



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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, październik 2019 r.

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego 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 problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego 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 innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – ZAPARCIA INDUKOWANE OPIOIDAMI	10
2.2. OBRAZ KLINICZNY – ZAPARCIA INDUKOWANE OPIOIDAMI	12
2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI	13
2.4. ROZPOZNANIE ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI I OCENA STANU KLINICZNEGO CHOREGO.....	14
2.5. EPIDEMIOLOGIA ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI	16
2.6. METODY LECZENIA ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI.....	18
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	22
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	27
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE.....	29
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH).....	29
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	33
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	34
6.1. OCENIANA INTERWENCJA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK AOTMIT	34
6.2. OCENIANA INTERWENCJA W ŚWIELE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI HTA	35
7. BIBLIOGRAFIA	37
8. SPIS TABEL.....	40
9. ANEKS	41
9.1.CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® [5]	41
9.2.ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI APD Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”.....	45

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BFI	ang. <i>Bowel Function Index</i> ; Wskaźnik funkcjonowania jelit
BSFS	ang. <i>Bristol Stool Form Scale</i> ; Bristolska skala uformowania stolca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykański Urząd ds. Leków i Produktów Spożywczych
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GI	ang. <i>gastrointestinal</i> ; Dotyczący przewodu pokarmowego
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna / produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OAT	ang. <i>Opioid agonist treatment</i> ; Opioidowa terapia przeciwbólowa
OIBD	ang. <i>Opioid-induced bowel dysfunction</i> ; Dysfunkcja jelit indukowana opioidami
OIC	ang. <i>Opioid induced constipation</i> ; Zaparcie wywołane opioidami
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OXN	Lek złożony oksykodon+nalokson
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
PAMORA	ang. <i>Peripherally acting μ-opioid receptor antagonist</i> ; Działający obwodowo antagonistą receptora opioidowego μ
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
POZJ	Poopioidowe zaburzenia jelitowe

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RCT	ang. <i>Randomized controlled trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
UE	Unia Europejska
UPRLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
ZSWO	Zaparcie stolca wywołane opioidami

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do stosowania produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna 200 mikrogramów (μg), tabletki powlekane) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rizmoic® 200 μg w ramach Wykazu leków refundowanych w analizowanym wskazaniu (lista A1).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych stanowi standardowe postępowanie w leczeniu bólu nowotworowego u pacjentów onkologicznych. Podawane doustnie opioidowe leki przeciwbólone blokują receptory opioidowe μ zarówno centralnie (w mózgu), jak i obwodowo. Centralna blokada wywołuje efekt analgetyczny, jednakże blokada obwodowa wiąże się z szeregiem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, z których najczęściej występującym i najbardziej uciążliwym dla pacjentów są zaparcia. Występowanie zaparć stolca indukowanych opioidami (ZSWO) istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów oraz może być przyczyną nieprzestrzegania przez chorych zaleceń odnośnie stosowania opioidów, a w konsekwencji może prowadzić do nieskutecznego postępowania przeciwbólowego.

Zaparcie stolca występuje u około 13-20% osób [6], [22] z populacji ogólnej. Omawiany problem medyczny dotyczy jednak znacznie węższej populacji, tj. pacjentów onkologicznych, u których zaparcia spowodowane są stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych. Liczba pacjentów z nowotworami złośliwymi w Polsce przekracza 150 tys. osób i systematycznie wzrasta [24], a związany z nowotworem ból dotyczy nawet 80% pacjentów w zaawansowanym stadium choroby [46]. Szacuje się, że od 33% do 64% pacjentów onkologicznych wymaga farmakoterapii opioidami [25], [26]; występujące u części pacjentów leczonych opioidami zaparcia stolca są często spotykanym działaniem niepożądanym, w terapii paliatywnej dotyczącym nawet 90% pacjentów [7], [12], [51].

Leczenie zaparć rozpoczyna się od postępowania ogólnego, polegającego na optymalizacji diety i zwiększeniu aktywności ruchowej pacjenta, co jest niejednokrotnie trudne do wdrożenia, szczególnie w zaawansowanych stadiach chorób nowotworowych. Leczeniem pierwszego wyboru są środki przeczyszczające, głównie leki o działaniu osmotycznym i stymulującym, ale mają one ograniczoną skuteczność w leczeniu zaparć wywołanych opioidami. Przy braku odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi zaleca się stosowanie leków z grupy działających obwodowo antagonistów receptorów opioidowych, w tym połączenie opioidu z blokerem receptorów opioidowych (np. oksykodon+nalokson) oraz działających obwodowo antagonistów receptora opioidowego μ (PAMORA, ang. *Peripherally acting μ -opioid receptor antagonist*), do których należą: podawany podskórnie metylonaltrekson, oraz stosowane doustne leki: naloksegol i naldemedyna. Leki z grupy PAMORA nie są w Polsce refundowane [4]. W Polsce refundacją ze środków publicznych objęty jest lek złożony zawierający substancje czynne oksykodon i nalokson, ale terapia ta niesie za sobą wiele ograniczeń: mogą z niej korzystać jedynie pacjenci zakwalifikowani do leczenia oksykodonom, co wyklucza pacjentów stosujących inne opioidy, w tym pacjentów z mniejszym zaawansowaniem choroby. Ponadto, z uwagi na ustaloną dawkę leku złożonego oksykodon+nalokson leczenie nie może być przeprowadzone u pacjentów wymagających większej niż 80 mg dawki oksykodonu. Refundacja naldemedyny ze środków publicznych byłaby odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów, zwiększyłaby wąski wachlarz możliwości leczenia ZSWO w Polsce i zapewniłaby pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii.

W ramach leczenia farmakologicznego pierwszego rzutu w przypadku zapańc wytyczne polskich, europejskich i światowych towarzystw naukowych wskazują na stosowanie środków przeciwszczających. Przy braku odpowiedzi na leczenie środkami przeciwszczającymi zaleca się stosowanie działających obwodowo antagonistów receptorów opioidowych, w tym połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych, takie jak oksykodon+nalokson, oraz działających obwodowo antagonistów receptora μ (PAMORA). W czasie przygotowywania większości z ww. wytycznych naldemedyna nie była jeszcze lekiem zarejestrowanym w Unii Europejskiej, ale amerykańskie wytyczne [29] przedstawiają mocną rekomendację, opartą na dowodach naukowych wysokiej jakości, wskazującą na skuteczność naldemedyny względem placebo w leczeniu ZSWO.

Uwzględniając polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania do stosowania leków w terapii zapańc indukowanych opioidami oraz ich status refundacyjny w Polsce oceniono, że odpowiednim komparatorem do porównania efektów klinicznych naldemedyny w leczeniu ZSWO w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, będzie nalokson w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym – oksykodonom, w postaci preparatu złożonego, ale także placebo (brak podawania antagonisty receptora opioidowego) wraz z opioidowym lekiem przeciwbólowym.

Naldemedyna nie była dotychczas oceniana przez AOTMiT w leczeniu zapańc indukowanych opioidami. Wybrany jako komparator nalokson, w formie leku złożonego z oksykodonom był przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT; w 2011 r. [37] Rada Konsultacyjna uznała za zasadne zakwalifikowanie go jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu: leczenie bólu u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane obciążenia trudnymi do kontrolowania zapańciami wywołanymi opioidami. W uzasadnieniu wskazano na potwierdzoną skuteczność w leczeniu bólu nienowotworowego i nowotworowego oraz wykazane działanie przeciwszczające. Lek złożony oksykodon+nalokson został również 2016 r. pozytywnie oceniony przez Radę Przejrzystości [57] oraz Prezesa AOTMiT [58], ale oceniane wskazanie dotyczyło tylko zastosowania leku w grupie pacjentów nieonkologicznych.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji wydanej przez światowe agencje oceny technologii medycznych dotyczącej stosowania i refundowania naldemedyny w leczeniu zapańc stolca wywołanych opioidami, co prawdopodobnie jest związane z niedawną rejestracją naldemedyny w Unii Europejskiej, co miało miejsce w lutym 2019 r. Stwierdzono że brytyjska agencja NICE przewiduje zakończenie oceny leku i wydanie rekomendacji w lutym 2020 r. Odnaleziono natomiast rekomendacje dotyczące stosowania i finansowania naloksonu w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym, wydane przez trzy inne agencje HTA; kanadyjską [40], szkocką [42] i francuską [45]; wszystkie powyższe agencje wydały negatywne rekomendacje w tym zakresie. Po pierwotnie negatywnych opiniach, agencja australijska oraz irlandzka wydały ostatecznie pozytywne rekomendacje odnośnie refundacji naloksonu w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym w terapii zapańc indukowanych opioidami [39], [44]. Wszystkie odnalezione rekomendacje dla naloksonu w rozpatrywanym wskazaniu dotyczyły leku złożonego z silnym opioidem tj. oksykodonom w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z zapańciami indukowanymi opioidami, stosowanymi z powodu choroby nowotworowej, którzy byli uprzednio leczeni środkami przeciwszczającymi;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic® 200 μ g, tabletki powlekane) z równoczesnym stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych;

(C) komparator - interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu, którą stanowi podawanie naloksonu w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym (w warunkach polskiej praktyki klinicznej będzie to nalokson z oksykodonom w postaci produktu złożonego), a także placebo wraz ze standardowym postępowaniem wspomagającym rozumianym jako

stosowanie interwencji nieoddziałujących na mechanizm powstawania zapań poopiodowych (brak podawania antagonisty receptora opioidowego), w tym np. doraźne stosowanie środków przeczyszczających;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu oceny 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 na tydzień; zmiana częstości swobodnego wypróżniania bez wysiłku na tydzień; konieczność zastosowania doraźnych środków przeczyszczających), zmiany jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych; ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych; działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu; działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji lub/i przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu).

Aktualnie (październik 2019) żaden lek z grupy działających obwodowo antagonistów receptora opioidowego μ nie jest w Polsce refundowany, co w praktyce oznacza że dla większości polskich pacjentów żaden z leków z grupy PAMORA nie jest dostępny. Refundowana w Polsce terapia lekiem złożonym oksykodon+nalokson niesie ze sobą wiele ograniczeń: mogą z niej korzystać jedynie pacjenci zakwalifikowani do leczenia oksykodonom, co wyklucza pacjentów stosujących inne opioidy, w tym pacjentów z mniejszym nasileniem choroby [49]. Ponadto, z uwagi na ustaloną dawkę leku złożonego oksykodon+nalokson ograniczone są możliwości leczenia pacjentów wymagających większych dawek oksykodonu.

