



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Rizmoic (naldemedyna)
we wskazaniu:

Leczenie zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.3.2020

Data ukończenia: 19.03.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bausch Health Poland (dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.)).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bausch Health Poland (dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.)) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Bausch Health Poland (dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.)).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A oraz Bausch Health Poland (dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.)).

Zakres wyłączenia jawności: dane L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A oraz Bausch Health Poland (dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.13 30 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., , poz. 419z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A oraz Bausch Health Poland (dawniej Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: „dane osobowe”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „osoba fizyczna”

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| AKL | analiza kliniczna |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| bd | brak danych |
| BFI | indeks czynności jelit (Bowel Function Index) |
| BPI-SF | krótki inwentarz bólu (Brief Pain Inventory-Short Form) |
| BSFS | Bristol Stool Form Scale |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CD | cena detaliczna |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CCA | analiza konsekwencji kosztów (cost consequences analysis) |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis) |
| COWS | kliniczna skala oceny odstawienia opioidów (Clinical Opiate Withdrawal Scale) |
| CRD | Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia (Center for Reviews and Dissemination) |
| CSBM | częstość pełnych swobodnych wypróżnień (Complete Spontaneous Bowel Movements) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CZN | cena zbytu netto |
| EAPC | European Association for Palliative Care |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| ECOG | skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| EORTC QLQ | kwestionariusz oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| EUnetHTA | European Network for Health Technology Assessment |
| EuroQol | kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL, EQ-5D |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |

| | |
|--|---|
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| LCI | dolna granica przedziału ufności (lower confidence interval) |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.) |
| LY | lata życia (life years) |
| mcg | mikrogram |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NAL | naldemedyna |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| OIC | Zaparcie wywołane opioidami (Opioid induced constipation) |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| OXN | Połączenia oksykodon z naloksonem |
| PAC-QOL | kwestionariusz oceny jakości życia związanej z występowaniem zaparcí (Patient Assessment of Constipation Quality of Life) |
| PAC-SYM | kwestionariusz oceny ciężkości zaparcí (Patient Assessment of Constipation Symptoms) |
| PAMORA | Peripherally acting mu-opioid receptor antagonist |
| pCODR | pan-Canadian Oncology Drug Review |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PTMP | Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | 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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RB | korzyść względna (relative benefit) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |

| | |
|-------------------------------|--|
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SBM | częstość swobodnych wypróżnień (Spontaneous Bowel Movements) |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SOWS | subiektywna skala oceny odstawienia opioidów (Subjective Opiate Withdrawal Scale) |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCI | górna granica przedziału ufności (upper confidence interval) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UMC | Upssala Monitoring Centre |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) |
| VAS | Wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Informacje o wniosku | 8 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 9 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 9 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 9 |
| 3. Problem decyzyjny | 10 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 10 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 10 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 11 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 11 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 11 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 11 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 12 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 14 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 15 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 15 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 18 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 18 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 19 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 20 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 20 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 20 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 20 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 21 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 22 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 25 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 26 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 27 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 27 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 27 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 29 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 33 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 33 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 36 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 36 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 38 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 38 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 38 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 39 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 41 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 41 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 42 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 42 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 46 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 47 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 48 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 49 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 49 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 50 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 52 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 52 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 52 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 52 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 54 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 55 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 56 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 57 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 61 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 61 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 63 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 64 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 65 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 66 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 67 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 70 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 73 |
| 14. | Źródła..... | 74 |
| 15. | Załączniki..... | 76 |
| 15.1. | Wykaz analiz wnioskodawcy..... | 76 |
| 15.2. | Wykaz refundowanych produktów leczniczych zawierających oksykodon z naloksonem | 77 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.01.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1916.2019

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rizmoic (naldemedyna), tabletki powlekane, 200 mikrogramów, 28 tabletek, tabletki w blistrach, kod EAN: 05060431940073
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny do limitu
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca

L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A.
CAP 50018, Tosco Romagnola,
Frazione Granatieri,
Scandicci (FI), Strada Statale 67
Włochy

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Rizmoic, tabletki powlekane, 200 mikrogramów, 28 tabletek, tabletki w blisterach, kod EAN: 05060431940073 |
| Kod ATC | A06AH05, Leki stosowane w zaparciach, antagoniści receptorów opioidowych działający obwodowo |
| Substancja czynna | naldemedyna |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi |
| Dawkowanie | Zalecana dawka naldemedyny to 200 m krogramów (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. |
| Droga podania | Doustnie |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Naldemedyna jest antagonistą wiązania opioidów do receptorów <i>mu</i> -, <i>delta</i> - i <i>kappa</i> -opiodowych. Naldemedyna jest działającym obwodowo antagonistą receptorów opioidowych <i>mu</i> 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 gl koproteiny P, która jest transporterem wyptywu, 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. |

Źródło: ChPL Rizmoic

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 18.02.2019 r., EMA (numer pozwolenia dla opakowania zawierające 28 tabletek: EU/1/18/1291/002 ¹) |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Produkt leczniczy Rizmoic jest wskazany do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. |
| Status leku sierocego | Nie dotyczy |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Produkt leczniczy Rizmoic został dopuszczony do obrotu bezwarunkowo, aczkolwiek oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta (▼), co oznacza, że produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu. |

Źródło: ChPL Rizmoic

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rizmoic nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

¹ Do obrotu dopuszczone są także opakowania leku zawierające 7, 10, 30, 84 i 100 tabletek (szczegółowe informacje znajdują się na stronie <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rizmoic#authorisation-details-section> (data dostępu: 12.02.2020 r.)).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|---|---|
| Proponowana cena zbytu netto | |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym |
| Poziom odpłatności | Bezpłatny do limitu |
| Grupa limitowa | Nowa grupa limitowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | Nie dotyczy |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

| | |
|--|---|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | Nie dotyczy |

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Rizmoic jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje leczenie zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Natomiast, zgodnie z ChPL naldemedyna może być zastosowana w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi.

Grupa limitowa

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej: antagoniści obwodowych opioidowych receptorów mi do stosowania podskórnego. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy, opartym na art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji, przyjęty w analizach komparator (OXN) jest refundowany w grupie 150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach, a włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej *mogłoby skutkować sytuacją, w której wnioskowana technologia będzie limitować refundację produktu złożonego naloksonu z oksykodonom*. Należy także wskazać, że obecnie w Polsce nie są refundowane leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową, ani inne leki należące do grupy antagonistów receptora opioidowego μ działających obwodowo (PAMORA). Zdaniem analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego jest uzasadnione.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym lek Rizmoic, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie dostępny w aptece na receptę bezpłatnie do wysokości limitu finansowania. Przyjęte założenie, jest zgodne z zapisem art. 14 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zaparcie wywołane opioidami (ZWO, ang. opioid-induced constipation, OIC) zostało zdefiniowane jako (1) zaparcie występujące po raz pierwszy lub nasilające się podczas wprowadzania, zmiany lub intensyfikowania leczenia opioidami, spełniające dwa z sześciu poniżej wymienionych warunków:

- a) zwiększony wysiłek (parcie) podczas >25% defekacji
- b) grudkowaty lub twardy stolec (BSFS 1–2) w >25% defekacji
- c) uczucie niepełnego wypróżnienia podczas >25% defekacji
- d) uczucie przeszkody w odbyciu lub odbytnicy podczas >25% defekacji
- e) konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia (ręczna ewakuacja stolca, unoszenie dna miednicy) podczas >25% defekacji
- f) <3 samoistne wypróżnienia tygodniowo

(2) Rzadko występują luźne stolce bez użycia leków przeczyszczających.

W przeciwieństwie do innych chorób czynnościowych jelit, w kryteriach rozpoznania ZWO nie uwzględnia się czasu trwania objawów.

Obecnie nie ma powszechnie przyjętej definicji zaparcia w opiece paliatywnej. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2014 r. zaparcie należy definiować jako zmniejszoną częstość wypróżnień (poniżej 3 wypróżnień w ciągu 7 dni) lub w oparciu o zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak trudności w oddawaniu stolca czy poczucie niepełnego wypróżnienia. Zaparcie stolca wywołane opioidami zostało zdefiniowane jako *zaparcie, którego przyczyną jest stosowanie opioidów*.

Źródło: Kryteria Rzymskie IV 2016, Dzierżanowski 2019, PTMP 2014, AWA Relistor (OT.4330.14.2019)

Etiologia i patogeneza

Zaparcie wywołane opioidami jest zaburzeniem wynikającym z działania ośrodkowego i obwodowego opioidów. Pobudzenie receptorów w rdzeniu kręgowym przyczynia się do spowolnienia pasażu jelitowego oraz zmniejszenia czynności wydzielniczej. Mechanizmem głównie odpowiadającym za ZWO jest działanie obwodowe opioidowych leków przeciwbólowych. W wyniku aktywacji receptorów (μ , κ i δ), sprzężonych z białkiem G, występujących w przewodzie pokarmowym następuje:

- zahamowanie kinetyki żołądka,
- zmniejszenie skurczów propulsywnych i nasilenie skurczów niepropulsywnych jelita cienkiego i grubego,
- zwiększenie napięcia wszystkich zwieraczy,
- zmniejszenie wydzielania soków trawiennych (śliny, żołądkowego, trzustkowego, żółci, jelitowego),
- nasilenia wchłaniania wody ze światła jelita.

