



Rekomendacja nr 5/2014

z dnia 13 stycznia 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Targin,
Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl.,
o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni
hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym
uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni hydrochloridum
+ Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu,
20+10mg, 30tabl.**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 20+10mg, 30tabl.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741861; Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741359; Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 20+10mg, 30tabl., kod EAN 5909990741465 we wskazaniu: nowotwory złośliwe.

Prezes Agencji ma na uwadze potrzeby pacjentów w zakresie dostępności silnie działającego opioidu o niższym ryzyku wywoływania zaparc.

Lek powinien być stosowany u pacjentów z chorobą nowotworową odczuwających nasilone bóle i wymagających silnych środków przeciwbólowych, u których ze względu na stwierdzone uporczywe i nie poddające się profilaktyce zaparcia, nie można stosować powszechnie stosowanych opioidów w dużych dawkach.

Występowanie zaparc u chorych leczonych silnymi opioidami stanowi poważny problem kliniczny.



Należy wziąć pod uwagę, że dostępne dane kliniczne nie porównują produktu do standardowej terapii tzn. morfiny w połączeniu z typowymi lekami przeczyszczającymi, a efektywność leczenia była oceniana przez dosyć krótki czas (4 tygodnie).

Wnioskowany lek dwuskładnikowy stanowi alternatywę dla dotychczasowych terapii, nie przedstawia jednak dostatecznie dużej przewagi klinicznej uzasadniającej wysokie koszty tego leczenia.

Ze względu na wysoką cenę leku w porównaniu do innych środków przeciwbólowych i dość dużą grupę pacjentów, która może być jego beneficjentem, zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.

Sugerowany poziom odpłatności: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741861; Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741359; Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 20+10mg, 30tabl., kod EAN 5909990741465, wystąpił z propozycją refundacji w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu nowotwory złośliwe,

Problem zdrowotny

Ból jest doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, które jest subiektywnie odbierane jako nieprzyjemne i wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Określenia „ból nowotworowy” używa się do opisu bólów uporczywych, względnie stałych i przewlekłych, towarzyszących leczeniu przeciwnowotworowemu i zaawansowanym stadiom choroby.

Zaparcie stolca definiuje się, jako zmniejszoną częstość wypróżnień (poniżej 3 na tydzień) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak: trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia. Zaparcie stolca wywołane opioidami oznacza zaparcie, którego prawdopodobną przyczyną jest stosowanie opioidów. W stosunku do występowania zaparć wywołanych opioidami nie obserwuje się rozwijania zjawiska tolerancji, nie mają one tendencji do ustępowania wraz z czasem stosowania opioidów, ale narastają.

Zaparcie stolca wywołane opioidami dotyczy ok. 70–90% chorych na nowotwory leczonych opioidami i stanowi poważny problem kliniczny, ponieważ często jest odporne na leczenie objawowe, a u ok. 90% chorych powoduje znaczne obniżenie jakości życia. W Polsce żyje około 200 tys. pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych.

70-90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie.

Opis wnioskowanego świadczenia

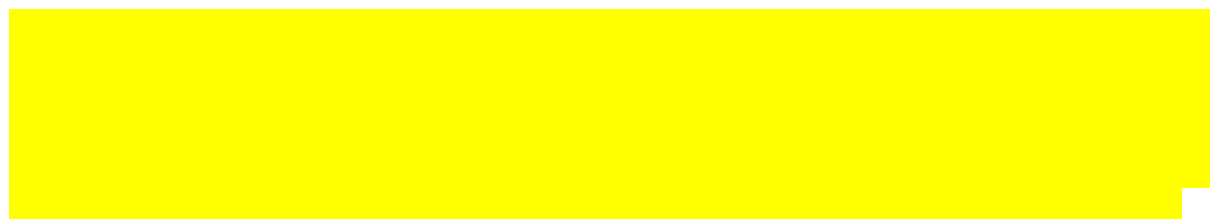
Oksykodon i nalokson wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych κ , μ i δ w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych i wywiera wpływ na łagodzenie bólu, wiążąc się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziaływującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych.

Ze względu na wyraźny metabolizm pierwszego przejścia, dostępność biologiczna naloksonu po podaniu doustnym wynosi $< 3\%$, dlatego jest mało prawdopodobne istotne klinicznie oddziaływanie ogólnoustrojowe. Ze względu na miejscowy antagonizm konkurencyjny naloksonu w jelitach względem działania oksykodonu, w którym uczestniczą receptory opioidowe, nalokson powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami.