Refundacja naldemedyny ze środków publicznych byłaby istotną odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby polskich pacjentów a ponadto zwiększyłaby wąski aktualnie wachlarz możliwości leczenia zapań stolca indukowanych opioidami w Polsce i zapewniła pacjentom dostęp do skutecznej terapii.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) zagadnień kontekstu klinicznego w odniesieniu do naldemedyny (produktu leczniczego Rizmoic® 200 mikrogramów, tabletki powlekane) wskazanej do stosowania w leczeniu zapań indukowanych opioidami, u dorosłych pacjentów onkologicznych, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rizmoic® (zawierającego naldemedynę w dawce 200 µg) w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

W analizie problemu decyzyjnego zostały uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Rizmoic®, tabletki powlekane) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczących produktów zawierających naldemedynę oraz zidentyfikowanych komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli pacjenci, wymagający leczenia zaparć indukowanych opioidami, którzy byli uprzednio leczeni środkami przeczyszczającymi [5]. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym dotyczy jedynie pacjentów leczonych onkologicznie, co jest zgodne z decyzją Podmiotu odpowiedzialnego za lek Rizmoic®.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – ZAPARCIA INDUKOWANE OPIOIDAMI

Zaparcia

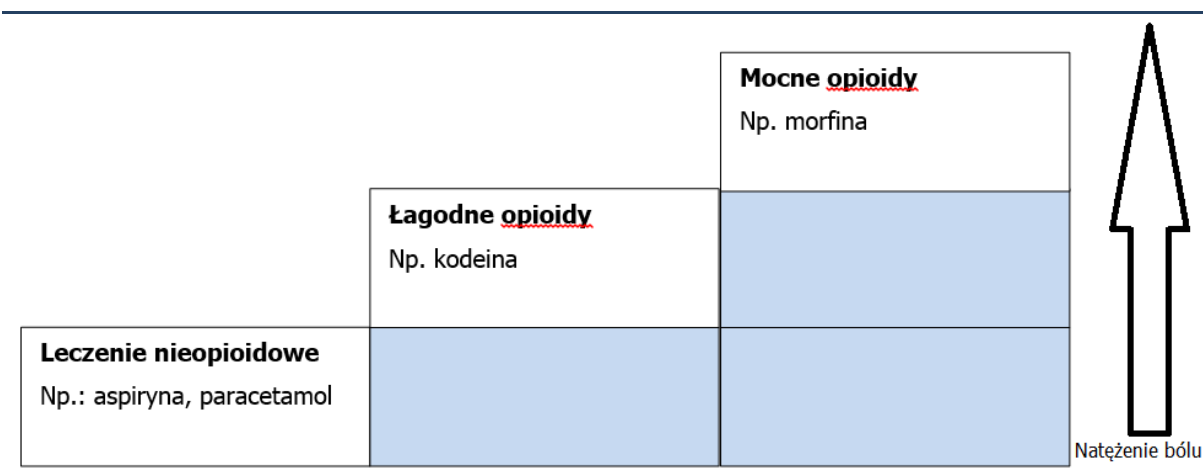
Zaparcie (kod ICD-10: K.59.0) definiowane jest jako zmniejszona częstość wypróżnień (najczęściej przyjmowana wartość wynosi poniżej 3 wypróżnień w ciągu tygodnia) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak trudności w oddawaniu stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, oddawanie twardego stolca, lub poczucie niepełnego wypróżnienia [6], [7].

Rozpatrywane wskazanie dotyczy zaparć stolca wywołanych opioidami (ZSWO); zaparcie indukowane opioidami może być sklasyfikowane pod kodem ICD-10: *K59.03 – zaparcie wywołane lekami*. Wnioskowane wskazanie refundacyjne ograniczone jest do pacjentów onkologicznych.

Opioidy w terapiach onkologicznych

Ból jest częstym zjawiskiem towarzyszącym pacjentom onkologicznym, dotyczącym około 50-60% z nich [8], [46], [47]. Leczenie bólu, który w istotny sposób wpływa na jakość życia pacjentów, jest priorytetem leczenia zaawansowanych stadiów nowotworowych. Intensywność bólu nowotworowego zależy od wielu czynników, m.in. od lokalizacji nowotworu, stopnia jego zaawansowania i rejonu przerzutów [8]. Ból u chorych na nowotwory jest zjawiskiem złożonym; może wynikać z rozwoju choroby nowotworowej, ale może być również skutkiem agresywnego leczenia onkologicznego (59%), a także może wystąpić u pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej (33% chorych) [46].

Zależnie od intensywności bólu, stosuje się różne leczenie mające na celu uśmierzenie bólu. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization; WHO*) określiła schemat postępowania przeciwbólowego u pacjentów onkologicznych, nazywany drabiną analgetyczną [9].



Rysunek 1. Drabina analgetyczna opracowana przez WHO [9].

Przy łagodniejszych postaciach bólu nowotworowego stosuje się leki nieopiodowe, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne czy paracetamol. W przypadku niepowodzenia zaleca się stosowanie słabych opioidów, takich jak kodeina lub tramadol. W przypadku ich nieskuteczności stosowane są silne opioidy, takie jak: morfina, oksykodon, metadon czy też buprenorfina. Dodatkowo, na każdym z etapów leczenia pacjenci mogą wymagać leczenia uzupełniającego [8], [9].

Stosowanie opioidów jest powszechnie stosowane w leczeniu bólu u pacjentów onkologicznych. Działanie przeciwbólowe opioidów jest wywierane poprzez receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), ale receptory opioidowe są rozmieszczone nie tylko w OUN, ale i w tkankach obwodowych, w tym w jelitach, co powoduje wiele uciążliwych efektów ubocznych [10]. Poopiodowe zaburzenia jelitowe (POZJ, ang. *opioid-induced bowel dysfunction*, OIBD) obejmują szereg objawów, takich jak: nudności, wymioty, wzdęcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, dolegliwości bólowe w jamie brzusznej, gastropareza i zaparcia, z czego właśnie zaparcia są najczęściej występującym działaniem niepożądanym [6], [11].

Zaparcie stolca wywołane opioidami u chorych na nowotwory jest poważnym problemem klinicznym, który powoduje znaczne pogorszenie jakości życia pacjenta; leczenie tradycyjnymi lekami przeczyszczającymi często nie przynosi pożądanego efektu. W przeciwieństwie do spowodowanych opioidami nudności i wymiotów, tolerancja na zaparcia wywołane opioidami rzadko się pojawia [12], [48].

Zaparcia są szczególnie uciążliwym objawem u osób znajdujących się w terminalnej fazie choroby, który znacznie obniża jakość życia [13], [14]. Jest to szczególnie istotny problem w opiece paliatywnej, gdy priorytetem opieki nad pacjentem jest poprawa jakości życia [14].

2.2. OBRAZ KLINICZNY – ZAPARCIA INDUKOWANE OPIOIDAMI

Zaparcia stolca wywołane opioidami u chorych na nowotwory są istotnym problemem klinicznym i jednym z najczęściej występujących i najbardziej obciążających konsekwencji stosowania opioidowych leków przeciwbólowych, powodującym znaczne pogorszenie samopoczucia i jakości życia pacjenta [11], [49].

Wśród objawów towarzyszących zaparciom wymienia się: dyskomfort w jamie brzusznej, bóle brzucha, wzdęcia brzucha, skurcze brzucha, bolesne oddawanie stolca, pieczenie odbytu podczas lub po wypróżnieniu, krwawienie lub zranienie odbytu podczas lub po wypróżnieniu, niepełne - jakby „niedokończone” wypróżnienie, zbyt twarde stolce, zbyt małe stolce, napinanie się i wysiłek w celu wypróżnienia, poczucie konieczności oddania stolca bez wypróżnienia („fałszywy alarm”) [6].

Konsekwencją długotrwałego zaparcia może być ból odbytnicy, niedrożność jelit, pęknięcie jelita, a nawet śmierć [49]. Niepowodzenie w leczeniu objawów zaparć może istotnie redukować jakość życia, zakłócać codzienne funkcjonowanie i samopoczucie i - co najbardziej niepokojące - ograniczać skuteczność terapii przeciwbólowej [15], [16]. Ponieważ nadrzędnym celem postępowania u chorych z zaawansowanym nowotworem jest odpowiednia kontrola bólu, problem zaparć bywa często pomijany. Zaparcia indukowane opioidami mogą być przyczyną nieprzestrzegania przez chorych zaleceń odnośnie leczenia przeciwbólowego [6], [17], [12], [51]. Z dostępnych danych wynika, że z powodu zaparć stolca wywołanych opioidami od 30% do 40% pacjentów redukuje dawkę opioidów w celu powrotu prawidłowej funkcji jelit kosztem skutecznej terapii bólu [18], [52], [53]. W badaniu *Bell 2009* wykazano, że 33% pacjentów zrezygnowało zupełnie z terapii lub zredukowało przyjmowaną dawkę opioidu, co w 92% przypadkach spowodowało zwiększenie intensywności bólu [13].

Paradoksalnie więc, konsekwencją zaparć może być intensyfikacja bólu u osób, które są leczone opioidami właśnie z powodu bólu [13], [17].

Na pytanie o wpływ zaparć stolca wywołanych opioidami na jakość życia pacjentów 34% pracowników służby zdrowia odpowiedziało, że jakość życia jest ograniczona, a 7% że znacząco wpływa to na styl życia [15]. Jednakże, są dowody wskazujące na niedoszacowanie przez pracowników służby zdrowia wpływu zaparć stolca wywołanych opioidami na jakość życia pacjentów [18].

Zaparcia stolca wywołane opioidami wiążą się z występowaniem takich objawów jak: bóle brzucha, wzdęcia i niekompletne wypróżnienia, które czasem uznawane są za powodujące większy dyskomfort niż sam ból; 81% pacjentów uznaje zaparcia za najbardziej kłopotliwy objaw terapii opioidami [49]. W miarę stosowania opioidów zaparcia nie ustępują, a ich nasilenie nie ulega zmniejszeniu. W

przeciwieństwie do innych efektów ubocznych terapii opioidami, zaparcia stolca nie mają tendencji do ustępowania wraz z czasem trwania terapii [50]. Cierpienie pacjenta, a także zwiększona liczba wizyt lekarskich oraz nieobecności w pracy negatywnie wpływa na jakość życia pacjenta [34], co deklaruje nawet 80% pacjentów [50].

Zaparcia popioidowe wpływają na wydajność i zdolność do pracy pacjentów stosujących opioidowe leki przeciwbólowe we wczesnych stadiach choroby nowotworowej [11], [16], [34], a mniejsza produktywność osób z tej grupy może stanowić obciążenie społeczno-ekonomiczne.

2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI

Zaparcie stolca u chorych leczonych onkologicznie może być wywołane licznymi przyczynami i cechuje je złożony patomechanizm [6], niemniej podstawową przyczyną zaparć u pacjentów z chorobą nowotworową jest stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych. Do czynników ryzyka, które mogą mieć dodatkowy addytywny wpływ na powstanie zaparć należą również: brak aktywności fizycznej, odwodnienie, nieodpowiednia dieta i niesprawność ruchowa. Najbardziej narażeni na działania niepożądane opioidów ze strony układu pokarmowego są pacjenci starsi oraz leczeni paliatywnie [7].

Działanie przeciwbólowe opioidów jest wywierane poprzez receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Obecność receptorów opioidowych w innych tkankach powoduje, że terapia opioidami często wiąże się z występowaniem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak: zaparcia, zatwardzenie stolca, niepełne wypróżnienia, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia, utrata apetytu, bóle brzucha, nudności i wymioty, z czego zaparcia są najbardziej uciążliwą dysfunkcją jelit spowodowaną długoterminową terapią opioidami [7], [10], [11],[13].

Leki opioidowe wywołują zaparcia poprzez spowalnianie perystaltyki przewodu pokarmowego oraz zmniejszanie wydzielania płynów do światła przewodu pokarmowego, co powoduje zwiększenie spoistości przesuwanej treści. Działanie zapierające odbywa się głównie obwodowo, poprzez antagonistyczny wpływ opioidów na receptory μ , które obecne są w splotach nerwowych ścian przewodu pokarmowego [14].