Zaparcie wywołane opioidami jest najczęstszym zaburzeniem jelitowym wywołanym przez analgetyki opioidowe, które nasila się wraz z długością ich stosowania, zmiana dawki leku nie wpływa na występujące objawy. ZWO wydaje się być bardziej powszechne u chorych z bólem nowotworowym w porównaniu do pacjentów z chronicznym bólem nienowotworowym, może być zależne od czynników genetycznych oraz rodzaju zastosowanego opioidu.

Źródło: Dzierżanowski 2019, MASCC 2019, AWA Relistor (OT.4330.14.2019)

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie zaparcia określa się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań pomocniczych. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej badania podmiotowe powinny uwzględniać:

- częstość wypróżnień,
- konsystencję i zabarwienie stolca,
- objawy towarzyszące, np. dyskomfort w jamie brzusznej, skurcze i bóle brzucha,
- 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.

Badanie przedmiotowe powinno 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.

W polskich wytycznych wyszczególniono także najczęściej wykonywane badania dodatkowe, takie jak:

- badania laboratoryjne, np. morfologię krwi, jonogram, stężenie wapnia w osoczu,
- badanie obrazowe jamy brzusznej i miednicy małej oraz badania endoskopowe,
- badania endoskopowe przewodu pokarmowego.

Rutynowe wykonywanie badań dodatkowych nie jest zalecane. U pacjentów objętych opieką paliatywną nie przeprowadza się testów czynnościowych.

Źródło: Kryteria Rzymskie IV 2016, Dzierżanowski 2019, PTMP 2014, AWA Relistor (OT.4330.14.2019)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Konsekwencją spowolnienia pasażu, zwiększenia napięcia zwieraczy i odwodnienia mas kałowych, jest tworzenie oraz zaleganie w jelitach twardych kamieni kałowych, które mogą prowadzić do niedrożności przewodu pokarmowego. Niewielka wrażliwość jelit na rozciąganie obniża efektywność standardowego leczenia środkami przeczyszczającymi. Brak odpowiedzi na leczenie prowadzi do powikłań, takich jak zaleganie kału w odbytnicy lub okrężnicy, nietrzymanie stolca, niedrożność przewodu pokarmowego, wypadanie odbytnicy, guzki krwawnicze, zakażenie dróg moczowych i zatrzymanie moczu. Pacjent może też doświadczyć problemów ze strony górnego odcinka pokarmowego, bólów głowy, ogólnego złego samopoczucia jak i splątania/delirium. Ze względu na to, że ZWO powoduje znaczne obniżenie jakości życia pacjentów, może prowadzić do zmniejszenia dawki lub zaprzestania terapii analgetykami opioidowymi, w efekcie leczenie przeciwbólne jest nieskuteczne.

Źródło: Dzierżanowski 2019, MASCC 2019, PTMP 2014, AWA Relistor (OT.4330.14.2019)

Epidemiologia

Zaparcie czynnościowe dotyka około 15% populacji ogólnej, dotyczy znacznego odsetka (32-87%) pacjentów w stadium zaawansowanym nowotworu. Wskaźnik chorobowości zaparcia wywołanego opioidami, u pacjentów z bólem nowotworowym, wynosi 5-97%, natomiast, u pacjentów przyjmujących analgetyki opioidowe w leczeniu bólu nienowotworowego odsetek pacjentów z ZWO wynosi 41-57%. Duże różnice we wskaźnikach chorobowości ZWO wynikają z różnic pomiędzy badanymi populacjami oraz metodami rozpoznania tego zaburzenia. W opiece paliatywnej, zaparcie jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń u osób starszych, wskaźnik chorobowości wynosi od 51% do 55%. W badaniach przeprowadzonych w polskiej populacji chorych objętych opieką paliatywną zaparcie stolca rozpoznano u 65% wszystkich chorych, u 75,8% pacjentów stosujących silne opioidy i u 49,4% chorych bez opioidu lub stosujących słabe analgetyki opioidowe.

Źródło: Dzierżanowski 2019, ESMO 2018, Farmer 2018, AWA Relistor (OT.4330.14.2019)

Aktualne postępowanie medyczne

Ze względu na duże ryzyko wystąpienia zaparcia wśród pacjentów objętych opieką paliatywną i stosujących opioidowe leki przeciwbólne, należy wprowadzić działania profilaktyczne, m.in.: zalecenia dietetyczne oraz zwiększenie aktywności fizycznej, uwzględniając stan kliniczny chorych. Zalecane jest także profilaktyczne podawanie leków przeczyszczających. Leczenie przyczyn odwracalnych zaparcia opiera się na odstawieniu lub zmniejszeniu dawek leków powodujących ZWO, zastosowaniu leków prokinetycznych, należy również rozważyć rotację opioidów. U pacjentów z ZWO rekomendowane są terapie celowane, połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych (terapia oksykodonem z naloksonem, 2:1) oraz antagoniści receptorów opioidowych o działaniu obwodowym (PAMORA). Leczenie objawowe opiera się na stosowaniu środków przeczyszczających,

natomiast, w przypadku gdy u pacjentów wyczerpano wszystkie możliwości terapeutyczne należy wprowadzić postępowanie inwazyjne, wlewy doodbytnicze i ręczne wydobywanie stolca.

Źródło: PTMP 2014, AWA Relistor (OT.4330.14.2019)

Szczegółowe informacje dotyczące aktualnego postępowania medycznego, we wnioskowanym wskazaniu, przedstawione zostały w rozdz. 3.4.1 AWA.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016, 2017 i 2018 odnotowano odpowiednio 987 749, 1 016 548 i 1 045 736 pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C00-C97 (nowotwory), z czego u kolejno 312 056, 312 721 i 200 453¹ pacjentów zrefundowano co najmniej jeden lek opioidowy. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

| Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej | | | | |
|---|---|-----------|-----------|------------|
| NFZ | Liczba pacjentów | 2016 | 2017 | 2018 |
| | Liczba pacjentów, u których zrefundowano co najmniej jeden lek opioidowy | 1 902 569 | 1 948 381 | 1 215 327* |
| | Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C00-C97 | 987 749 | 1 016 548 | 1 045 736 |
| | Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C00-C97, u których zrefundowano co najmniej jeden lek opioidowy | 312 056 | 312 721 | 200 453* |

* Dane za okres od stycznia do sierpnia 2018 roku.

W kontekście danych NFZ można stwierdzić, że liczba pacjentów stosujących opioidy w przebiegu bólu nowotworowego skalkulowana przez wnioskodawcę w AWB jest do nich zbliżona. Wielkość populacji docelowej zależy natomiast od odsetka pacjentów z OIC, odsetka pacjentów z OIC stosujących środki przeczyszczające oraz odsetka pacjentów z OIC stosujących środki przeczyszczające wymagających dodatkowo stosowania leku z grupy PAMORA lub naloksonu. (rozdz. 6.2.).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

| Parametr | Dr hab. n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej |
|---|---|
| Leczenie zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi | |
| Obecna liczba chorych w Polsce | Pacjenci ambulatoryjni ok. 20 tys. |
| Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Pacjenci ambulatoryjni ok. 10 tys. |
| Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | ok. 15-20% |

Z przedstawionej opinii eksperta klinicznego wynika, że docelowa populacja pacjentów, może wynieść ok. 20 tys. pacjentów rocznie, z czego u ok. 3 tys. – 4 tys. osób stosowana byłaby oceniana technologia (szacunki własne na podstawie opinii eksperta). Oszacowania eksperta są [redacted] do założeń wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji, stosującej produkt leczniczy Rizmoic w kolejnych latach refundacji w analizie wpływu na budżet ([redacted], rozdz. 6.2)

¹ Dane za okres styczeń-sierpień 2018 r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich i ogólnoeuropejskich towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej (PTMP), <http://www.medycynapaliatywna.org/>
 - European Association for Palliative Care (EAPC), <https://www.eapcnet.eu/>
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.03.2020 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono siedem wytycznych dotyczących leczenia zapańc poopioidowych: polskie PTMP 2014, europejskie ESMO 2018, niemieckie AWMF 2019, irlandzkie HSE-RCPI 2015, szkockie SPCG 2019, amerykańskie NCCN 1.2020 i AGA 2019. W leczeniu zapańc opioidowych, u chorych u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca, wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym. Spośród europejskich wytycznych naldemedyna jest wymieniona tylko w wytycznych AWMF 2019, co może być związane z tym, że została zarejestrowana przez EMA stosunkowo niedawno, tj. w marcu 2019 r. W przypadku amerykańskich wytycznych naldemedyna jest rekomendowana przez wytyczne AGA 2019, natomiast w wytycznych NCCN 1.2020 nie odniesiono się do niej (w USA naldemedyna została zarejestrowana przez FDA w marcu 2017 r.). We wszystkich siedmiu wytycznych wymieniany jest metylonaltrekson, a w pięciu wymieniany jest niedostępny w Polsce naloksegol (ESMO 2018, AWMF 2019, SPCG 2019, NCCN 1.2020, AGA 2019). Ponadto według wytycznych częstotliwość występowania zapańc może być zmniejszona przez zastosowanie preparatu będącego połączeniem agonisty i antagonisty receptorów opioidowych, tj. preparatu złożonego oksykodon/nalokson (PTMP 2014, ESMO 2018, AWMF 2019, HSE-RCPI 2015, AGA 2019).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zapańc poopioidowych