Zarejestrowane wskazania to silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Wnioskowane wskazanie częściowo pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym. Nie wszyscy chorzy z nowotworem złośliwym doświadczają silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych a także nie każdy silny ból jest pochodzenia nowotworowego. Analizy farmakoekonomiczne wnioskodawcy dotyczą zastosowania leku Targin w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, osobno w bólu nowotworowym i w bólu nienowotworowym.

Alternatywna technologia medyczna



Skuteczność kliniczna



Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Targin jest zmniejszenie apetytu do utraty apetytu, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, senność, zawroty głowy pochodzenie błędnikowego, uderzenie gorąca, ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, świąd, reakcje skórne, nadmierne pocenie się i stany osłabienia. Ponadto ChPL wskazuje, że chlorowoderek oksykodonu może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcze mięśni gładkich, a także hamować odruch kaszlu.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Targin (oksykodon + nalokson) w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Należy zaznaczyć, że analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – dla populacji pacjentów z bólem nowotworowym (wskazanie wnioskowane) i nienowotworowym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Targin (oksykodon + nalokson) w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. W analizie wpływu na budżet uwzględniono populację pacjentów z bólem nowotworowym, zgodnie ze złożonym wnioskiem.

[Redacted]

[Redacted]

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na poziomie [Redacted] dla lat [Redacted] w wariacie prawdopodobnym ([Redacted] w wariacie minimalnym i [Redacted] w wariacie maksymalnym).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 10 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia bólu nowotworowego i jedną opisującą postępowania u chorych z zaparciami stolca w medycynie paliatywnej, w tym wywołanych stosowaniem opioidów.

Wszystkie rekomendacje dotyczące postępowania przeciwbólowego zalecają zastosowanie silnych opioidów w przypadku silnego bólu nowotworowego. Lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. Ponadto rekomendacje najczęściej wymieniają doustny oksykodon, doustny hydromorfon, doustny metadon i przezskórny fentanyl. Preferowana jest doustna droga podania. Ponadto rekomendacje zwracają uwagę na trudności w stosowaniu metadonu.

Nalokson wymieniany jest w kontekście zwalczania depresji oddechowej i świądu wywołanych opioidami oraz przeciwdziałania skutkom przedawkowania opioidów. Rekomendacje różnią się w ocenie połączenia oksykodonu i naloksonu. Trzy rekomendacje wskazują, że jest to nowa opcja terapeutyczna wymagająca dalszych badań (Belgian Health Care Knowledge Centre KCE 2013, European Association for Palliative Care EAPC 2012, European Society of Medical Oncology ESMO 2012), dwie uznają, że terapia zmniejsza zaparcia przy zachowaniu działania przeciwbólowego (Sociedad Española de Oncología Médica SEOM 2012, Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej PTMP 2009), a jedna odradza jej stosowanie w miejsce morfiny i postępowania przeciwzaparciowego (Prescrire 2013). Pozostałe rekomendacje nie odnosiły się do połączenia oksykodonu i naloksonu. Rekomendacja Polskiej Unii Onkologii PUO 2011 nie zaleca kojarzenia leków agonistycznych z antagonistami lub częściowymi agonistami, wymieniając jako przykład takiego połączenia morfinę i nalokson.

Zarówno rekomendacje kliniczne, jak i refundacyjne nie są zgodne w ocenie połączenia oksykodonu i naloksonu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.11.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-14222-21/JA/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741861; Targin, Oxycodoni hydrochloridum +

Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741359; Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 20+10mg, 30tabl., kod EAN 5909990741465, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741861 we wskazaniu: nowotwory złośliwe, nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741465 we wskazaniu: nowotwory złośliwe, oraz nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741359 we wskazaniu: nowotwory złośliwe.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741861 we wskazaniu: nowotwory złośliwe.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741465 we wskazaniu: nowotwory złośliwe.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741359 we wskazaniu: nowotwory złośliwe.
4. Wniosek o objęcie refundacją leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) we wskazaniu ból nowotworowy, tabletki 5 + 2,5 mg, EAN 5909990741861, tabletki 10 + 5 mg, EAN 5909990741359, tabletki 20 + 10 mg, EAN 5909990741465. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-27/2013.