Wyróżnia się trzy typy receptorów opioidowych: μ (mu), δ (delta) oraz κ (kappa), przy czym w układzie pokarmowym receptory μ występują głównie w podśluzówce i błonie śluzowej jelita krętego, a receptory δ i κ w żołądku i okrężnicy. Podawane doustnie opioidy blokują receptory opioidowe μ zarówno centralnie w mózgu, jak i obwodowo. Centralna blokada wywołuje efekt analgetyczny, jednakże blokada obwodowa prowadzi głównie do rozmaitych skutków ubocznych. Agoniści opioidowi wiążą się z

receptorami opioidowymi w splotach mięśniowych i podśluzówkowych jelit, prowadząc do obniżenia perystaltyki, hamowania wydzielania wody i elektrolitów, stymulacji wchłaniania płynów, zwiększenia napięcia mięśni odbytu i zwieracza odźwiernika, a także zmniejszenia wrażliwości odbytnicy. Prowadzi to do zaparć odopiodowych, które mogą być silniejsze niż dolegliwości tego rodzaju niezwiązane z działaniem opioidów [19].

2.4. ROZPOZNANIE ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI I OCENA STANU KLINICZNEGO CHOREGO

Zaparcie oznacza zbyt małą częstość wypróżnień lub twarde stolce, oddawane z wysiłkiem, często z towarzyszącym uczuciem niepełnego wypróżnienia. Zwyczajowo zaparcia rozpoznaje się, gdy liczba wypróżnień nie przekracza 3 tygodniowo, a ciężkie zaparcia, gdy częstość wypróżnień nie przekracza 2 na miesiąc [7]. Zaparcia mogą być też definiowane przez inne objawy zgłaszane przez pacjenta, takie jak trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem lub poczucie niepełnego wypróżnienia [6].

Zaparcie indukowane opioidami wg kryteriów diagnostycznych Rome IV z 2016 r. określone zostały jako: „Nowe lub pogarszające się objawy zaparcia podczas inicjowania, zmiany lub zwiększania analgezji opioidowej”. Do rozpoznania ZSWO konieczne jest rozpoznanie co najmniej dwóch spośród niżej wymienionych objawów:

- wysiłek podczas oddawania stolca,
- grudkowate lub twarde stolce (>25% stolców kwalifikujących się jako twarde),
- wrażenie niekompletnego opróżnienia,
- wrażenie blokady odbytu,
- potrzeba ręcznego opróżniania,
- <3 stolców na tydzień [20].

Polskie wytyczne [6] wskazują, że badanie podmiotowe powinno uwzględniać:

- częstość wypróżnień,
- konsystencję i zabarwienie stolca,
- objawy towarzyszące,
- dietę i ilość przyjmowanych płynów,
- stosowane leki (w tym środki przeczyszczające),
- choroby współistniejące, zwłaszcza dotyczące układu pokarmowego,
- ocenę innych objawów, problemów psychologicznych, socjalnych i duchowych [6].

Badanie przedmiotowe powinno zaś obejmować:

- badanie palpacyjne jamy brzusznej (ocena, czy występują opory patologiczne, wzdęcia, bolesność, objawy otrzewnowe),
- osłuchiwanie jamy brzusznej – ocena perystaltyki jelit,
- ręczne badanie odbytnicy - powinno zostać przeprowadzone u chorych przy braku stolca przez kolejne 3 lub więcej dni; badania odbytnicy nie przeprowadza się u chorych z neutropenią i trombocytopenią, u których niezalecane są również czopki i wlewy doodbytnicze [6].

Do najczęściej wykonywanych badań dodatkowych należą badania laboratoryjne, badania obrazowe jamy brzusznej i miednicy małej oraz badania endoskopowe przewodu pokarmowego. W diagnostyce różnicowej powinno się uwzględnić możliwość występowania niedrożności przewodu pokarmowego i ostrych schorzeń jamy brzusznej [6].

Zaparcie jako efekt uboczny terapii opioidami powinno być regularnie monitorowane. Skonstruowano wiele kwestionariuszy oceniających nasilenie zaparć, w których prócz częstotliwości wypróżnień ocenia się konsystencję stolca, wysiłek podczas wypróżnienia, objawy towarzyszące, uczucie niepełnego wypróżnienia, konieczność stosowania leków przeczyszczających, lewatyw czy ręcznego wydobycia stolca. Jednym z najczęściej używanych narzędzi do oceny ciężkości zaparć jest zwalidowany, 12-punktowy kwestionariusz *The Patient Assessment of Constipation Symptoms* (PACSym), oceniający subiektywne odczucia związane w występowaniem zaparć:

- dyskomfort w jamie brzusznej,
- bóle brzucha,
- wzdęcia brzucha,
- skurcze brzucha,
- bolesne oddawanie stolca,
- pieczenie odbytu podczas lub po wypróżnieniu,
- krwawienie lub zranienie odbytu podczas lub po wypróżnieniu,
- niepełne - jakby „niedokończone” wypróżnienie,
- zbyt twarde stolce,
- zbyt małe stolce,
- napinanie się i wysiłek w celu wypróżnienia,
- poczucie konieczności oddania stolca bez wypróżnienia („fałszywy alarm”).

W kwestionariuszu tym pacjent jest poproszony o ocenę ciężkości każdego objawu w skali od 0 (brak objawu) do 4 (bardzo ciężki) [6], [7].

Istnieją również inne, krótkie i zwalidowane testy, które mogą być pomocne w ocenie stanu zdrowia pacjentów z ZSWO, takie jak:

- Bristolska skala uformowania stolca (ang. *Bristol Stool Form Scale*, BSFS), która jest powszechnie stosowanym narzędziem, które za pomocą obrazków opisuje konsystencję stolca w 7 typach;
- Wskaźnik funkcjonowania jelit (ang. *Bowel Function Index*, BFI), zawierający trzy pozycje oceniające szerszy zakres objawów ZSWO w poprzednim tygodniu: łatwość defekacji, poczucie niepełnego opróżniania jelit i ocena ciężkości swojego zaparcia przez pacjenta [11].

Innym narzędziem często stosowanym w trakcie leczenia ZSWO jest skala COW (ang. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*), oceniająca występowanie i nasilenie 11 objawów związanych z zespołem odstawienia opioidów, mogącym potencjalnie wystąpić w wyniku podawania antagonistów receptora opioidowego [21].

Z kolei, do oceny jakości życia pacjentów cierpiących na zaparcia indukowane opioidami najczęściej stosuje się kwestionariusz PAC-QoL (ang. *Patient Assessment of Constipation Quality of Life*) [11].

2.5. EPIDEMIOLOGIA ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI

Szacuje się, że zaparcie stolca występuje u ok. 20% osób [6], a jak wskazuje badanie przeprowadzone na polskiej populacji [22], zaparcia dotyczą 13% dorosłych osób. U chorych na nowotwory zaparcia występują u co czwartego pacjenta, a u pacjentów hospicyjnych od 40% do 63% [54], [55]. Omawiany problem medyczny dotyczy jednak węższej populacji, tj. pacjentów onkologicznych, u których zaparcia spowodowane jest stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych.

Nowotwory są bardzo powszechnym problemem zdrowotnym, który dotyka statystycznie około 1% światowej populacji [46]. Dynamika wzrostu liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce jest znacznie wyższa od dynamiki wzrostu liczby ludności i należy do najwyższych w Europie [23]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 r. wynosiła 156 487 osób i systematycznie wzrasta [24].

Częstym objawem nowotworów jest przewlekły ból o umiarkowanym i silnym nasileniu [47]. Ból u chorych na nowotwory jest zjawiskiem złożonym. Może wynikać z rozwoju choroby nowotworowej, ale może być również skutkiem agresywnego leczenia onkologicznego (59%), a także może wystąpić u pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej (33% chorych) [46]. Ocenia się, że ból związany z chorobą nowotworową występuje u 50%-70% pacjentów onkologicznych [46], [47], [52], a w zaawansowanym stadium choroby nawet u 80% chorych [46]. Z kolei, 69% pacjentów onkologicznych wskazuje, że ból ogranicza ich aktywność życiową [8].

Ból jest uśmierzany środkami farmakologicznymi, w tym opioidami, zgodnie zaleceniami WHO [9]. U większości chorych leczenie bólu o umiarkowanym i silnym nasileniu wymaga zastosowania silnych środków przeciwbólowych z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej, tj. silnych opioidów, takich jak: morfina, oksykodon, fentanyl i buprenorfina [47].

Szacuje się, że od 33% do 64% pacjentów onkologicznych, może wymagać terapii opioidowymi lekami przeciwbólowymi [25], [26].

Stosowanie opioidów wiąże się z występowaniem wielu działań niepożądanych. Najczęstszą i najbardziej uciążliwą dysfunkcją jelit spowodowaną długoterminową terapią opioidami są zaparcia stolca [7], [11], [13]. Odsetek osób leczonych przewlekłe opioidami, które cierpią na zaparcia waha się od 15% do 90% [51] lub według innych źródeł: od 33% do nawet 94% [28]. Rozbieżność może wynikać m.in. z różnego sposobu definiowania ZSWO w różnych badaniach [29]. Badanie ankietowe *Bell 2009*, w którym uczestniczyli w większości pacjenci nieonkologiczni wskazuje, że może ono dotyczyć aż 81% pacjentów, którzy podczas długoterminowej terapii opioidami stosują równocześnie środki przeczyszczające [13]. Europejskie wytyczne podają niższą wartość, wskazując, że ZSWO przejawia się u 41%-57% pacjentów nieonkologicznych stosujących opioidy [11]. Zaparcia stolca wywołane opioidami nie dotyczą jedynie pacjentów przyjmujących przewlekłe opioidy - mogą pojawić się również po krótkim czasie ich przyjmowania [51], jednak prawdopodobieństwo ich wystąpienia zwiększa się wraz z czasem trwania terapii i dotyczy od 40% do 90% pacjentów poddanych długoterminowej terapii opioidami [12].

Zaparcia to najczęściej zgłaszany efekt uboczny stosowania opioidowych leków przeciwbólowych, który wiąże się z występowaniem bólów brzucha, wzdęć i niekompletnych wypróżnień [52]. Jest też najczęściej spotykaną dolegliwością spośród zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami, która może dotyczyć od 60% do 95% chorych na nowotwory leczonych opioidami [6], [11], [14], [25], [47], [52], chociaż najbardziej prawdopodobne są wartości górnego zakresu tego przedziału, tj. powyżej 90% [51]. W badaniach, w których występowanie ZSWO wśród pacjentów onkologicznych szacowano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego, za jaki uznano stosowanie przez pacjentów środków przeczyszczających, określono je na poziomie 94% [12].

Pomimo przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano charakterystycznych dla Polski współczynników zapadalności i chorobowości na zaparcia indukowane opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

2.6. METODY LECZENIA ZAPARĆ INDUKOWANYCH OPIOIDAMI

Leczenie zaparć rozpoczyna się od postępowania ogólnego, polegającego na optymalizacji diety (zwiększenie spożycia błonnika, odpowiednie nawodnienie) oraz zwiększeniu aktywności ruchowej pacjenta [14]. Jest to jednak trudne do wykonania lub wręcz niewykonalne w zaawansowanym stadium chorób nowotworowych [17].

Stosowanie środków zwiększających objętość stolca (błonnik, otręby, nasiona babki płesznik) można rozważyć u chorych w dobrym stanie ogólnym, którzy przyjmują znaczne ilości pokarmu i płynów. Skuteczność tej grupy leków jest jednak ograniczona, a przy braku dostatecznej ilości płynów może dojść do tworzenia czopów śluzowych i objawów niedrożności jelit [6].

Wskazana jest modyfikacja stosowanej terapii, która czasem może dodatkowo nasilać objawy zaparcia (np. stosowanie suplementów żelaza, blokerów kanału wapniowego itp.) W niektórych przypadkach pomoc może zmiana rodzaju opioidu lub zmiana jego drogi podawania [6], [11], [28].