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>PTMP 2014 (Polska) Konflikt interesów: Brak informacji</p> | <p><u>Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej</u></p> <p><u>Terapie celowane stosowane u chorych z zaparciem stolca wywołanym opioidami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych <p>Zmniejszenie częstości i nasilenia zapańca stolca i poopioidowych zaburzeń jelitowych (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 (A – 60%, B – 40%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagoniści receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym <p>Metylonaltrekson jest stosowany w leczeniu zapańca stolca wywołanego opioidami (ZSWO) w zaawansowanej fazie choroby u pacjentów objętych opieką paliatywną, gdy odpowiedź na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest niewystarczająca. Preparat podawany jest drogą podskórną, wypróżnienie następuje u</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| | <p>50–60% chorych. Metylonaltrekson może powodować bóle brzucha, wzdęcia, nudności, zawroty głowy i biegunkę, natomiast nie pogarsza analgezji i nie wywołuje objawów odstawienia opioidów.</p> <p>Stosowanie metylonaltreksonu jest przeciwwskazane u chorych z objawami niedrożności jelit, ostrymi schorzeniami jamy brzusznej, biegunką i alergią na lek. Opisano przypadki chorych, u których po podaniu metylonaltreksonu wystąpiła perforacja przewodu pokarmowego, u części pacjentów ze skutkiem śmiertelnym. Metylonaltrekson wykazuje skuteczność u części chorych z ZSWO, jednakże ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku zalecane mogą być inne dostępne metody postępowania (A – 20%, B – 20%, C – 20%, D – 40%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie u chorych z zaparciem stolca wywołanym opioidami przedstawiono schematycznie w formie trójstopniowej drabiny: <div data-bbox="399 560 1356 851" style="text-align: center;"> </div> <p>Zamiana (rotacja) opioidów może być rozważana na wszystkich stopniach drabiny. Oksykodon/nalokson może być rozważany na I i II stopniu drabiny.</p> <p>* Wymagane zapewnienie analgezji i sedacji podczas wykonania zabiegu.</p> <p>W opracowaniu uwzględniono doświadczenia własne autorów i dostępność poszczególnych leków w Polsce. Rekomendacje przedstawiono w formie 14 zaleceń postępowania, w odniesieniu do których każdy z autorów wyraził własny pogląd wg pięciostopniowej skali: A – akceptacja w całości, B – akceptacja z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptacja z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem, E – całkowite odrzucenie. Wyniki procentowego poparcia dla każdego z powyższych stwierdzeń przedstawiono przy każdym zaleceniu.</p> |
| <p>ESMO 2018 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w zaparciach u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami</u></p> <p>Wytyczne postępowania w zaparciach wywołanych opioidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wszyscy pacjenci otrzymujący opioidowe leki przeciwbólowe powinni równocześnie stosować środki przeczyszczające, chyba że jest to przeciwwskazane ze względu na obecność biegunki [V, B]. - Preferowane są środki osmotyczne lub pobudzające [V, B]. - W przypadku niezyskania wystarczającej odpowiedzi, korzyści może przynieść zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym, takich jak metylonaltrekson lub naloksegoł* [II, B]. - W otwartych badaniach II i III fazy wykazano, że preparaty złożone zawierające opioid w skojarzeniu z naloksonem zmniejszają ryzyko wystąpienia zaparć wywołanych opioidami [II, B]. <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędów) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych;</p> <p>II – dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych;</p> <p>III – dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych;</p> <p>IV – dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych;</p> <p>V – dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie;</p> <p>B – silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie;</p> <p>C – niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie;</p> <p>D – dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania;</p> <p>E – silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>AWMF 2019 (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące opieki paliatywnej u pacjentów z nieuleczalnymi nowotworami</u></p> <p>W przypadku zapań opioidowych, gdy odpowiedź na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest niewystarczająca, można rozważyć podawanie antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym (PAMORA), takich jak: metylonaltrekson, naldemedyna, naloksegol* lub połączenie oksykodonu z antagonistą opioidów naloksonem (zastosowanie off-label). (siła rekomendacji: A, poziom dowodów naukowych: 1+)</p> <p>Siła rekomendacji: A – silna rekomendacja.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1+ – prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu.</p> |
| <p>HSE-RCPI 2015 (Irlandia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące postępowania z zaparciami u dorosłych pacjentów leczonych paliatywnie</u></p> <p>U pacjentów z zaparciami opioidowymi, u których leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest nieskuteczne, należy rozważyć zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych pod opieką specjalistów (siła rekomendacji: D).</p> <p>W algorytmie postępowania w przypadku zapań u pacjentów leczonych paliatywnie wskazano, że w przypadku zapań opioidowych, gdy odpowiedź na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest niewystarczająca można rozważyć metylonaltrekson (1b) lub preparat złożony oksykodon/nalokson (1b) lub zmianę leczenia przeciwbólowego na opioid, który w mniejszym stopniu powoduje zaparcia, np. fentanyl lub metadon.</p> <p>Siła rekomendacji: D – badania z poziomu 5 lub badania z jakiegokolwiek poziomu o niespójnych lub niejednoznacznych wynikach</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1b – przynajmniej jedno badanie RCT</p> |
| <p>SPCG 2019 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące opieki paliatywnej</u></p> <p>Zaparcia wywołane opioidami</p> <p>Skuteczność wykazują antagoniści receptorów opioidowych o działaniu obwodowym przy jednoczesnym zachowaniu centralnego efektu przeciwbólowego. Metylonaltrekson lub naloksegol* powinny być stosowane wyłącznie do leczenia zapań wywołanych opioidami, pod nadzorem specjalistów. Przeciwwskazane są w niedrożności przewodu pokarmowego lub u pacjentów z ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p> |
| <p>NCCN 1.2020 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów (https://www.nccn.org/disclosures/guidelinespanelisting.aspx)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące opieki paliatywnej w onkologii</u></p> <p>W przypadku zapań wywołanych opioidami należy rozważyć zastosowanie metylonaltreksonu, dawka 8 lub 12 mg podskórnie, nie częściej niż raz dziennie, linaklotydu** w dawce 72-145 mcg/dl doustnie lub naloksegol* w dawce 12,5-25 mg/d doustnie.</p> <p>Wszystkie zalecenia kategorii 2A.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</p> <p>2A – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p>2B – konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> |
| <p>AGA 2019 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zapań opioidowych</u></p> <p>U pacjentów z zaparciami opioidowymi, u których leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest nieskuteczne zaleca się zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych (PAMORA): naldemedynę (silna rekomendacja, jakość dowodów: wysoka); naloksegol (silna rekomendacja, jakość dowodów: umiarkowana); metylonaltrekson (rekomendacja warunkowa, jakość dowodów: słaba).</p> <p>W wytycznych wspomniano, że zastosowanie preparatu złożonego agonista/antagonista receptora opioidowego (np. oksykodon/nalokson) również może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zapań.</p> <p>Siła rekomendacji: silna – większość pacjentów powinno otrzymać zalecaną terapię; warunkowa – w zależności od pacjenta właściwe są różne opcje terapeutyczne.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: klasyfikacja dowodów naukowych wg metodologii GRADE.</p> |

* naloksegol – niedostępny w Polsce. Lek zarejestrowany przez EMA 7.12.2014 r. (Moventig) w leczeniu zapań wywołanych stosowaniem opioidów u pacjentów dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na środki przeczyszczające. Posiada także rejestrację FDA (Movantik) w leczeniu zapań wywołanych stosowaniem opioidów u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, włączając pacjentów z przewlekłym bólem związanym z wcześniejszym nowotworem lub jego leczeniem, którzy nie wymagają częstego, np. cotygodniowego, zwiększania dawki.

** linaklotyd – lek zarejestrowany przez EMA (Constella) do stosowania w objawowym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego zespołu jelita drażliwego z towarzyszącymi zaparciami (ang. Irritable bowel syndrome with constipation – IBS-C) u dorosłych, natomiast w USA linaklotyd (produkt leczniczy Linzess), posiada dodatkowo rejestrację FDA w przewlekłych zaparciach idiopatycznych.

