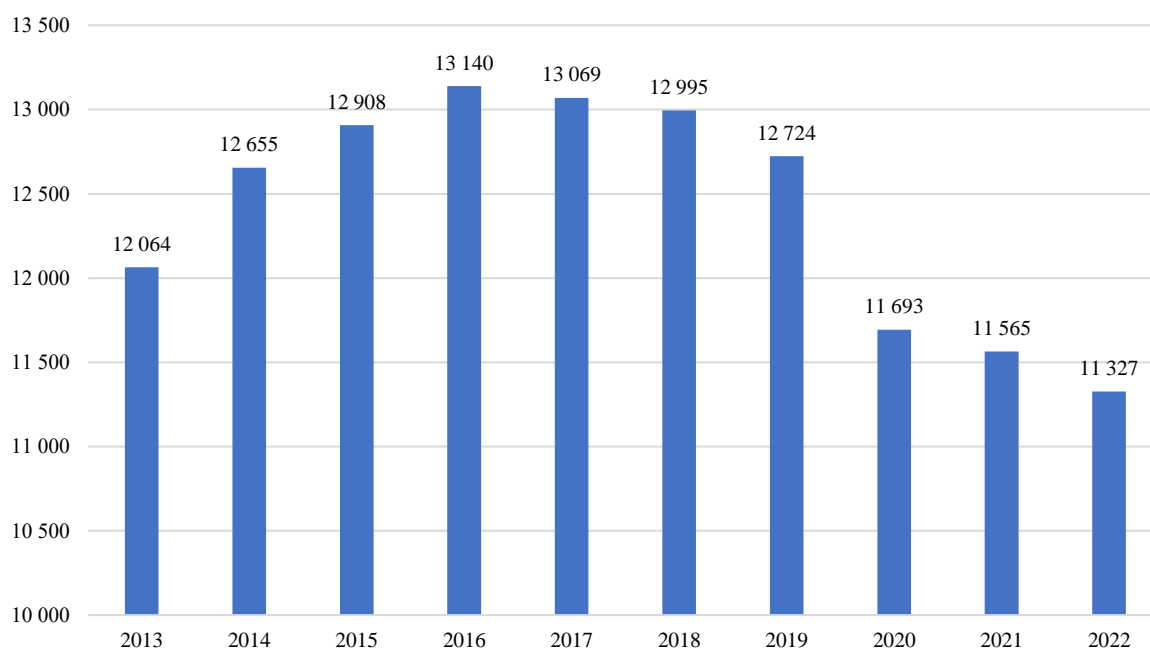
Dodatkowo zweryfikowano wielkość populacji w zależności od okresu realizacji recept. Przyjęto założenia dla określenia czasu stosowania arbitralnie jako różnica między minimalną a maksymalną

datą realizacji recepty przez pacjenta. Analiza miała na celu identyfikację grupy pacjentów stosujących fentanyl wyłącznie jako terapię jednego podania oraz stosujących przewlekle.

**Tabela 2. Czas realizacji recept na produkty lecznicze zawierające fentanyl, wiek grupy pacjentów z odchyleniem (opracowanie własne)**

stosowanie	l.pcs	wiek	SD	stosowanie	l.pcs	wiek	SD
jednorazowe podanie	100 977	67,89	12,52	5 lat	2 402	66	13,08
miesiąc	37 976	66,39	12,54	6 lat	637	62,92	15,14
3 miesiące	43 205	65,54	12,28	7 lat	440	62,19	16,44
rok	39 081	64,09	12,61	8 lat	260	61,51	16,03
2 lata	11 622	64,22	13,2	9 lat	195	63,88	13,45
3 lata	4 269	65,39	13,02	>10 lat	283	59,48	12,77
4 lata	2 270	66,09	13,78				

Weryfikacja czasu, w jakim realizowane były recepty wskazuje, że znacząca część pacjentów zrealizowała wyłącznie jedną receptę na fentanyl w okresie będącym przedmiotem obserwacji. Stosowanie fentanylu przez wiele lat nie ma uzasadnienia klinicznego, w związku z czym domniemano, że jest to doraźna anelgezyj rozłożona w czasie. Niemniej może być to związane również z nadużyciem i udzieleniem refundacji w innym stanie klinicznym niż przewidują warunki obwieszczenia. W związku z powyższym przeprowadzono również analizę jednorazowych realizacji ograniczoną do poszczególnych lat sprawozdawczych.



**Wykres 2. Rozpowszechnienie populacji pacjentów z pojedynczym zdarzeniem realizacji recepty na produkty lecznicze zawierające fentanyl w danym roku sprawozdawczym**

## Podsumowanie

Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, a także wyniki przeprowadzonych dodatkowych analiz na podstawie aktualnie dostępnych danych, uznaje za **niezasadną** zmianę obecnie obowiązujących wskazań na wnioskowane. Zważono, że analizowana grupa opioidów co do zasady ma silniejsze rekomendacje w leczeniu bólu związanego z procesem nowotworowym, czyli w populacji aktualnie zaopatrzonej. Mając na względzie zaobserwowany trend w przypadku fentanylu wskazuje się dodatkowo na zasadność monitorowania całkowitej preskrypcji opioidów, populacji korzystającej z refundacji opioidów oraz przeprowadzenia pogłębionych analiz skuteczności i przeprowadzenia szerszej oceny zasadności zmiany wskazań z uwzględnieniem całkowitej preskrypcji po właściwej identyfikacji zapotrzebowania na grupę substancji czynnych będącej przedmiotem oceny.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Piśmiennictwo

1. Raport „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmiany treści wskazań refundacyjnych dla substancji: fentanyl w postaci tabletek, aerozolu do nosa i systemu transdermalnego; metadon; morfina doustna; oksykodon ± nalokson; tapentadol” nr: OT.422.0.9.2024; data ukończenia: 26 kwietnia 2024 r.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 57/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmiany treści wskazań refundacyjnych dla substancji czynnych fentanylu, metadonu, morfina doustna, oksykodonu, oksykodon w połączeniu z naloksonem, tapentadolu