W leczeniu ZSWO rzadko wymienia się naturalne produkty spożywcze o działaniu przeczyszczającym (suszone owoce, soki owocowe, fermentowane produkty mleczne) [7], ale bardzo często wskazywane są farmakologiczne środki przeczyszczające, głównie leki o działaniu osmotycznym (makrogole) i stymulującym perystaltykę jelit [11], [14], [28], [29], [30], [31]. Jednakże, środki przeczyszczające powszechnie stosowane w leczeniu ZSWO są mało skuteczne [32], [49], a dodatkowo ich efektywność maleje z czasem, co powoduje konieczność przyjmowania większych dawek [56]. Szacuje się, że od 50% o 80% pacjentów przyjmujących środki przeczyszczające doznaje tylko częściowej poprawy. Niewielka skuteczności standardowych środków przeczyszczających wynika z braku ich wpływu na podstawowy mechanizm powstawania zaparć poopiodowych [51].

Oprócz niewielkiej skuteczności środków przeczyszczających zwraca się też uwagę na dużą liczbę działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem [11], [33]. Długotrwałe stosowanie środków przeczyszczających może przyczyniać się do uszkodzenia tkanek lub nerwów w przewodzie pokarmowym, zaburzeń równowagi elektrolitowej, utraty witamin i składników mineralnych, powstawania kamieni nerkowych a nawet niewydolności nerek [52].

Europejskie wytyczne [28] sugerują, że leczenie przewidywalnych skutków ubocznych wywołanych terapią opioidami, takich jak zaparcia, powinno być integralną częścią stosowania opioidowych leków przeciwbólowych od samego początku: wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leki przeczyszczające lub

leki z grupy działających obwodowo antagonistów opioidów podczas rozpoczynania leczenia opioidami [28].

Przy braku odpowiedzi na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi zaleca się stosowanie leków z grupy działających obwodowo antagonistów receptorów opioidowych (kod ATC: A06AH), w tym połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych (np. oksykodon i nalokson) oraz działających obwodowo antagonistów receptora opioidowego μ (ang. *Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists*, PAMORA) [6], [11], [28], [29], [30], [31], wśród których wymieniany jest podawany podskórnie metylonaltrekson, oraz doustne leki: naloksegol, naldemedyna oraz alwimopan.

Połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych

Spośród możliwych połączeń agonisty i antagonisty receptora opioidowego, wytyczne praktyki klinicznej najczęściej wskazują na stosowanie oksykodonu z naloksonem, w proporcji 2:1, w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu [6], [11], [34]. Oksykodon jest, obok morfiny, silnym opioidem pierwszego wyboru w leczeniu silnego bólu nowotworowego oraz - w małych dawkach - bólu umiarkowanego. Przewidywalna farmakokinetyka, wysoka skuteczność oraz dobra tolerancja oksykodonu spowodowały, iż obecnie jest to najczęściej stosowany silny opioid na świecie i jeden z najczęściej stosowanych w Polsce [55]. Powolne uwalnianie naloksonu sprawia, że jego efekt działa głównie lokalnie, w obrębie układu pokarmowego [11]. Również w Polsce połączenie to jest dostępne w postaci leku złożonego zawierającego oksykodon i nalokson. Oksykodon wykazuje efekt przeciwbólowy, a nalokson zapobiega rozwojowi poopiodowych zaburzeń jelitowych. Połączenie oksykodonu i naloksonu zapewnia efekt przeciwbólowy zbliżony do efektu uzyskanego do oksykodonu podawanego samodzielnie, przy jednoczesnej poprawie w zakresie wypróżnień [6]. Jednakże, skuteczność działania naloksonu jest częściowo ograniczona, ponieważ z uwagi na możliwe przejście naloksonu przez barierę krew-mózg do centralnego układu nerwowego, ograniczona może zostać skuteczność działania analgetycznego [12]. Należy również podkreślić, że z terapii tej mogą korzystać jedynie pacjenci zakwalifikowani do leczenia oksykodonem, co wyklucza pacjentów stosujących inne opioidy, w tym pacjentów z mniejszym zaawansowaniem choroby [49].

Polskie wytyczne [6] wskazują, że połączenie oksykodonu z naloksonem zalecane jest u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami, którzy wymagają podawania opioidów z powodu bólu i u pacjentów z bólem nieodpowiadającym na leczenie „słabymi” opioidami (tramadol, kodeina, dihydrokodeina), u których wystąpiło zaparcie lub istnieje znaczne ryzyko rozwoju zaparć wywołanych stosowaniem opioidów i innych poopiodowych zaburzeń jelitowych. Zastosowanie tego połączenia można rozważyć w rotacji opioidowej u chorych z zaparciem wywołanym innymi „silnymi” opioidami. Nie zaleca się stosowania leczenia lekiem złożonym z oksykodonu i naloksonu u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby, krążenia wrotnego, niedrożnością przewodu pokarmowego, ostrymi schorzeniami

jamy brzusznej, biegunką i objawami alergii na składniki preparatu [6], [32]. W Polsce, nalokson w postaci preparatu złożonego z oksykodonem (produkty lecznicze: Xanconalon, Targin, Oxynador®, Oxylaxon® oraz Oxyduo®, tabletki o przedłużonym uwalnianiu) jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniu „Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia opioidowe” [4].

*Działający obwodowo antagoniści receptora opioidowego μ (PAMORA, ang. *Peripherally acting μ opioid antagonists*)*

Antagoniści receptora opioidowego z grupy PAMORA oddziałują na receptory opioidowe typu μ w jelitach. Jednocześnie ich aktywność nie wpływa na przeciwbólowe działanie opioidów, gdyż duże grupy boczne cząsteczek leków uniemożliwiają przekraczanie bariery krew mózg i blokowanie receptorów opioidowych w centralnym układzie nerwowym [34].

Metylonaltrekson (Relistor®) był pierwszym zarejestrowanym lekiem z grupy PAMORA. Jest to lek podawany podskórnym. W Polsce zarejestrowany jest w leczeniu zaparć wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia [35]. **Nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.**

Naloksegol (Moventiq®) jest pegylovaną pochodną naloksonu, a jego pegylacja zapobiega przekraczaniu bariery krew-mózg. Naloksegol był pierwszym zarejestrowanym lekiem z grupy PAMORA podawanym doustnie [11]. Wskazany jest do leczenia zaparć wywołanych stosowaniem opioidów u pacjentów dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na środki przeczyszczające [36]. Amerykańskie wytyczne [29] bazując na dowodach naukowych o umiarkowanej jakości przedstawiają mocną rekomendację, wskazującą na skuteczność naloksegolu względem placebo w leczeniu ZSWO. **Naloksegol nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.**

Alvimopan - lek należący do działających obwodowo antagonistów receptora opioidowego μ w badaniach okazywał się lepszy od placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami, ale z powodu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych nie jest zalecany do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych stosowaniem opioidów [11]. **Nie jest zarejestrowany w Europie w leczeniu zaparć stolca wywołanych opioidami.**

Naldemedyna jest najnowszym z podawanych doustnie leków z grupy PAMORA. W wytycznych wskazuje się jej potwierdzoną badaniami skuteczność w leczeniu zaparć wywołanych stosowaniem opioidów [11],

a amerykańskie wytyczne przedstawiają mocną rekomendację, wskazującą na skuteczność naldemedyny vs. placebo w leczeniu ZSWO opartą na dowodach naukowych wysokiej jakości [29].

Prokinetyki i sekretolityki

Jako opcję terapeutyczną w leczeniu zaparć wymienia się leki prokinetyczne, takie jak prukalopryd oraz sekretolityczne, jak linaklotyd i lubiproston [11], [28], [29]. Ich działanie nie dotyczy jednak podstawowej patofizjologii zaparć indukowanych opioidami, nie działają one na receptory opioidowe. Amerykańskie wytyczne [29] nie rekomendują ich stosowania z powodu braku wiarygodnych dowodów naukowych na ich skuteczność w ZSWO.

Długotrwałe zaparcie, które jest odporne na działanie doustnego leczenia farmakologicznego, jak również nietolerancja leczenia farmakologicznego jest wskazaniem do wykonania wlewu doodbytniczego lub podania substancji przeczyszczającej w postaci czopka doodbytniczego. W przypadku nieskuteczności tych metod wykonuje się zabieg ręcznego wydobycia stolca [6], [14].

Podsumowanie

Wzrost liczby zachorowań na nowotwory w Polsce [23] implikuje konieczność stosowania przeciwbólowych leków opioidowych. Jednakże, terapia za pomocą opioidów związana z występowaniem wielu efektów ubocznych, głównie ze strony przewodu pokarmowego, a przede wszystkim zaparć [7], [11], [13], które wymieniane jest przez pacjentów jako najbardziej uciążliwy skutek terapii opioidami [49]. Przy niewielkiej skuteczności leczenia standardowymi środkami przeczyszczającymi [32], [33], [49] oraz lekami, których działanie nie dotyczy podstawowej patofizjologii zaparć indukowanych opioidami [29], najważniejszym działaniem jest stosowanie leków działających na przyczynę powstawania ZSWO, tj. stosowanie antagonistów receptorów opioidowych. Leczenie powinno odbywać się bez wpływu na efekt analgetyczny opioidu, stąd też najważniejszą terapią wydaje się być stosowanie leków z grupy PAMORA, tj. działających obwodowo antagonistów receptora opioidowego μ . Niestety żaden preparat z tej grupy leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych. W warunkach polskiej praktyki klinicznej, przy braku odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi praktycznie jedyną opcją leczenia zaparć indukowanych opioidami, jest połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych tj. oksykodonu i naloksonu, w postaci preparatów złożonych, refundowanych ze środków publicznych. Jednakże leczenie to nie jest możliwe do zastosowania u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii oksykodonem, a ogólnie ustalona dawka ogranicza użyteczność tego leku.

Z uwagi na ograniczenia dotyczące stosowania leku złożonego oksykodon+nalokson oraz potencjalne działanie naloksonu osłabiające efekt analgetyczny opioidu [12], istotne wydaje się umożliwienie dostępu do innych, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych w leczeniu zaparć indukowanych opioidami, takich jak leki z grupy PAMORA. W dokumencie opublikowanym przez brytyjską agencję NICE

podkreślono, że brak jest obecnie opcji terapeutycznej, która by w pełni odpowiadała na potrzeby pacjentów z ZSWO, a pacjenci nie odpowiadający na leczenie standardowymi środkami przeczyszczającymi stanowią liczną populację z niezaspokojoną potrzebą skutecznego przyczynowego leczenia zaparć poopiodowych [49].

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W poniższej tabeli zestawiono zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej i rekomendacje opracowane przez: Polskie Towarzystwo Badania Bólu, Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii [30], Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej [6], *United European Gastroenterology* [11], *European Society for Medical Oncology* [31], *European Pain Federation* [28], *American Gastroenterological Association* [29], *Healthcare Improvement Scotland / Scottish Partnership for Palliative Care* [63]; *Health Service Executive / Royal College of Physicians of Ireland* [65] oraz *German Cancer Society, German Cancer Aid* [64].

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaparć stolca wywołanych opioidami.