AGA - American Gastroenterological Association; AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (The Association of the Scientific Medical Societies in Germany); ESMO – European Society for Medical Oncology; HSE-RCPI – Health Service Executive (HSE)/Royal College of Physicians of Ireland (RCPI) National Clinical Programme for Palliative Care, known as the Guideline Development Group (GDG); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; POZJ – opioidowe zaburzenia jelitowe; PTMP – Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej; SPCG – Scottish Palliative Care Guidelines; ZSWO – zaparcie stolca wywołane opioidami

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię 1 eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | Dr hab. n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej |
|---|---|
| Aktualnie stosowane technologie medyczne | - Brak aktywnego leczenia - Preparat złożony oksykodon/naloxon - Inny obwodowo działający antagonistą receptora opioidowego μ : naloksegol lub metylnaltrekson |
| Technologia najtańsza | Brak aktywnego leczenia |
| Technologia najskuteczniejsza | – |
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | Tradycyjne leczenie przeczyszczające ma ograniczoną skuteczność oraz ograniczoną możliwość zastosowania u części pacjentów objętych opieką paliatywną. Doustne połączenie oksykodonu z naloksonem jest dobrą opcją leczenia bólu u pacjentów z zaparciami, tylko i wyłącznie, jeżeli kwalifikują się do leczenia oksykodonem doustnym. Technologia ta ma ograniczone możliwości stosowania u pacjentów, u których są wskazania do terapii innymi lekami opioidowymi lub podawanymi drogami innymi niż doustna. |
| Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu | Objąć refundacją Rizmoic (naldemedyna). Jest on niezbędny dla pacjentów, którzy nie mogą skorzystać z doustnych połączeń oksykodon + nalokson. |
| Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii | Brak. |
| Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii | Brak. W składzie leku jest antagonistą receptorów opioidowych, <u>nie ma tu leku opioidowego</u> . |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii | Korzyści pacjentów wydają się porównywalne, dotyczą pacjentów leczonych z powodu bólu silnymi opioidami innymi niż oksykodon. |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii | Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować leków drogą doustną (wymiotujący, z zaburzeniami połykania, z niedrożnością w obrębie przewodu pokarmowego). Pacjenci, dla których optymalną terapią jest leczenie doustne połączeniem oksykodonu z naloksonem. |
| Inne uwagi | Lek powinien być dostępny i refundowany. Zaparcie poopiodowe to istotny problem kliniczny, dostępne opcje leczenia są nieskuteczne lub możliwe do zastosowania tylko dla części pacjentów. Objęcie refundacją zwiększy dostęp do leku, a jego zastosowanie u pacjentów z zaparciami poopiodowymi obniży częstość hospitalizacji w celu interwencyjnego leczenia uporczywego zaparcia stolca. |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Poz. 11), we wskazaniu: leczenie zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi, obecnie żadne produkty lecznicze nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Preparaty złożone zawierające oksykodon z naloksonem, wybrane w niniejszej AWA jako komparatory dla leku Rizmoic, finansowane są we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe (grupa limitowa 150.4, Opioidowe leki przeciwbólne – oksykodon w połączeniach). Szczegółowe dane dotyczące finansowania interwencji opcjonalnych zostały przedstawione w tabeli w załączniku 15.2.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Rizmoic we wnioskowanym wskazaniu wskazał preparaty złożone zawierające oksykodon w połączeniu z naloksonem oraz placebo.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--|---|--|
| <p>Oksykodon+nalokson (OXN)</p> | <p><i>Nalokson w formie leku złożonego z silnym opioidem (oksykodonem) był w wytycznych klinicznych wielokrotnie wskazywany jako terapia zalecana w leczeniu zapań wywołanych opioidami. Oksykodon wykazuje efekt przeciwbólowy, a nalokson zapobiega rozwojowi zapań 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. Jednakże, z uwagi na możliwość przekraczania bariery krew-mózg możliwy jest niekorzystny wpływ naloksonu na efekt przeciwbólowy wywołany działaniem oksykodonu, co ogranicza możliwości jego stosowania u pacjentów wymagających większych dawek opioidu.</i></p> <p><i>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 poopioidowe i wydawane bezpłatnie do wysokości limitu (grupa limitowa 150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach). 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.</i></p> <p><i>Dla części populacji brak jest więc skutecznej farmakoterapii możliwej do zastosowania w leczeniu zapań 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 zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.</i></p> | <p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy.</p> |
| <p>Placebo (PLC)</p> | <p><i>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.</i></p> <p><i>Uwzględnienie placebo jako komparatora wynika z braku odpowiedniej farmakoterapii zapań indukowanych opioidami dla części pacjentów z rozważanej populacji docelowej.</i></p> <p><i>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.).</i></p> | <p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy.</p> |

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Rizmoic (naldemedyna 200 µg, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszcząjącymi.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|-----------------------------------|--------------------|
| Populacja | Dorośli pacjenci z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami, którzy byli uprzednio leczeni środkami przeciwszcząjącymi. | Niezgodna z kryteriami włączenia. | - |
| Interwencja | Podawanie naldemedyny z równoczesnym stosowaniem opioidu przeciwbólowego. | Niezgodna z kryteriami włączenia. | - |
| Komparatory | Nalokson w skojarzeniu z opioidowym lekiem przeciwbólowym – oksykodonem, a także placebo wraz ze standardowym postępowaniem (brak podawania antagonisty receptora opioidowego). | Niezgodne z założonymi. | - |
| Punkty końcowe | Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa. | Niezgodne z założonymi. | - |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> Badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne); Badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów. | Niezgodne z założonymi. | - |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> Badania w języku angielskim oraz polskim; Wyłącznie badania z udziałem ludzi. | - | - |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano m.in. bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia), rejestr badań klinicznych National Institutes of Health and Clinical Excellence, EU Clinical Trial Register, Trip Database, strony internetowe EMA,

UMC (Upssala Monitoring Centre), FDA (Food and Drug Administration) oraz URPL. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż wyszukiwanie w podstawowych bazach informacji medycznej przeprowadzono 10.11.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące bezpośrednio jednostki chorobowej – constipation oraz interwencji – naldemedine, Rizmoic) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (naldemedine, Rizmoic) oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (opioid induced constipation). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.02.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją porównującą naldemedynę z placebo: badanie fazy III COMPOSE-4 (Katakami 2017, Katakami 2018) i badanie fazy IIb (Katakami 2017b). Wnioskodawca przedstawił również wyniki i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych: 3 przeglądy systematycznych z metaanalizą lub metaanalizą sieciową dotyczących zastosowania naldemedyny (Song 2019, Esmadi 2019, Beale 2019), 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą lub metaanalizą sieciową dotyczących zastosowania antagonistów receptora opioidowego (Candy 2018, Garcia 2018, Sridharan 2018, Luthra 2018, Nishie 2019, Nee 2018, Saleem 2017), 1 przeglądu systematycznego bez metaanalizy dotyczącego zastosowania naldemedyny (Blair 2019) oraz 2 analiz zbiorczych zawierających wyniki porównania naldemedyny względem placebo (Osaka 2019, Satomi 2018). Dodatkowo uwzględniono nieopublikowany (udostępniony przez podmiot odpowiedzialny) przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową i porównaniami pośrednimi dotyczący oceny efektów stosowania naldemedyny (Costello 2018). W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki z badań o niższej wiarygodności (Shimizu 2019, Takagi 2018, Sato 2019). Badania Shimizu 2019 oraz Takagi 2018 były dostępne tylko w postaci abstraktów, w związku z czym postanowiono wykluczyć je z niniejszego opracowania, natomiast wyniki z badania Sato 2019 przedstawiono w rozdz. 4.2.1.1 oraz 4.2.1.2 AWA. Wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki z badania COMPOSE-5 (przedłużona faza badania COMPOSE-4) odnoszące się do profilu bezpieczeństwa naldemedyny.

Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z głównym komparatorem, tj. naloksonem w połączeniu z oksykodonem. W związku z powyższym wnioskodawca przeprowadził ponowne wyszukiwanie w bazach medycznych w celu odnalezienia badań, które mogłyby posłużyć do porównania pośredniego wnioskowanej technologii lekowej z komparatorem. Odnaleziono 4 pierwotne badania z randomizacją, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii oksykodon + nalokson (w postaci preparatu złożonego lub terapii skojarzonej): Ahmedzai 2012, Lee 2017, Dupoirion 2017 oraz Sykes 1996. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę, w związku z dużą heterogenicznością odnalezionych badań oraz odmiennym raportowaniem ocenianych punktów końcowych, możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego wyłącznie z jednym badaniem (Ahmedzai 2012) w zakresie wybranych punktów końcowych odnoszących się wyłącznie do profilu bezpieczeństwa. W badaniu Dupoirion 2017 dane/wyniki nie były opisane w szczegółowy sposób, a okres leczenia był o 3 tygodnie dłuższy niż w badaniach dotyczących zastosowania naldemedyny. Z kolei badanie Lee 2017 było badaniem RCT bez zaślepienia oraz bez podawania placebo w grupie kontrolnej. Również populacja pacjentów nie była odpowiednia, gdyż w badaniu uczestniczyli chorzy zarówno z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym. W przypadku badania Sykes 1997 nie podano informacji dotyczącej dawki naldemedyny. Dodatkowo analizowano odmiennie punkty końcowe, których nie dało się zestawić z badaniami głównymi włączonymi do AKL (COMPOSE-4 i Katakami 2017b). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia zasadnym wydaje się wykluczenie badań Dupoirion 2017, Lee 2017 oraz Sykes 1997 z grupy badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego.

W ramach niniejszej AKL postanowiono przedstawić badania pierwotne analizujące skuteczność i bezpieczeństwo naldemedyny w porównaniu do placebo oraz porównanie pośrednie naldemedyny z naloksonem (badanie COMPOSE-4 oraz Katakami 2017b vs Ahmedzai 2012) w zakresie profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo przedstawiono wyniki z odnalezionych przez wnioskodawcę opracowań wtórnych, aczkolwiek w związku z ich dużą liczebnością, ograniczono się wyłącznie do kilku opracowań (szczegóły w rozdz. 4.2.2.1). Włączono także wyniki z badań o niższej wiarygodności: badanie Sato 2019 (rozdz. 4.2.1.1 oraz 4.2.1.2) oraz badanie COMPOSE-5 (przedłużona faza badania COMPOSE-4) (rozdz. 4.2.1.2. AWA).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|
| NAL vs PLC | | | |
| <p>COMPOSE-4 (Katakami 2017, Katakami 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japan</p> | <ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe (70 ośrodków w Japonii); - dwuramienne; - randomizowane, fazy III; - podwójnie zaślepione; - hipoteza: <i>superiority</i>; - okres obserwacji: 2 tygodnie; - interwencja: <p>NAL (naldemedyna) 0,2 mg/dobę (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi);</p> <p>PLC (placebo) (wraz z opioidowymi lekami przeciwbólowymi).</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 20 lat, - stan sprawności ogólnej według ECOG ≤ 2, - rozpoznanie nowotworu, niemającego bezpośredniego wpływu na funkcjonowanie układu pokarmowego, - przyjmowanie stałych dobowych dawek opioidowych leków przeciwbólowych przez okres ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, - zaparcia indukowane stosowaniem opioidów – OIC (ang. opioid-induced constipation): ≤ 5 spontanicznych wypróżnień (tj. nie wywołanych przez środki przeczyszczające) w okresie 14 kolejnych dni przed randomizacją i co najmniej jeden z wymienionych poniżej objawów ze strony jelita grubego przy $\geq 25\%$ wszystkich wypróżnień, niezależnie od stosowania doraźnych środków przeczyszczających: uczucie napięcia podczas wypróżnienia, uczucie niepełnego wypróżnienia, wydalanie twardych stolców lub małych grudek. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak wypróżnień przez ≥ 7 kolejnych dni, - brak wcześniejszego stosowania środków przeczyszczających w leczeniu zaparć indukowanych opioidami, - chemioterapia, która upośledza funkcjonowanie przewodu pokarmowego, - rozpoczęcie nowego schematu chemioterapii w czasie ≤ 14 dni przed okresem wprowadzającym do badania, - zmiany ustalonego schematu chemioterapii w czasie trwania badania, - inne schorzenia/ zaburzenia wpływające na pasaż jelitowy. <p><u>Liczba pacjentów</u> NAL: 97 PLC: 96</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie: częstość swobodnych wypróżnień (ang. <i>spontaneous bowel movements</i>; SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień, względem stanu wyjściowego; - zmiana częstości pełnych swobodnych wypróżnień (ang. <i>complete spontaneous bowel movements</i>; CSBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego; - zmiana częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku na tydzień, względem stanu wyjściowego; - profil bezpieczeństwa; - zmiany nasilenia bólu oceniane w 11-punktowej skali numerycznej, - objawy zespołu odstawienia opioidów w skali COWS; - ocena jakości życia w skalach PAC-SYM oraz PAC-QOL |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|--|
| <p>Katakami 2017b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shionogi & Co</p> | <p>- wieloośrodkowe (102 ośrodki w Japonii i Korei); - 4-ramienne; - randomizowane, fazy IIb; - podwójnie zaślepienie; - hipoteza: <i>superiority</i>; - okres obserwacji: 4 tygodnie; - interwencja: NAL 0,1 mg/dobę NAL 0,2 mg/dobę NAL 0,4 mg/dobę PLC We wszystkich grupach badanych podawano jednocześnie opioidowe leki przeciwbólowe</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - przyjmowanie stałych dobowych dawek opioidowych leków przeciwbólowych przez okres ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, oraz spodziewana kontynuacja leczenia przez ≥ 4 kolejne tygodnie, - co najmniej 1 objaw wskazujący na zaparcie (uczucie napięcia podczas wypróżnienia, uczucie niepełnego wypróżnienia, twardy stolec) mimo regularnego stosowania środków przeczyszczających, - częstość swobodnych wypróżnień < 5 i co najmniej 1 z powyższych objawów w przypadku co najmniej 25% wypróżnień w okresie 14 dni przed rozpoczęciem badania, - stan sprawności ogólnej według ECOG ≤ 2. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoczęcie nowego schematu chemioterapii lub chemioterapia, która upośledza funkcjonowanie przewodu pokarmowego w czasie ≤ 14 dni przed włączeniem do badania, - radioterapia lub zabieg chirurgiczny w czasie 28 dni przed włączeniem do badania, - zaparcie wywołane innym czynnikiem niż stosowanie opioidów (mechaniczna niedrożność jelit), - inne schorzenia/ zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego lub miednicy wpływające na pasaż jelitowy. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>NAL 0,1 mg/dobę: 56 NAL 0,2 mg/dobę: 58 NAL 0,4 mg/dobę: 56 PLC: 56</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana częstości swobodnych wypróżnień (ang. <i>spontaneous bowel movements</i>; SBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie: częstość swobodnych wypróżnień (SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej; - zmiana częstości pełnych swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień, względem stanu wyjściowego; - zmiana częstości swobodnych wypróżnień bez wysiłku na tydzień, względem stanu wyjściowego; - ogólna poprawa odnośnie częstotliwości zaparć w ocenie pacjentów; - zmiana dawkowania opioidowych leków przeciwbólowych stosowanych regularnie lub doraźnie (ratunkowo) względem stanu początkowego; - zmiany nasilenia bólu oceniane w 11-punktowej skali numerycznej, - profil bezpieczeństwa; - objawy zespołu odstawienia opioidów oceniane za pomocą skali COWS. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|---|
| OXN VS OXY+PLC | | | |
| <p>Ahmedzai 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Mundipharma Research GmbH & Co. KG.</p> | <p>- wieloośrodkowe (64 ośrodki w Australii, Czechach, Francji, Niemczech, Węgrzech, Izraelu, Holandii, Wielkiej Brytanii i Polsce);</p> <p>- dwuramiennie;</p> <p>- randomizowane, II fazy;</p> <p>- podwójnie zaślepione i podwójnie zamaskowane;</p> <p>- hipoteza: <i>non-inferiority</i>;</p> <p>- okres obserwacji: 4 tygodnie;</p> <p>- interwencja:</p> <p>OXN (oksykodon o przedłużonym uwalnianiu +nalokson) w dawce do 120 mg/dzień + PLC</p> <p>OXY (oksykodon o przedłużonym uwalnianiu) w dawce do 120 mg/dzień + PLC</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek ≥ 18 lat;</p> <p>- rozpoznanie nowotworu i udokumentowany, przewlekły ból o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, wymagający całodobowego działania opioidowych leków przeciwbólowych (ekwiwalent oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu 20-80 mg/dobę na początku badania);</p> <p>- stabilny stan fizyczny i psychiczny umożliwiający udział w badaniu (w tym: stosowanie badanych preparatów, ocenę efektów leczenia, uzupełnianie kwestionariuszy, zgłaszanie się na wizyty kontrolne, stosowanie się do zaleceń lekarskich i wymogów protokołu badania).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- klinicznie niestabilna choroba lub istotne schorzenie kardiologiczne, nerek, wątroby lub psychiatryczne;</p> <p>- istotna klinicznie choroba lub nieprawidłowości anatomiczne przewodu pokarmowego;</p> <p>- cykliczna chemioterapia w czasie 2 tygodni przed okresem włączenia do badania;</p> <p>- planowana chemioterapia w czasie głównej fazy badania;</p> <p>- radioterapia mogąca wpływać na funkcjonowanie jelit lub odczuwanie bólu w randomizowanej fazie badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>OXN+PLC: 92 OXY+PLC: 92</p> | <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>- zmniejszenie objawów zaparcia ocenianych za pomocą BFI;</p> <p>- skuteczność w zakresie działania przeciwbólowego ocenianego w skali BPI-SF.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>- konieczność doraźnego (ratunkowego) zastosowania środków przeczyszczających;</p> <p>- konieczność doraźnego zastosowania opioidowego leku przeciwbólowego;</p> <p>- jakość życia oceniana za pomocą EuroQoL (EQ-5D) i/lub EORTC QLQ-C30;</p> <p>- zmiana nasilenia objawów zaparcia oceniana za pomocą PAC-SYM;</p> <p>- profil bezpieczeństwa;</p> <p>- objawy zespołu odstawienia opioidów oceniane za pomocą skali SOWS.</p> |

Skróty: BFI – indeks czynności jelit; BPI-SF – krótki inwentarz bólu; COWS – kliniczna skala oceny odstawienia opioidów; CSBM – częstość pełnych swobodnych wypróżnień; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ – kwestionariusz oceny jakości życia EORTC QLQ-C30; EuroQoL – kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL; NAL – naldemedyna; OIC – zaparcia indukowane stosowaniem opioidów; OXN – oksykodon + nalokson; PAC-QOL – kwestionariusz oceny jakości życia związanej z występowaniem zaparć; PAC-SYM – kwestionariusz oceny ciężkości zaparć; PLC – placebo; SBM – częstość swobodnych wypróżnień; SOWS – subiektywna skala oceny odstawienia opioidów

Skale i kwestionariusze wykorzystane w powyższych badaniach klinicznych:

- Kwestionariusz oceny ciężkości zaparć (ang. patient assessment of constipation symptoms; PAC-SYM) – składa się z trzech domen dotyczących objawów brzusznych, odbytniczych oraz związanych ze stolcem, w których pacjent odpowiada na pytania z użyciem pięciostopniowej skali: 0 – brak objawu, 1 – łagodny, 2 – umiarkowany, 3 – ciężki oraz 4 – bardzo ciężki. Wyższy wynik oznacza większy negatywny efekt.
- Kwestionariusz oceny jakości życia związanej z występowaniem zaparć (ang. patient assessment of constipation quality of life; PAC-QOL) – składa się z 4 domen dotyczących dyskomfortu fizycznego, 8 domen dotyczących dyskomfortu psychospołecznego, 5 domen dotyczących satysfakcji z leczenia oraz 11 domen dotyczących zmartwień i dyskomfortu, w których pacjent odpowiada na pytania z użyciem skali Likerta (od 0 do 4 pkt) – im wyższy wynik tym większy negatywny efekt.
- Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL (ang. euro-quality of life questionnaire; EQ-5D) – kwestionariusz ogólny składający się z 2 części. Część opisowa ocenia 5 kategorii (zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie) na trzech poziomach: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych

czynności/bardzo duże nasilenie. Część drugą stanowi wizualna skala analogowa (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.