Kraj/ Region, rok	Organizacja	Zalecenia
Polska, 2017	Zalecenia: Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii [30]	W celu zapobiegania i leczenia zaparcia związanego z zastosowanym leczeniem (opioidy), lub wynikających z innych przyczyn stosowane są następujące środki przeczyszczające: leki o działaniu osmotycznym (laktuloza, makrogole), leki drażniące spłoty nerwowe jelita grubego (senozydy, bisakodyl), PAMORA (zwłaszcza naloksegol podawany drogą doustną) – ta ostatnia grupa leków stosowana w zaparciu wywołanym opioidami nieodpowiadającymi na tradycyjne leki przeczyszczające.
Polska, 2014	Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej [6]	Należy dążyć do wyrównania zaburzeń metabolicznych, wodno-elektrolitowych i innych przyczyn odwracalnych zaparcia stolca. W leczeniu chorych z ZSWO należy rozważyć zamiarę opioidów. Zmniejszenie częstości i nasilenia zaparcia stolca i POZJ u chorych wymagających podawania opioidów z powodu bólu zapewnia połączenie oksykodonu z naloksonem (OXN) w proporcji 2:1, w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu. Zalecany jest dobór leku przeczyszczającego na podstawie indywidualnej oceny każdego chorego, a u pacjentów z ZSWO stosowany jest lek prokinetyczny bądź osmotyczny w monoterapii lub w połączeniu. Postępowanie inwazyjne należy stosować u chorych, u których wyczerpano inne możliwości skutecznego leczenia zaparcia stolca.
Niemcy, 2019	German Cancer Society, German Cancer Aid, 2019 [64]	<ul style="list-style-type: none"> W profilaktyce i leczeniu zaparć wywołanych opioidami środki przeczyszczające muszą być rutynowo przepisywane. Brak jest wystarczających dowodów wskazujących, że określony środek przeczyszczający powinien być zalecany bardziej niż inny. W przypadku zaparć opornych na działanie leku przeczyszczającego może być zastosowana kombinacja środków przeczyszczających o różnych mechanizmach działania. W przypadku, gdy tradycyjne środki przeczyszczające nie są skuteczne należy rozważyć podskórne podanie metylonaltreksonu.
Szkocja, 2019	Healthcare Improvement Scotland and the Scottish Partnership for Palliative Care [63]	<ul style="list-style-type: none"> Antagoniści obwodowych receptorów opioidowych mogą łagodzić zaparcia wywołane opioidami, przy jednoczesnym zachowaniu centralnego efektu przeciwbólowego. Metylonaltrekson i naloksegol mogą być stosowane w ramach specjalistycznej opieki medycznej wyłącznie w przypadku zaparć wywołanych opioidami.
Europa, 2018	United European Gastroenterology [11]	<p><i>Ogólne postępowanie</i></p> <p>Początkowe środki obejmują edukację pacjentów, badanie czynników stylu życia (przyjmowanie płynów, aktywność fizyczna) oraz, w miarę możliwości, identyfikowanie i modyfikowanie przyjmowanej terapii (takich jak suplementy żelaza, blokery kanału wapniowego, środki przeciwcholinergiczne, antagoniści receptora 5-hydroksytryptaminy (5-HT) lub diuretyki), które może zaostrzyć ZSWO. W niektórych przypadkach przydatna może być zmiana rodzaju opioidu lub zmiana jego drogi podawania.</p> <p><i>Standardowe środki przeczyszczające</i></p> <p>Standardowe środki przeczyszczające, takie jak środki osmotyczne (makrogol) i stymulanty mięśni gładkich jelita (bisakodyl, pikosiarczan i liść/owoc senesu) są środkami pierwszego wyboru w leczeniu ZSWO. W badaniu [33] odnotowano, że działania niepożądane środków przeczyszczających, takie jak uwalnianie gazów, wzdęcia oraz pilna potrzeba defekacji, przejawiają się nawet u 75% pacjentów i są częstsze u osób poniżej 40. roku życia. Należy unikać nieabsorbowalnych cukrów, takich jak laktuloza, które mogą być fermentowane w okrężnicy i nasilać wzdęcia.</p>

		<p style="text-align: center;"><i>Antagoniści receptora opioidowego μ</i></p> <p>Antagoniści receptora opioidowego mogą łagodzić niekorzystne działanie opioidów na funkcje przewodu pokarmowego, ale ich działanie przeciwbólowe na centralny układ nerwowy może być również antagonizowane, jeśli przekraczają barierę krew-mózg. Oczekuje się, że leki blokujące receptory opioidowe w przewodzie pokarmowym, ale nie przedostające się do centralnego układu nerwowego leczą dysfunkcję jelit spowodowaną opioidami bez zmniejszenia efektu przeciwbólowego w organizmie.</p> <p>Alvimopan - podawany doustnie lek z grupy PAMORA, w badaniach klinicznych okazał się być lepszy od placebo w leczeniu ZSWO, ale jego długotrwałe stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Produkty złożone zawierające oksykodon+nalokson w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są zarejestrowane do leczenia przewlekłego bólu i jednoczesnego zmniejszenia ryzyka występowania ZSWO. Powolne uwalnianiu naloksonu pozwala wywierać lokalny antagonistyczny wpływ na receptory opioidowe w przewodzie pokarmowym, przy minimalnym wpływie na analgezję dzięki metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie. W przeciwieństwie do PAMORA, które mogą wykazywać potencjalne efekty uboczne we wszystkich tkankach z wyjątkiem OUN, efekty niepożądane takiego połączenia ograniczone są głównie do jelit. Istnieją doniesienia o utracie selektywności przy szybkim zwiększaniu dawki.</p> <p>Metylonaltrekson – Pierwszy zarejestrowany lek z grupy PAMORA, podawany podskórnie, czwartorzędowa pochodna amoniowa naltreksonu. Z powodu doniesień o perforacji należy zachować ostrożność u pacjentów z nowotworem wewnątrzbrzusznym lub zwężeniem przewodu pokarmowego.</p> <p>Naloksegol – pegylowana pochodną naloksonu. Pegylacja indukuje właściwości transportera-substratu P-glikoproteiny, zwiększając w ten sposób biodostępność i zapobiegając przejściu przez barierę krew-mózg. Zarejestrowany w Europie do leczenia ZSWO, w Stanach Zjednoczonych rejestracja naloksegol obejmuje jego stosowanie jedynie u pacjentów nieonkologicznych.</p> <p>Naldemedyna – najnowszy lek z grupy PAMORA. Badania wykazały znaczącą poprawę ruchów jelitowych w porównaniu do placebo. W czasie powstawania wytycznych lek niedostępny na terenie UE.</p> <p style="text-align: center;"><i>Inne terapie</i></p> <p>Lubiproston aktywuje kanały chlorkowe 2 typu na błonie szczytowej komórek nabłonkowych w przewodzie pokarmowym powodując zwiększone wydzielanie chlorków i wody do światła jelita. Zatwierdzony przez FDA w leczeniu ZSWO.</p> <p>Linaklotyd jest agonistą receptora cyklicznej guanylanowej który reguluje cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP) w enterocytach, co powoduje wydzielanie chlorków, a następnie wody i ostatecznie prowadzi do działania przeczyszczającego</p> <p>Prukaloptyd jest selektywnym antagonistą receptora 5-HT₄, który indukuje efekt prokinetyczny i skraca czas pasażu w jelicie cienkim grubym.</p>
<p>Europa, 2018</p>	<p>European Society for Medical Oncology [31]</p>	<p>Wszystkim pacjentom przyjmującym opioidowe leki przeciwbólowe należy przepisać jednocześnie środek przeczyszczający. Przeciwwskazaniem jest jedynie występująca wcześniej biegunka.</p> <p>Preferowane są środki przeczyszczające osmotyczne lub pobudzające perystaltykę jelit</p> <p>Środki przeczyszczające zwiększające objętość stolca, takie jak nasiona babki płesznik - <i>Psyllium</i>, nie są zalecane w leczeniu ZSWO</p> <p>Przy nieustępujących zaparciach stolca wywołanych opioidami, obwodowi antagoniści receptora opioidowego, tacy jak metylonaltrekson lub naloksegol są najskuteczniejszą opcją terapeutyczną.</p> <p>Wykazano, że produkty złożone zawierające opioidowe leki przeciwbólowe z naloksonem zmniejszają ryzyko ZSWO.</p>
<p>Europa, 2017</p>	<p>European Pain Federation [28]</p>	<p>Algorytm leczenia ZSWO i dysfunkcji jelit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Użycie środków przeczyszczających i zmiana stylu życia • Rozważenie alternatywnych przyczyn zaparcia, takie jak np. depresja, zaburzenia metaboliczne, wpływ innych leków i odpowiednie do tego działanie • Rozważenie zmiany opioidów, kombinację środków przeczyszczających i / lub alternatywnych nieopiodowych leków przeciwbólowych • Rozpoczęcie leczenia antagonistami opioidów, których wybór zależy od diagnozy, oczekiwanej długości życia, doświadczenia, ceny i preferencji pacjenta • Rozważenie: <ul style="list-style-type: none"> • bardziej intensywnego leczenia przeczyszczającego, w tym połączenia z lekami doustnymi i lewatywami

Naldemedyna (produkt leczniczy Rizmoic®) w leczeniu zaparcí indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



		<ul style="list-style-type: none"> • poprawienia perystaltyki jelit poprzez stosowanie prukaloprydu lub linaklotydu • skierowania do specjalistycznego centrum leczenia <p>Zalecenia odnośnie leczenia efektów ubocznych stosowania opioidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Od samego początku leczenie przewidywalnych skutków ubocznych wywołanych opioidami jest integralną częścią skutecznego leczenia bólu za pomocą opioidowych leków przeciwbólowych. • Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leki przeczyszczające i / lub leki z grupy działających obwodowo antagonistów receptorów opioidowych podczas rozpoczynania leczenia opioidami.
Irlandia, 2015	Scottish Palliative Care Guidelines, Healthcare Improvement Scotland and the Scottish Partnership for Palliative Care, 2019; Management of Constipation in Adult Patients Receiving Palliative Care, Health Service Executive/ Royal College of Physicians of Ireland National Clinical Programme for Palliative Care, 2015 [65]	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia zaparcí wywołanych opioidami powinno być przedstawione pacjentom na początku terapii, podobnie jak konieczność przedsięwzięcia odpowiednich środków zapobiegających • W leczeniu zaparcí wywołanych opioidami niezbędna jest terapia wspomagająca środkiem przeczyszczającym drażniącymi błonę śluzową jelita/zakończenia nerwowe, a razie potrzeby - również środkiem zmiękczającym masy kałowe. Wybór środka przeczyszczającego powinien być dokonany w zależności od potrzeb pacjenta - brak jest wiarygodnych dowodów naukowych na polecenie konkretnego leku. • Nie ma dowodów na różnice w zakresie skuteczności, tolerancji i toksyczności dla poszczególnych leków przeczyszczających - jeśli ocena kliniczna na to pozwala powinien być stosowany lek o najniższym koszcie. • Zastosowanie antagonistów receptora opioidowego pod specjalistycznym nadzorem należy rozważyć u pacjentów z zaparciami opornymi na konwencjonalną terapię środkami przeczyszczającymi.
USA, 2019	American Gastroenterological Association [29]	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z ZSWO zaleca się stosowanie środków przeczyszczających pierwszego rzutu - mocna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości. • U pacjentów z ZSWO opornym na działanie leków przeczyszczających, zaleca się stosowanie naldemedyny - mocna rekomendacja, dowody wysokiej jakości. • U pacjentów z ZSWO opornym na działanie leków przeczyszczających, zaleca się stosowanie naloksegotu - mocna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości • U pacjentów z ZSWO opornym na działanie leków przeczyszczających, zaleca się stosowanie metylonaltreksonu - rekomendacja warunkowa, dowody słabej jakości • Brak rekomendacji do stosowania lubiprostonu ani prulacoprodu - brak dowodów naukowych.
USA 2017	National Comprehensive Cancer Network [65]	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu zaparcí wywołanych opioidami należy rozważyć stosowanie leków z grupy działających obwodowo antagonistów receptora μ • W leczeniu zaparcí wywołanych opioidami należy rozważyć metylonaltrekson w dawce 8 lub 12 mg nie częściej niż raz dziennie, linaklotyd 72-145 mcg dziennie oraz naloksegot 12,5-25 mg dziennie • W leczeniu zaparcí indukowanych opioidami zaleca się wspomagające stosowanie leków przeczyszczających pobudzających perystaltykę jelit lub leków przeczyszczających o działaniu zmiękczającym masy kałowe.