- Kwestionariusz oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ) – kwestionariusz zawiera 5 skal oceniających stan funkcjonalny (funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, pamięć i koncentracja, funkcjonowanie społeczne), 3 skale oceniające objawy chorobowe (zmęczenie, nudności i wymioty, ból) oraz skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on 6 pojedynczych pytań oceniających objawy chorobowe: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby.
- Kliniczna skala oceny odstawienia opioidów (ang. clinical opioid withdrawal scale; COWS) – ocenia 11 objawów w skali od 0 do 4 (spoczynkowa częstość akcji serca, pocenie się, bóle kostno-stawowe, wyciek z nosa lub łzawienie, drżenie, ziewanie, lęk i drażliwość) lub od 0 do 5 (niepokój, wielkość źrenicy, dolegliwości z przewodu pokarmowego, gęsia skórka), gdzie wyniki w zakresie 5-12 wskazują na objawy łagodne, 13-24 – umiarkowane oraz 25-36 – znaczne.
- Subiektywna skala oceny odstawienia opioidów (ang. subjective opiate withdrawal scale; SOWS) – skala oceniająca 16 objawów w skali od 0 (brak objawów) do 4 (znaczne objawy), w której pacjenci subiektywnie oceniają swoje dolegliwości fizyczne.
- Indeks czynności jelit (ang. bowel function index, BFI) – ocena czynności jelit według pacjenta w skali numerycznej od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak trudności, natomiast 10 – skrajna trudność/ciężkość (trudność wypróżnienia, poczucie niepełnego wypróżnienia, ocena pacjenta ciężkości zaparcia).
- Krótki inwentarz bólu (ang. brief pain inventory; BPI-SF) – kwestionariusz oceniający jakość życia związaną z nasileniem bólu na podstawie samooceny chorego. W skali tej stosuje się, za wyjątkiem oceny % ulgi w bólu, numeryczną skalę 10 punktową, gdzie 0 oznacza brak wpływu bólu na określony czynnik, 10 – całkowity wpływ.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziałach 15.4, 15.5 oraz 15.6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej. Dla części ocenianych kategorii wnioskodawca przyznał dwie oceny – w przypadkach, gdzie podano informacje na temat ocenianego elementu, jednak były one niepełne lub niedoprecyzowane. Niejasne ryzyko błędu stwierdzano w przypadku braku danych w badaniu.

Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

| Oceniany element | NAL vs PLC | | OXN vs OXY+PLC |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| | COMPOSE-4 | Katakami 2017b | Ahmedzai 2012 |
| Metoda randomizacji | niskie | niskie/niejasne ryzyko | wysokie/niejasne ryzyko |
| Ukrycie kodu randomizacji | niskie | niejasne ryzyko | niejasne ryzyko |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | niskie | niskie | niskie |
| Zaślepienie oceny efektów | niskie/niejasne ryzyko | niejasne ryzyko | niskie/niejasne ryzyko |
| Niekompletne dane nt. efektów | niskie/niejasne ryzyko | niskie/niejasne ryzyko | niskie/niejasne ryzyko |
| Selektywne raportowanie | niejasne ryzyko | niejasne ryzyko | niejasne ryzyko |

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Ograniczenia badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej:
 - *Badania [1]-[5], [6]-[7] (tj. badanie fazy III COMPOSE-4: Katakami 2017, Harada 2016, Murata 2016, Katakami 2018, Ishiki 2018 oraz badanie fazy IIb: Katakami 2017 IIb, Boku 2015)*

- stanowiące podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej naldemedyny we wnioskowanej populacji przeprowadzone zostały w populacji pacjentów pochodzenia japońskiego i koreańskiego (brak zróżnicowania etnicznego pacjentów);
- W ww. badaniach uwzględniono pacjentów z określonymi rodzajami nowotworu tj. głównie rakiem płuca lub rakiem piersi;
 - Relatywnie krótki okres leczenia (wynoszący 2 tygodnie);
 - Brak danych w dostępnych publikacjach odnośnie rodzaju stosowanego opioidu,
 - Brak oceny częstości swobodnych wypróżnień w czasie 12 tygodni stosowania naldemedyny w otwartej fazie przedłużonej badania RCT;
 - Brak oceny jakości życia pacjentów w badaniu fazy IIb;
 - Relatywnie mała liczebność poszczególnych grup pacjentów w badaniu.
- Ograniczenia w badaniach o niższej wiarygodności włączonych do analizy klinicznej:
 - Brak pełnotekstowych publikacji dla jednoramiennych badań obserwacyjnych Shimizu 2019, Takagi 2018;
 - Punkty końcowe poddane ocenie w badaniu kohortowym Sato 2019 nie były w pełni adekwatne, ponieważ dotyczyły wpływu naldemedyny na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów wywołanych przez opioidowe leki przeciwbólowe;
 - Jednoośrodkowy charakter badania Sato 2019;
 - Ograniczenia w opracowaniach wtórnych włączonych do analizy klinicznej:
 - Brak pełnotekstowych publikacji dla opracowań wtórnych Beale 2019, Saleem 2017, Satomi 2018;
 - W przeglądach systematycznych z meta-analizą Song 2019, Esmadi 2019 i Beale 2019 dotyczących oceny efektów stosowania naldemedyny uwzględniono populację pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami wymagającymi stosowania opioidów;
 - Na 7 zidentyfikowanych i włączonych do niniejszej analizy przeglądów systematycznych z meta-analizą lub meta-analizą sieciową dotyczących zastosowania antagonistów receptora opioidowego, w tym naldemedyny, tylko 2 obejmowały wyłącznie populację pacjentów z chorobą nowotworową: Candy 2018, Garcia 2018, a 5 – populację pacjentów z nowotworem oraz innymi schorzeniami, ocenianą łącznie Sridharan 2018, Luthra 2018, Nishie 2019, Nee 2018, Saleem 2017.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniu Katakami 2017b tylko 14% pacjentów miało status w skali ECOG wynoszący 2, natomiast pozostali 0 (28% w grupie NAL i 33% w grupie PLC) oraz 1 (55% NAL i 49% PLC) a więc znaczna część badanych znajdowała się w lepszym stanie ogólnym.
- Badanie Sato 2019 było jednoośrodkowym badaniem retrospektywnym w związku z czym istnieje ryzyko zaistnienia błędów systematycznych (*bias*). Dodatkowo wpływ na wyniki mogło mieć zróżnicowanie badanych kohort pod względem stosowanych opioidów, chorobowości na nowotwory przewodu pokarmowego (w grupie stosującej naldemedynę – ok. 50%, natomiast w grupie niestosującej naldemedyny – ok. 20%) oraz pod względem stosowanych ekwiwalentów doustnej morfiny.
- Istnieje duża rozbieżność w liczebności populacji stosującej naldemedynę w badaniu Sato 2019 w porównaniu do populacji niestosującej naldemedyny (89 vs 614), co wynikało z tego, że 63% badanych stosowało leczenie przeczyszczające przed stosowaniem naldemedyny, w związku z czym niewiele chorych wymagało jednoczesnego zastosowania NAL w leczeniu zaparć popioidowych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne naldemedyny oraz naloksonu podawanych jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi;

- W wyniku wyszukiwania badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego zidentyfikowano tylko 1 badanie RCT fazy II spełniające kryteria włączenia, w którym oceniano efekty stosowania naloksonu w postaci preparatu złożonego z oksykodonom.
- Ograniczenia porównania pośredniego:
 - Różny okres leczenia w badaniach (2 tygodnie vs 4 tygodnie);
 - Różne punkty końcowe z zakresu oceny skuteczności leczenia, co uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego;
 - Różne rodzaje opioidowego leku przeciwbólowego stosowanego wraz z porównywanymi antagonistami receptora opioidowego oraz z placebo w ramach grupy kontrolnej; w badaniach COMPOSE-5 i Katakami 2017b średnią dobową dawkę (oksykodonu, morfiny lub fentanylu) zapisano jako równoważnik morfiny podawanej doustnie (p.o.), natomiast w badaniu Ahmedzai 2012 stosowano oksykodon.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

NALDEMEDYNA VS OKSYKODON+NALOKSON

Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z głównym komparatorem, tj. naloksonem w połączeniu z oksykodonom. Badanie Ahmedzai 2012, wskazane przez wnioskodawcę jako jedyne badanie nadające się do porównania pośredniego z naldemedyną, oceniało skuteczność oksykodonu z naloksonem na podstawie innych punktów końcowych niż w badaniach COMPOSE-4 i Katakami 2017b lub punktów końcowych odmiennie raportowanych, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności analizowanych interwencji.

Należy jednak wskazać, że w powyższym badaniu, dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było zmniejszenie objawów zaparcia ocenianych za pomocą BFI wykazano istotną statystycznie przewagę oksykodonu z naloksonem względem oksykodonu z placebo ($p < 0,01$). Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PAC-SYM była istotnie statystycznie lepsza w grupie stosującej oksykodon z naloksonem ($p = 0,014$). Dane pochodzące z odnalezionych opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.2.2.1) również potwierdzają skuteczność naloksonu w leczeniu zaparć wywołanych stosowaniem leków opioidowych.

NALDEMEDYNA VS PLACEBO

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności naldemedyny (NAL) w porównaniu z placebo (PLC). Dla badania Katakami 2017b podano wyłącznie wyniki dotyczące stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę.

Tabela 13. Wyniki oceny skuteczności klinicznej naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową

| Badanie | Okres leczenia | Porównanie | | Wynik [95%CI] | Wartość p; NNT [95% CI] |
|---|----------------|--------------|--------------|----------------------|-------------------------|
| | | NAL | PLC | | |
| Odpowiedź na leczenie; n/N (%) | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 69/97 (71,1) | 33/96 (34,4) | RB=2,07 [1,55; 2,84] | <0,0001*; 3 [3; 5] |
| Katakami 2017b | | 45/58 (77,6) | 21/56 (37,5) | RB=2,07 [1,47; 3,05] | <0,001*; 3 [2; 5] |
| Wynik metaanalizy** | | | | RB=2,07 [1,64; 2,61] | <0,0001**; 3 [3;4] |
| Zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień względem wartości wyjściowej; średnia*** | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 5,16 | 1,54 | MD=3,62 [2,13; 5,12] | <0,0001* |
| Katakami 2017b | | 4,75 | 1,50 | bd | <0,001* |

| Badanie | Okres leczenia | Porównanie | | Wynik [95%CI] | Wartość p; NNT [95% CI] |
|---|----------------|------------|-------------|----------------------|-------------------------|
| | | NAL | PLC | | |
| Zmiana częstości pełnych swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień względem wartości wyjściowej; średnia*** | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 2,76 | 0,71 | MD=2,05 [1,29; 2,81] | <0,0001* |
| Katakami 2017b | | 3,09 | 0,60 | bd | <0,001* |
| Zmiana częstości swobodnych wypróżnień (SBM) bez wysiłku na tydzień względem wartości wyjściowej; średnia*** | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 3,85 | 1,17 | MD=2,67 [1,20; 4,15] | 0,0005* |
| Katakami 2017b | | 3,32 | 0,62 | bd | 0,0021* |
| Czas do pierwszego swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 4,67 godz. | 26,58 godz. | bd | <0,0001* |
| Czas do pierwszego pełnego, swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 24,0 godz. | 218,5 godz. | bd | <0,0001* |
| Jakość życia – ocena ciężkości zaparć w kwestionariuszu PAC-SYM | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | -0,25 | -0,18 | bd | 0,36* |
| Jakość życia – zmiana nasilenia objawów związanych ze stolcem w kwestionariuszu PAC-SYM (stool domain) | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | -0,45 | -0,23 | bd | 0,045* |
| Jakość życia – ocena jakości życia w kwestionariuszu PAC-QOL | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | -0,28 | -0,15 | bd | 0,08* |
| Jakość życia – zmniejszenie stopnia niezadowolenia z efektów leczenia w kwestionariuszu PAC-QOL (dissatisfaction domain) | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | -0,50 | -0,16 | bd | 0,015* |

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji

**obliczenia wnioskodawcy

***średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

Skróty: bd – brak danych; MD – średnia różnica. RB – korzyść względna; SBM – swobodne wypróżnienie; PAC-SYM – skala do oceny nasilenia objawów zaparcia; PAC-QOL – skala do oceny jakości życia

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej naldemedyny w porównaniu do placebo wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie większości ocenianych punktów końcowych. Jedynie w przypadku oceny ciężkości zaparć w kwestionariuszu PAC-SYM (NAL vs PLC: -0,25 vs -0,18) oraz oceny jakości życia w kwestionariuszu PAC-QOL (NAL vs PLC: -0,28 vs -0,15) nie wykazano różnicy istotnej statystycznie na korzyść naldemedyny, aczkolwiek uzyskane wyniki wskazują na korzystniejszy efekt po stronie ocenianej interwencji. Odpowiedź na leczenie definiowaną jako częstość swobodnych wypróżnień (SBM) ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej, zaobserwowano u ponad 70% pacjentów w grupie NAL, podczas gdy w grupie PLC było to niecałe 40%.

Wyniki analizy skuteczności praktycznej na podstawie badań o niższej wiarygodności**Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań o niższej wiarygodności włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|
| Sato 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych | - jednośrodkowe (Japonia) - retrospektywne, kohortowe, obserwacyjne - okres obserwacji: 7 dni - interwencja: kohorta badania: naldemedyna 0,2 mg/dobę kohorta kontrolna: brak naldemedyny | Pacjenci stosujący doustnie morfinę lub oksykodon w postaciach o przedłużonym uwalnianiu. <u>Kryteria włączenia:</u> - stosowanie naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę w czasie 2 dni od rozpoczęcia terapii opioidowymi lekami przeciwbólowymi, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie leków przeciwwymiotnych przed rozpoczęciem stosowania opioidów, - chemioterapia w czasie 4 dni od rozpoczęcia terapii opioidami. <u>Liczba pacjentów</u> Kohorta badana: 89 Kohorta kontrolna: 614 | <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - konieczność ratunkowego zastosowania leków przeciwwymiotnych z powodu wystąpienia nudności i wymiotów w czasie 7 dni od rozpoczęcia terapii opioidami. <u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u> - profil bezpieczeństwa. |

Skuteczność kliniczna (na podstawie AKL wnioskodawcy, str. 133, rozdz. 15.5)

Częstość występowania nudności i wymiotów indukowanych opioidami wyrażona jako konieczność zastosowania ratunkowego leku przeciwwymiotnego w okresie 7 dni od rozpoczęcia terapii opioidowymi lekami przeciwbólowymi była istotnie statystycznie niższa u pacjentów stosujących naldemedynę w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymywali leku (36,0% [32/89] vs. 47,2% [290/614]; $p=0,046$).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**NALDEMEDYNA VS OKSYKODON+NALOKSON**

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania naldemedyny (NAL) w porównaniu do oksykodonu z naloksonem (OXN). Dla badania Katakami 2017b podano wyłącznie wyniki dotyczące stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę.

Tabela 15. Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa naldemedyny w pośrednim porównaniu z oksykodonom i naloksonem w leczeniu zapań indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową

| Parametr | COMPOSE-4, Katakami 2017b | | Ahmedzai 2012 | |
|---|---|--------------------|----------------|----------------|
| | NAL n/N (%) | Wspólny komparator | | OXN n/N (%) |
| | | PLC n/N (%) | PLC n/N (%) | |
| Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane | 43/97(44,3) | 25/96 (26,0) | 71/92 (77,2) | 79/92 (85,9) |
| | 39/58 (67,2) | 29/56 (51,8) | | |
| Wyn k porównania pośredniego** | RR=1,29; 95% CI: 0,97; 1,73; $p=0,0846$ <i>random effects</i> | | | |
| Działania niepożądane związane z leczeniem | 18/97 (18,6) | 9/96 (9,4) | 32/92 (34,8) | 35/92 (38,0) |
| | 27/58 (46,6) | 19/56 (33,9) | | |
| Wyn k porównania pośredniego** | RR=1,39; 95% CI: 0,80; 2,39; $p=0,2419$ <i>fixed effects</i> | | | |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn | 2/97 (2,1) | 0/96 (0,0) | 9/92 (9,8) | 9/92 (9,8) |
| | 0/58 (0,0) | 0/56 (0,0) | | |
| Wyn k porównania pośredniego** | RR=2,68; 95% CI: 0,21; 34,22; $p=0,4476$ <i>fixed effects</i> | | | |
| Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych | 9/97 (9,3) | 1/96 (1,0) | 12/92 (13**) | 20/92 (21,7**) |
| | 1/58 (1,7) | 1/56 (1,8) | | |

| Parametr | COMPOSE-4, Katakami 2017b | | Ahmedzai 2012 | |
|--------------------------------|--|--------------------|----------------|----------------|
| | NAL n/N (%) | Wspólny komparator | | OXN n/N (%) |
| | | PLC n/N (%) | PLC n/N (%) | |
| Wyn k porównania pośredniego** | RR=2,14; 95% CI: 0,23; 20,14; p=0,5052 <i>random effects</i> | | | |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 23/97 (23,7) | 9/96 (9,4) | 28/92 (30,4) | 34/92 (37,0) |
| | - | - | | |
| Wyn k porównania pośredniego** | RR=2,08; 95% CI: 0,91; 4,75; p=0,0814 <i>random effects</i> | | | |
| Ból brzucha | - | - | 5/92 (5,4) | 7/92 (7,6) |
| | 1/58 (1,7) | 0/56 (0,0) | | |
| Wyn k porównania pośredniego** | RR=2,12; 95% CI: 0,07; 62,06; p=0,6625 <i>fixed effects</i> | | | |
| Nudności | 1/97 (1,0) | 2/96 (2,1) | 12/92 (13,0) | 7/92 (7,6) |
| | 1/58 (1,7) | 4/56 (7,1) | | |
| Wyn k porównania pośredniego** | RR=0,57; 95% CI: 0,09; 3,56; p=0,5495 <i>random effects</i> | | | |
| Wymioty | 3/97 (3,1) | 1/96 (1,0) | 5/92 (5,4) | 6/92 (6,5) |
| | 0/58 (0,0) | 0/56 (0,0) | | |
| Wyn k porównania pośredniego** | RR=1,87; 95% CI: 0,20; 17,96; p=0,5870 <i>fixed effects</i> | | | |
| Biegunka | 19/97 (19,6) | 7/96 (7,3) | 4/92 (4,3) | 4/92 (4,3) |
| | 23/58 (39,7) | 14/56 (25,0) | | |
| Wyn k porównania pośredniego** | RR=1,89; 95% CI: 0,45; 7,96; p=0,3876 <i>random effects</i> | | | |

** obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

Skróty: NAL – naldemedyna; OXN – oksykodon + nalokson; PLC – placebo; RR – ryzyko względne

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic między naldemedyną a naloksonem w zakresie profilu bezpieczeństwa. Warto jednak podkreślić, że wartości RR z porównania pośredniego, wykazują trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej NAL względem OXN, za wyjątkiem nudności (RR=0,57, p=0,55).