Wytyczne polskich, europejskich i światowych towarzystw naukowych rekomendują rozpoczęcie terapii zaparć od zmiany stylu życia oraz modyfikowania leczenia przeciwbólowego, w tym zmiany rodzaju/drogi podawania opioidu [6], [11], [28]. Jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu wskazywane jest stosowanie środków przeczyszczających - leków o działaniu osmotycznym oraz stymulującym perystaltykę jelit [11], [28], [29], [30], jakkolwiek zwrócono uwagę na dużą liczbę działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem [11], [33].

Przy braku odpowiedzi na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi zaleca się stosowanie leków działających obwodowo antagonistów receptorów opioidowych, w tym połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych, takie jak oksykodon+nalokson, oraz działających obwodowo antagonistów receptora μ (PAMORA) [6], [11], [28], [29], [30], wśród których wymieniany jest podawany podskórnie metylonaltrekson, oraz doustne leki: naloksegol, naldemedyna oraz alwimopan. W czasie przygotowywania większości z ww. wytycznych naldemedyna nie była jeszcze lekiem zarejestrowanym w UE, ale amerykańskie wytyczne [29] przedstawiają mocną rekomendację, opartą na dowodach naukowych wysokiej jakości wskazującą na skuteczność naldemedyny względem placebo w leczeniu ZSWO. Rekomendacja dla naloksegol opiera się na dowodach umiarkowanej jakości, a dla metylonaltreksonu wydano rekomendację warunkową, bazującą na dowodach słabej jakości [29].

W wytycznych wymieniane są też inne leki stosowane w leczeniu zaparć stolca wywołanych opioidami, takie jak: prukalopryd, linaklotyd i lubiproston [11], [28], [29], aczkolwiek amerykańskie wytyczne *Crockett 2019* [29] nie rekomendują ich stosowania z powodu braku wiarygodnych dowodów naukowych na ich skuteczność w ZSWO.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podawanie naldemedyny w formie tabletek powlekanych (produkt leczniczy Rizmoic®, 200 µg) wraz z jednoczesnym stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i z zaparciami wywołanymi opioidami.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Rizmoic® wskazany jest do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi [5]. Wnioskowane wskazanie refundacyjne, którego dotyczy niniejsza analiza jest ograniczone jedynie do pacjentów onkologicznych i brzmi: stosowanie w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Obecnie lek Rizmoic® nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce [4]. Niniejsza analiza jest częścią wniosku o objęcie refundacją i włączenie do Wykazu leków refundowanych w ramach listy A1.

Naldemedyna jest antagonistą wiązania opioidów do receptorów mu- (μ), delta- (δ) i kappa- (κ) opioidowych. Jest działającym obwodowo antagonistą receptorów opioidowych μ w żołądku i jelitach, osłabiając w związku ze swoją aktywnością wpływ opioidów na zaparcia, ale nie wpływając na efekt wywierany przez opioidy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [5].

Naldemedyna jest pochodną naltreksonu, do której dodano łańcuch boczny, zwiększający masę cząsteczkową i właściwości polarne powierzchni cząsteczki, zmniejszając w ten sposób jej zdolność do przekraczania bariery krew-mózg. Oczekuje się, że przenikanie naldemedyny do ośrodkowego układu nerwowego będzie znikome przy podawaniu w zalecanej dawce. Ponadto, naldemedyna jest substratem glikoproteiny P, która jest transporterem wypływu, co może również zmniejszać penetrację naldemedyny do ośrodkowego układu nerwowego. W związku z powyższym oczekuje się, że naldemedyna będzie zapobiegać zaparciom indukowanym przez opioidy bez hamowania działania przeciwbólowego związanego z wpływem na ośrodkowy układ nerwowy [5].

Długość trwania terapii naldemedyną nie jest ściśle określona. Stosowana jest jako leczenie dodatkowe do przeciwbólowej terapii opioidami i konieczne jest jej przerwanie w przypadku zaprzestania podawania opioidowych produktów leczniczych o działaniu przeciwbólowym [5].

Informacje dotyczące: postaci, dawkowania, schematu oraz okresu podawania naldemedyny znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rizmoic® [5] przedstawionej w Aneksie do niniejszego opracowania.

Wyniki badań klinicznych wskazują na wysoką skuteczność naldemedyny vs. placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami. W badaniach, dotyczących pacjentów onkologicznych, w których ocenianym punktem końcowym była częstość swobodnych wypróżnień, odsetek odpowiedzi w grupie pacjentów stosujących naldemedynę był znacząco wyższy niż placebo (71.1% vs 34.4%, $p < 0.0001$) [11]. Jakość dowodów potwierdzających skuteczność naldemedyny w leczeniu zaparć indukowanych opioidami została uznana za wysoką [29].

Spośród leków z grupy PAMORA skuteczność naldemedyny w leczeniu zaparć stolca wywołanych opioidami została oparta na dowodach o najwyższej jakości (wyższej jakości od dowodów na skuteczność naloksegołu i metylonaltreksonu) [11].

Aktualnie, żaden lek z grupy działających obwodowo antagonistów receptora opioidowego μ nie jest w Polsce refundowany. Dostępna w Polsce terapia preparatem złożonym zawierającym oksykodon i nalokson niesie za sobą wiele ograniczeń; mogą z niej korzystać jedynie pacjenci zakwalifikowani do leczenia oksykodonem, co wyklucza pacjentów stosujących inne opioidy, w tym pacjentów z mniejszym zaawansowaniem choroby [49]. Ponadto, z uwagi na ustaloną dawkę leku złożonego oksykodon+nalokson leczenie nie może być przeprowadzone u pacjentów wymagających większej niż 80 mg dawki oksykodonu. Refundacja naldemedyny ze środków publicznych byłaby odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów oraz zwiększyłaby wąski wachlarz możliwości leczenia ZSWO w Polsce i zapewniła pacjentom dostęp do nowoczesnej i skutecznej terapii.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – naldemedyny (produkt leczniczy Rizmoic®, tabletki powlekane 200 mikrogramów) brano pod uwagę przede wszystkim finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności również: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danych leków. Wybór komparatorów jest zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2016 [2] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez wnioskowaną technologię.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

W rozdziale 2.6 przedstawiono terapie zalecane do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych opioidami, takie jak: środki przeczyszczające, leki prokinetyczne i sekretolityczne oraz działający obwodowo antagoniści receptorów opioidowych, w tym leki z grupy PAMORA, które działają jedynie na receptor μ zlokalizowany w przewodzie pokarmowym. Poniżej rozważono każdą z wymienianych grup leków.

Leki przeczyszczające nie są właściwym komparatorem, gdyż stosowane są na wcześniejszym etapie leczenia - wskazanie rejestracyjne naldemedyny dotyczy stosowania u pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Wskazywane w niektórych wytycznych leki prokinetyki (prukalopryd) i sekretolityczne (linaklotyd, lubiproston) nie są odpowiednią alternatywą terapeutyczną dla naldemedyny z uwagi na fakt, że ich skuteczność nie dotyczy podstawowej patofizjologii zapańc indukowanych opioidami (nie działają one na receptory opioidowe) oraz ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych na ich skuteczność w leczeniu zapańc indukowanych opioidami, na co wskazują najnowsze wytyczne kliniczne [29]. Żaden z leków z tej grupy nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych [4].

Zgodnie z informacjami wskazywanymi w wytycznych towarzystw naukowych, lekami najczęściej zalecanymi do stosowania w leczeniu zapańc spowodowanych przyjmowaniem opioidów, które nie odpowiadają na leczenie środkami przeczyszczającymi są działający obwodowo antagoniści receptorów opioidowych. Do grupy tej należą nalokson oraz leki z grupy PAMORA, tj.: metylonaltrekson, alwimopan, naloksegol, oraz naldemedyna, która jest przedmiotem niniejszej analizy. Z powyższych leków **alwimopan jako lek obecnie niezarejestrowany w Europie**, został wykluczony z grona komparatorów.

Metylonaltrekson (Relistor®) jest podawanym podskórnie lekiem zarejestrowanym w leczeniu zapańc wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia [35]. Ostatnie doniesienia [59] wskazują jednak, że stosowanie metylonaltreksonu może wiązać się z ryzykiem perforacji jelit. Metylonaltrekson nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce. Zgodnie z informacją ze strony internetowej [62] cena opakowania leku Relistor® zawierającego 1 fiolkę 0,6 ml metylonaltreksonu w kwietniu 2019 r. wynosiła 193,90 zł. Jednakże, z uwagi na inną drogę podania, oraz – przede wszystkim – **brak refundacji ze środków publicznych w Polsce**, metylonaltrekson nie może on być uznany za technologię alternatywną do naldemedyny.

Innym lekiem z grupy PAMORA, który jest dostępny w Polsce jest naloksegol. Produkt leczniczy Moventig® jest wskazany do leczenia zapańc wywołanych stosowaniem opioidów u pacjentów dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na środki przeczyszczające [36]. Charakteryzuje się podobnym do naldemedyny mechanizmem działania oraz tym samym - doustnym - sposobem podania. Należy jednak zauważyć, że kliniczne doświadczenie odnośnie stosowania naloksegolu u pacjentów onkologicznych jest ograniczone, gdyż badania kliniczne, na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo naldemedyny były przeprowadzone na pacjentach z bólem pochodzenia nienowotworowego [36], co ograniczałoby możliwość uwzględnienia go jako technologii opcjonalnej dla naldemedyny w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto, **lek ten nie jest w Polsce refundowany ze środków publicznych**, dlatego został wykluczony z grona komparatorów produktu leczniczego Rizmoic®. Nie odnaleziono informacji dotyczącej ceny komercyjnej tego leku.

Pomimo faktu, że żaden lek z grupy działających obwodowo antagonistów receptora opioidowego μ (PAMORA) nie figuruje na aktualnie obowiązującym Wykazie produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [61] brak finansowania tych leków w Polsce ze środków publicznych w praktyce oznacza brak ich dostępności dla polskich pacjentów i konieczność wykluczenia ich z grona komparatorów dla naldemedyny.

Nalokson w formie leku złożonego z silnym opioidem (oksykodonem) był w wytycznych klinicznych wielokrotnie wskazywany jako terapia zalecana w leczeniu zaparć wywołanych opioidami [6], [11], [28], [29]. Oksykodon wykazuje efekt przeciwbólowy, a nalokson zapobiega rozwojowi zaparć stolca wywołanych opioidami. Połączenie oksykodonu i naloksonu w stałej dawce (proporcja 2:1) zapewnia efekt przeciwbólowy zbliżony do samodzielnie podawanego oksykodonu, przy istotnej poprawie w zakresie wypróżnień i pozytywnym wpływie na jakość życia chorych [6]. Jednakże, z uwagi na możliwość przekraczania bariery krew-mózg możliwy jest niekorzystny wpływ naloksonu na efekt przeciwbólowy wywołany działaniem oksykodonu [12], co ogranicza możliwości jego stosowania u pacjentów wymagających większych dawek opioidu.

Nalokson jest dostępny w Polsce w postaci kilku **złożonych produktów leczniczych zawierających oksykodon i nalokson (tabletki o przedłużonym uwalnianiu)**. Preparaty takie jak: **Oxyduon®**, **Oxylaxon®**, **Oxynador®**, **Targin®** i **Xanconalon®** są aktualnie refundowane we wskazaniu: *Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe i wydawane bezpłatnie do wysokości limitu (grupa limitowa 150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach)* [4]. Należy jednak podkreślić, że lek ten nie jest dostępny dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii oksykodonem, tj. pacjentów stosujących inne silne opioidy, w tym pacjentów z mniejszym zaawansowaniem bólu nowotworowego. Dla części populacji brak jest więc skutecznej farmakoterapii możliwej do zastosowania w leczeniu zaparć stolca indukowanych opioidami.

Biorąc pod uwagę zalecenia wynikające z wytycznych klinicznych oraz finansowanie ze środków publicznych naloksonu w postaci leku złożonego z silnym opioidem – oksykodonem, i tym samym stosowanie go w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce w leczeniu ZSWO, uznano że jest on właściwą refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem) dla porównania z wnioskowanym preparatem (Rizmoic®) we wskazaniu: leczenie zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Porównanie ocenianej interwencji (naldemedyny) z wybranym komparatorem (naloksonem) wymagało będzie uwzględnienia w obu ramionach opioidu co jest zasadne,

gdyż stosowanie ocenianych leków dotyczy jedynie pacjentów przyjmujących równoległe opioidowe leki przeciwbólowe.

Za odpowiedni komparator do porównania z naldemedyną (stosowaną równocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi) uznano także placebo tj. brak stosowania antagonisty receptora opioidowego w czasie przyjmowania opioidowych leków przeciwbólowych.

Uwzględnienie placebo jako komparatora wynika z braku odpowiedniej farmakoterapii zapań indukowanych opioidami dla części pacjentów z rozważanej populacji docelowej.

Ponadto uznano, że – zarówno dla każdego z wybranych komparatorów, szczególnie w odniesieniu do stosowania placebo, jak i dla ocenianej interwencji - zasadne jest jednoczesne stosowanie terapii wspomagającej obejmującej standardowe metody leczenia zapań niewpływające bezpośrednio na przyczynę powstawania zapań indukowanych opioidami (m.in. stosowanie typowych środków przeczyszczających, modyfikacja diety itp.).

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem leczenia zaparcí wywołanych terapią opioidami jest wzrost liczby swobodnych wypróżnień oraz minimalizowanie dolegliwości choroby i poprawa jakości życia pacjenta.

Poszukiwanymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności klinicznej naldemedyny będą:

- o odsetek pacjentów, u których doszło do swobodnego wypróżnienia (ang. *spontaneous bowel movements*; SBM) w danym okresie obserwacji;
- o odpowiedź na leczenie - liczba swobodnych wypróżnień (SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby SBM o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej;
- o zmiana częstości swobodnego wypróżniania na tydzień;
- o zmiana częstości pełnego, swobodnego wypróżniania (ang. *complete spontaneous bowel movements*; CSBM) na tydzień;
- o zmiana częstości swobodnego wypróżniania bez wysiłku na tydzień;
- o konieczność zastosowania doraźnych środków przeczyszczających;
- o zmiany nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej,

a także zmiany jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HROoL).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa naldemedyny, analizowane będzie ryzyko wystąpienia:

- o jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (ogółem, poszczególnych);
- o ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych;
- o działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu (≥ 3 stopnia);
- o działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- o działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji lub/i przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK AOTMiT

Do chwili obecnej (październik 2019 r.) Rada Konsultacyjna oraz Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie wydały żadnych stanowisk dotyczących finansowania ze środków publicznych naldemedyny w analizowanym wskazaniu. Prezes AOTMiT również nie wydał żadnych rekomendacji w tej sprawie.

Nalokson, w formie leku złożonego z silnym opioidem był przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT. W swoim stanowisku z 2011 r. [37] Rada Konsultacyjna uznała za zasadne zakwalifikowanie leku złożonego oksykodon+nalokson (produkt leczniczy Targin®) jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu: leczenie bólu u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane obciążenia trudnymi do kontrolowania zaparciami wywołanymi opioidami. W uzasadnieniu wskazano na potwierdzoną skuteczność w leczeniu bólu nienowotworowego i nowotworowego oraz wykazane działanie przeciwzaparciowe. Ze względu na niewystarczające udokumentowanie opłacalności finansowania tego leku w zapobieganiu zaparciom Rada uznała za właściwe znaczne obniżenie jego ceny.

W 2016 r. Rada Przejrzystości [57] oraz Prezes AOTMiT [58] uznali za zasadne objęcie refundacją leku złożonego oksykodon+nalokson (produkt leczniczy Targin®) we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Należy zauważyć, że wskazanie to nie obejmuje populacji docelowej wnioskowanej terapii, tj. pacjentów onkologicznych.

Wyszukiwanie rozszerzone o leki stosowane we wskazaniu: leczenie zaparć wywołanych opioidami wskazało na stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 40/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania bromku metylonaltreksonu (Relistor®) w leczeniu zaparć poopiodowych u chorych leczonych paliatywnie z powodu chorób nowotworowych [14]. W stanowisku tym Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych bromku metylonaltreksonu (Relistor®) w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u pacjentów leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny. W dokumencie wskazano, że terapia metylonaltreksonem może mieć bardzo istotny wpływ na jakość życia tych chorych oraz zwrócono uwagę na wysoki koszt terapii.

Nie zidentyfikowano innych polskich stanowisk i rekomendacji dla leków stosowanych w leczeniu zaparć indukowanych opioidami.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA W ŚWIETLE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI HTA

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej – naldemedyny (produktu leczniczego Rizmoic®) stosowanej w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Tabela 2. Oceniana interwencja w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji HTA (październik 2019 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Komparator: nalokson + opioid (oksykodon) - lek złożony	Negatywna rekomendacja [38] <i>Komentarz:</i> niewłaściwy komparator (odpowiednim komparatorem powinien być oksykodon w skojarzeniu ze środkami przeczyszczającymi, a nie sam oksykodon), ograniczona wiarygodność badań i założenia analizy ekonomicznej	Czerwiec 2010
		Pozytywna rekomendacja [39] <i>Komentarz:</i> akceptowalny stosunek kosztowej użyteczności w porównaniu do oksykodonu	Listopad 2010
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Komparator: nalokson + opioid (oksykodon) - lek złożony	Negatywna rekomendacja [40] <i>Komentarz:</i> brak badań RCT porównujących oksykodon/nalokson z tańszymi opcjami leczenia opartego na stosowaniu opioidów wraz ze środkami przeczyszczającymi	Styczeń 2012
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja: naldemedyna	Ocena nie została zakończona [40]	Planowana data publikacji: luty 2020
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Komparator: nalokson + opioid (oksykodon) - lek złożony	Negatywna rekomendacja [42] <i>Komentarz:</i> niepewny efekt kliniczny, brak wiarygodnej analizy ekonomicznej	Marzec 2009
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja: naldemedyna	Brak rekomendacji	-
National Centre for Pharmaco-economics (NCPE)	Komparator: nalokson + opioid (oksykodon) - lek złożony	Negatywna rekomendacja [43] <i>Komentarz:</i> wysoka cena terapii, niepewność i ograniczenia związane z danymi o użyteczności klinicznej i kosztowej	Lipiec 2010
		Pozytywna rekomendacja [44] <i>Komentarz:</i> powodem zmiany rekomendacji jest obniżenie ceny leku	Październik 2010
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja: naldemedyna	Brak rekomendacji	-

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Komparator: nalokson + opioid (oksykodon) - lek złożony	Negatywna rekomendacja [45] <i>Komentarz:</i> brak korzyści klinicznej w terapii ciężkiego bólu nowotworowego; efekt przeciwbólowy w wyniku stosowania produktu złożonego nie jest gorszy od monoterapii oksykodonem, ale nie redukuje spożycia środków przeczyszczających; brak porównania z oksykodonem stosowanym wraz ze środkiem przeczyszczającym	Grudzień 2011
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	Interwencja: naldemedyna	Brak rekomendacji.	-
	Komparator: nalokson + opioid (oksykodon) - lek złożony	Brak rekomendacji.	

Na przeszukanych stronach internetowych zagranicznych agencji zajmujących się oceną technologii medycznych nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej oceniającej stosowanie naldemedyny w leczeniu zapańc spowodowanych terapią opioidami. Wynikać to może z faktu bardzo niedawnej rejestracji tego leku w Europie, który został dopuszczony do obrotu w lutym 2019 r. Brytyjska agencja NICE przewiduje zakończenie oceny leku i wydanie rekomendacji w lutym 2020 r.

Zidentyfikowano rekomendacje refundacyjne dla leku złożonego z naloksonu i silnego opioidu (oksykodonu), który w świetle przedstawionych wcześniej rozważań może być uznany za terapię alternatywną dla ocenianego leku. Szkocka, francuska oraz kanadyjska agencja HTA nie rekomendują stosowania leku złożonego z oksykodonu i naloksonu w leczeniu zapańc indukowanych opioidami. Agencje australijska oraz irlandzka po pierwotnie wydanych negatywnych opiniach wydały pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania leku złożonego oksykodon+nalokson. Powodem negatywnych opinii były: brak właściwego porównania, niepewność dotycząca efektu klinicznego i danych o użyteczności oraz brak wiarygodnej analizy ekonomicznej. Pozytywne opinie były wydawane z powodu obniżenia ceny leku oraz akceptowalnego wskaźnika kosztowej użyteczności leku.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (październik 2019 r.).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (październik 2019 r.).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 roku.
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rizmoic®.
- [6] Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A i wsp. Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Medycyna Paliatywna* 2014; 6(3): 117–126
- [7] Dzierżanowski T, Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 2: 47–54
- [8] Arslan D, Koca T, Akar E i wsp. Cancer Pain Prevalence and its Management. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014, Vol 15, 8557-8562
- [9] Światowa Organizacja Zdrowia. WHO's cancer pain ladder for adults. <https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> [stan na 29/9/2019 r].
- [10] McCarberg B. Overview and Treatment of Opioid-Induced Constipation. *Postgraduate Medicine* 2013, Volume 125, Issue 4
- [11] Farmer A, Drewes A, Chiarioni G. i wsp. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterology Journal* 2019, Vol. 7(1) 7–20
- [12] Camilleri M, Drossman D, Becker G. i wsp. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 October ; 26(10): 1386–1395
- [13] Bell T, Panchal S, Miaskowski C. i wsp. The Prevalence, Severity, and Impact of Opioid-Induced Bowel Dysfunction: Results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Medicine* 2009, Volume 10, Number
- [14] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 40/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania bromku metylonalotretksonu (Relistor®) w leczeniu zaparć opioidowych u chorych leczonych paliatywnie z powodu chorób nowotworowych.
- [15] LoCasale R, Datto C, Wilson H. i wsp. The Burden of Opioid-Induced Constipation: Discordance Between Patient and Health Care Provider Reports. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2016; 22(3):236-45
- [16] Rauck R, Hong KJ, North J. Opioid-Induced Constipation Survey in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract.* 2017; 17(3):329-335.
- [17] Modlińska A, Zaparcia indukowane opioidami w bólu przewlekłym — praktyczne aspekty zastosowania połączenia oksykodonu z naloksonem. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2013; 7, 1: 1–5
- [18] Andresen V, Banerji V, Hall G. i wsp. The patient burden of opioid-induced constipation: New insights from a large, multinational survey in five European countries. *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(8) 1254–1266
- [19] Różycki K, Rapacz J, Fichna J. Obowiązujące i projektowane metody leczenia zaparć będących efektem ubocznym terapii bólu opioidami. *Medycyna Rodzinna* 2018; 21(1A): 46-53
- [20] Simren M, Palsson S, Whitehead W. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017, 19: 15
- [21] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addictions <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index35643EN.html> [stan na 29/9/2019 r.]
- [22] Ziółkowski B, Pacholec A, Kudlicka M. i wsp. Prevalence of abdominal symptoms in the Polish population. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012; 7 (1): 20–25
- [23] Polska Unia Onkologii <http://www.puo.pl/program-walki-z-rakiem/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych/epidemiologia> [stan na 29/9/2019 r.]

- [24] Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [stan na 29/9/2019 r.]
- [25] Katakami N, Harada T, Murata T. i wsp. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017, volume 35, issue 34
- [26] van den Beuken-van Everdingen M, de Rijke J, Kessels A. i wsp. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology* 2007, 18: 1437–1449
- [27] Zin C, Chen L, Knaggs R. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *European Journal of Pain* 2014, 18: 1343–1351
- [28] O'Brien T, Christrup L, Drewes A i wsp. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *European Journal of Pain* 2017, 21 3-19
- [29] Crockett S, Greer K, Heidelbaugh J. i wsp. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology* 2019;156:218–226
- [30] Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W. i wsp. Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. *Ból* 2017, Tom 18, Nr 3, s. 11-53
- [31] Larkin P, Cherny N, La Carpio D. i wsp. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018, 29 (Supplement 4): iv111–iv125
- [32] Rumman A, Gallinger Z, Liu L. Opioid induced constipation in cancer patients: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care*, 1:1, 25-35
- [33] Emmanuel A, Johnson M, MRCGP, McSkimming P. i wsp. Laxatives Do Not Improve Symptoms of Opioid-Induced Constipation: Results of a Patient Survey. *Pain Medicine* 2017; 18: 1932–1940
- [34] Nelson A, Camilleri M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2016, Vol. 7(2) 121 –134
- [35] Charakterystyka produktu leczniczego Relistor
- [36] Charakterystyka produktu leczniczego Moventig
- [37] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 74/2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r. w zakresie zakwalifikowania leku Targin (*oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum*) jako świadczenia gwarantowanego
- [38] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - Oxycodone Hydrochloride and Naloxone Hydrochloride Dihydrate. Lipiec 2010
- [39] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - Oxycodone Hydrochloride and Naloxone Hydrochloride Dihydrate. Listopad 2010
- [40] CADTH; Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health. CDEC Final Recommendation Oxycodone Hydrochloride/Naloxone Hydrochloride Resubmission. Styczeń 2012
- [41] NICE; The National Institute for Health and Clinical Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10291> [stan na 23/7/2019]
- [42] SMC; Scottish Medicines Consortium. Oxycodone/naloxone 10mg/5mg and 20mg/10mg prolonged release tablets. Luty 2009
- [43] NCPE; National Centre for Pharmacoeconomics; Cost-effectiveness of oral oxycodone/naloxone prolonged release tablet (Targin®) for severe pain, which can be adequately managed only with opioid analgesics. Sierpień 2010
- [44] NCPE; National Centre for Pharmacoeconomics; <http://www.ncpe.ie/> (stan na 29/9/2019 r.).
- [45] HAS; Haute Autorité de Santé. A Vis Sur Les Médicaments. Targinact. Grudzień 2011.
- [46] Sekowska A, Zastosowanie preparatu oksykodonu z naloksonem u chorych z chorobą nowotworową - opis dwóch przypadków, *Anestezjologia i Ratownictwo* 2015; 9:309-314
- [47] Kurzawa R, Słomian R, Klusek A. Zastosowanie połączenia oksykodonu z naloksonem u pacjentów z bólem w przebiegu choroby nowotworowej i współistniejącymi zaburzeniami jelit wywołanymi opioidami - opisy przypadków. *Medycyna Paliatywna* 2015; 7(2): 145-148

- [48] Brząkała J, Leppert W. Postępy w leczeniu zaparcia stolca wywołanego opioidami. Medycyna po dyplomie 2016.
- [49] National Institute For Health And Care Excellence, Naloxegol for treating opioid-induced constipation. Single technology appraisal 2014
- [50] Pietrzyński Ł, Rajchel M, Pietrzyńska T. Zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem w dużych dawkach w leczeniu bólu u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową cierpiących z powodu dysfunkcji jelit (OBD) - opis przypadków. Medycyna Paliatywna 2017; 9(3): 171-175
- [51] NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, Naldemedine for opioid-induced constipation in adults 2016. NIHR HSRIC ID: 5267
- [52] Cisko M, Skórzewska M, Kwietniewski Ł i wsp. Zastosowanie leczenia skojarzonego oksykodon/nalokson u pacjenta z bólem nowotworowym - opis przypadku. Anestezjologia i Ratownictwo 2017, 11:385:389
- [53] Olesen A, Drewes A. Validated Tools for Evaluating Opioid-Induced Bowel Dysfunction. Adv Ther (2011) 28(4): 279-294
- [54] Goraj E. Targin - skuteczność i bezpieczeństwo leczenia po konwersji z wcześniej stosowanego opioidu z bólem nowotworowym. Raport z badania obserwacyjnego. Ból 2016, Nr 3, s. 11-18
- [55] Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Leczenie bólu u chorych z zaparciem stolca wywołanym opioidami - opis przypadku. Medycyna Paliatywna 2015: 7(3) 205-208
- [56] Woron J. Opioidowe leki przeciwbólowe. Chirurgia po dyplomie 2017
- [57] *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) kod EAN: 5909990741595, we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych*
- [58] Rekomendacja nr 40/2016 z dnia 13 lipca 2016 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Targin we wskazaniu silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych
- [59] Blackney K, Kamdar N, Liu C, Edwards D. Methylnaltrexone-Associated Bowel Perforation in Postoperative Opioid-Induced Constipation and Ogilvie Syndrome: A Case Report. A A Pract. 2019 Jan 15;12(2):44-46.
- [60] Analiza kliniczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2019 r.
- [61] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 lutego 2020 r. w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, Poz. 9
- [62] <https://www.poradnikzdrowie.pl/leki/relistor-dg-rq6M-JUQ6-HhR7.html>, dostęp 18/2/2020
- [63] Scottish Palliative Care Guidelines, Healthcare Improvement Scotland and the Scottish Partnership for Palliative Care, 2019; <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/> dostęp 18/2/2020
- [64] Guideline for Palliative Care for patients with incurable cancer, German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF, 2019
- [65] Management of Constipation in Adult Patients Receiving Palliative Care, Health Service Executive (HSE)/Royal College of Physicians of Ireland (RCPI) National Clinical Programme for Palliative Care, 2015;NCCN Guidelines Insights: Palliative Care, Version 2.2017

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaparć stolca wywołanych opioidami.....	23
Tabela 2. Oceniana interwencja w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji HTA (październik 2019 rok).	35

9. ANEKS

9.1. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO RIZMOIC® [5]

Nazwa Produktu Leczniczego

Rizmoic® (naldemedyna).

Postać farmaceutyczna

Rizmoic 200 µg, tabletki powlekane.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w zaparciach, antagoniści receptorów opioidowych działający obwodowo, kod ATC: A06AH05

Mechanizm działania:

Naldemedyna jest antagonistą wiązania opioidów do receptorów mu-, delta- i kappa-opioidowych. Naldemedyna jest działającym obwodowo antagonistą receptorów opioidowych mu w tkankach, takich jak żołądek i jelita, osłabiając w związku ze swoją aktywnością wpływ opioidów na zaparcia, ale nie wpływając na efekt wywierany przez opioidy w obrębie (OUN).

Naldemedyna jest pochodną naltreksonu, do której dodano łańcuch boczny, który zwiększa masę cząsteczkową i właściwości polarne powierzchni cząsteczki, zmniejszając w ten sposób jej zdolność do przekraczania bariery krew-mózg. Oczekuje się, że przenikanie naldemedyny do OUN będzie znikome przy podawaniu w zalecanej dawce. Ponadto, naldemedyna jest substratem glikoproteiny P, która jest transporterem wypływu, co może również zmniejszać penetrację naldemedyny do OUN. W związku z powyższym oczekuje się, że naldemedyna będzie zapobiegać zaparciom indukowanym przez opioidy bez hamowania działania przeciwbólowego związanego z wpływem na OUN.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rizmoic jest wskazany do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka naldemedyny to 200 mikrogramów (jedna tabletką) raz na dobę. Produkt leczniczy Rizmoic może być stosowany w skojarzeniu ze środkami przeczyszczającymi lub bez nich. Może on zostać przyjęty o dowolnej porze dnia, jednak zaleca się przyjmowanie go każdego dnia o tej samej porze. Nie jest konieczna zmiana schematu podawania leków przeciwbólowych przed rozpoczęciem

stosowania produktu leczniczego Rizmoic. Konieczne jest przerwanie przyjmowania produktu leczniczego Rizmoic, jeżeli przerwane zostanie podawanie opioidowych produktów leczniczych o działaniu przeciwbólowym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, ze względu na ograniczone doświadczenie z leczeniem pacjentów należących do tej grupy wiekowej.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy prowadzić obserwację kliniczną przy rozpoczynaniu leczenia naldemedyną u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ze względu na ograniczone doświadczenie z leczeniem pacjentów należących do tej grupy.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Opioidowe produkty lecznicze o działaniu przeciwbólowym

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów leczonych opioidowymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwbólowym w dobowej dawce przekraczającej dawkę równoważną 400 mg morfiny jest ograniczone. Brak doświadczenia w leczeniu pacjentów w kierunku zapań wywołanych stosowaniem częściowych agonistów receptora opioidowego mu (np. buprenofina).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności naldemedyny u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt leczniczy Rizmoic powinien być przyjmowany raz na dobę, w czasie posiłku lub między posiłkami.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z rozpozną lub podejrzaną niedrożnością lub perforacją przewodu pokarmowego lub pacjenci, u których występuje podwyższone ryzyko wystąpienia nawrotu niedrożności, ze względu na możliwość wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego

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 otrzymałesomeprazol i ondansetron z powodu nudności i chlorowoderek 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.

Postępowanie po przedawkowaniu

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.

Specjalne ostrzeżenia/ Działania niepożądane

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Rizmoic® oraz działania/zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie stosowania preparatu zostaną szczegółowo opisane w dokumencie Analiza kliniczna opracowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Shionogi B.V.

Kingsfordweg 151

1043GR Amsterdam Holandia

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

EU/1/18/1291/001

EU/1/18/1291/002

EU/1/18/1291/003

EU/1/18/1291/004

EU/1/18/1291/005

EU/1/18/1291/006

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

18 lutego 2019 r.

9.2. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI APD Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Naldemedyna (produkt leczniczy Rizmoic®) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	22.09.2019

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na 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 problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdziały od 2 do 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.

<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Dotyczy częściowo (rozdz. 2.5.)
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę</i>	Tak, rozdz. 9.1

<i>rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejestry?</i> 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.

<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Nie dotyczy