NALDEMEDYNA VS PLACEBO

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania naldemedyny (NAL) w porównaniu z placebo (PLC). Dla badania Katakami 2017b podano wyłącznie wyniki dotyczące stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę.

Tabela 16. Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa naldemedyny w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u pacjentów dorosłych z chorobą nowotworową

| Badanie | Okres leczenia | Porównanie | | Wynik [95%CI]** | Wartość p; NNH [95% CI] |
|--|----------------|----------------|----------------|-----------------------|-------------------------------|
| | | NAL n/N (%) | PLC n/N (%) | | |
| Jakiegolwiek działania/ zdarzenia niepożądane | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 43/97 (44,3) | 25/96 (26,0) | RR=1,70 [1,15; 2,56] | 0,0103* ; 5 [3; 20] |
| Katakami 2017b | | 39/58 (67,2) | 29/56 (51,8) | RR=1,30 [0,96; 1,80] | >0,05** |
| Wynik meta-analizy** | | | | RR=1,48 [1,15; 1,91] | 0,0022** ; 5 [3; 15] |
| Działania/ zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 13/97 (13,4) | 3/96 (3,1) | RR=4,29 [1,37; 13,75] | <0,05** ; 9 [5; 36] |
| Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane (niezakończone zgonem[§]) | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 7/97 (7,2) | 2/96 (2,1) | RR=3,46 [0,84; 14,45] | 0,1694* |

| Badanie | Okres leczenia | Porównanie | | Wynik [95%CI]** | Wartość p; NNH [95% CI] |
|--|----------------|----------------|----------------|---|-------------------------------|
| | | NAL n/N (%) | PLC n/N (%) | | |
| Katakami 2017b | | 0/58 (0,0) | 0/58 (0,0) | - | - |
| Wynik meta-analizy** | | | | RR=3,46 [0,74; 16,25] | 0,1152** |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 2/97 (2,1) | 0/96 (0,0) | OR _{Peto} =7,39 [0,46; 119,01] | >0,05** |
| Katakami 2017b | | 0/58 (0,0) | 0/56 (0,0) | - | - |
| Wynik meta-analizy** | | | | OR _{Peto} =7,39 [0,46; 119,01] | 0,1584** |
| Działania niepożądane związane z leczeniem | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 18/97 (18,6) | 9/96 (9,4) | RR=1,98 [0,96; 4,14] | 0,0957* |
| Katakami 2017b | | 27/58 (46,6) | 19/56 (33,9) | RR=1,37 [0,88; 2,19] | >0,05** |
| Wynik meta-analizy** | | | | RR=1,57 [1,05; 2,33] | 0,0267* ; 9 [4; 92] |
| Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 9/97 (9,3) | 1/96 (1,0) | RR=8,91 [1,51; 53,92] | 0,0184* ; 12 [6; 40] |
| Katakami 2017b | | 1/58 (1,7) | 1/56 (1,8) | RR=0,97 [0,10; 9,12] | >0,05** |
| Wynik meta-analizy** | | | | RR=3,55 [0,40; 31,44] | 0,2554** |
| Wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 23/97 (23,7) | 9/96 (9,4) | RR=2,53 [1,26; 5,15] | <0,05** ; 6 [4; 25] |
| Wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych o dużym nasileniu | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 2/97 (2,1) | 0/96 (0,0) | OR _{Peto} =7,39 [0,46; 119,01] | >0,05** |
| Wystąpienie biegunki | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 19/97 (19,6) | 7/96 (7,3) | RR=2,69 [1,22; 6,01] | <0,05** ; 8 [4; 35] |
| Katakami 2017b | | 23/58 (39,7) | 14/56 (25,0) | RR=1,59 [0,93; 2,78] | >0,05** |
| Wynik meta-analizy** | | | | RR=1,95 [1,23; 3,09] | 0,0046** ; 7 [4; 23] |
| Wystąpienie biegunki o dużym nasileniu | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 2/97 (2,1) | 0/96 (0,0) | OR _{Peto} =7,39 [0,46; 119,01] | >0,05** |
| Katakami 2017b | | 0/58 (0,0) | 0/56 (0,0) | - | - |
| Wynik meta-analizy** | | | | OR _{Peto} =7,39 [0,46; 119,01] | 0,1584** |
| Wystąpienie nudności | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 1/97 (1,0) | 2/96 (2,1) | RR=0,49 [0,07; 3,72] | >0,05** |
| Katakami 2017b | | 1/58 (1,7) | 4/56 (7,1) | RR=0,24 [0,04; 1,55] | >0,05** |
| Wynik meta-analizy** | | | | RR=0,33 [0,07; 1,58] | 0,1636** |
| Wystąpienie wymiotów | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 3/97 (3,1) | 1/96 (1,0) | RR=2,97 [0,43; 20,55] | >0,05** |

| Badanie | Okres leczenia | Porównanie | | Wynik [95%CI]** | Wartość p; NNH [95% CI] |
|---|----------------|--------------|-------------|---|-------------------------|
| | | NAL n/N (%) | PLC n/N (%) | | |
| Katakami 2017b | | 0/58 (0,0) | 0/56 (0,0) | - | - |
| Wynik meta-analizy** | | | | RR=2,97 [0,31; 28,04] | 0,3422** |
| Zmniejszenie apetytu | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 3/97 (3,1) | 0/96 (0,0) | OR _{Peto} =7,47 [0,77; 72,65] | >0,05** |
| Katakami 2017b | | 3/58 (5,2) | 1/56 (1,8) | RR=2,90 [0,43; 19,93] | >0,05** |
| Wynik meta-analizy** | | | | RR=4,24 [0,73; 24,61] | 0,1075** |
| Ból brzucha | | | | | |
| Katakami 2017b | 2 tygodnie | 1/58 (1,7) | 0/56 (0,0) | OR _{Peto} =7,14 [0,14; 359,98] | >0,05** |
| Zapalenie nosogardła | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | 1/97 (1,0) | 2/96 (2,1) | RR=0,98 [0,20; 4,79] | 0,9776** |
| Katakami 2017b | | 2/58 (3,4) | 1/56 (1,8) | | |
| Wynik meta-analizy** | | | | | |
| Zmiana nasilenia objawów zespołu odstawienia opioidów według skali COWS, średnia zmiana ± SD | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | bd | bd | bd | >0,05* |
| Katakami 2017b | | 0,3 ± 1,5 | 0,0 ± 1,3 | bd | 0,33* |
| Zmiana nasilenia bólu wynikającego z choroby nowotworowej w skali NRS, średnia zmiana ± SD | | | | | |
| COMPOSE-4 | 2 tygodnie | bd | bd | bd | >0,05* |
| Katakami 2017b | | -0,36 ± 1,32 | 0,04 ± 1,26 | bd | 0,11* |
| Ratunkowe stosowanie opioidów w czasie trwania badania; średnia zmiana ± SD [mg/dobę] | | | | | |
| Katakami 2017b | 2 tygodnie | 3,13 ± 17,36 | 1,28 ± 5,51 | bd | 0,44* |

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji

**obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych

‡zdarzenia niezakończone zgonem – dotyczy tylko badania COMPOSE-4

Skróty: bd – brak danych; MD – średnia różnica; RR – ryzyko względne; OR_{Peto} – iloraz szans metodą Peto

Częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych w grupie naldemedyny względem placebo wynosiła odpowiednio 44% vs 26% (COMPOSE-4) lub 68% vs 52% (Katakami 2017b), a wynik metaanalizy wskazuje że była to różnica istotna statystycznie (p=0,0022). W grupie NAL wystąpiły 2 zgony (2%), podczas gdy w grupie PLC żaden, aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji względem grupy kontrolnej obserwowano dla następujących zdarzeń: działania/zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu (13% vs 3%), wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych (9% vs 1%), wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (24% vs 9%) oraz dla biegunki (20% vs 7%). W badaniach COMPOSE-4 oraz Katakami 2017b podano informację, iż większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań o niższej wiarygodności

Sato 2019 (na podstawie AKL wnioskodawcy, str. 133, rozdz. 15.5)

Dziesięciu chorych (11,2%) przyjmujących naldemedynę przerwało jej stosowanie ze względu na wystąpienie biegunki lub bólu brzucha w 6. dniu (mediana) trwania badania.

COMPOSE-5 (na podstawie AKL wnioskodawcy, str. 81, rozdz. 7.1)

Otwarta, przedłużona faza badania RCT o akronimie COMPOSE-4, do której włączono 131 pacjentów, którzy ukończyli randomizowaną fazę badania, w ramach której stosowali naldemedynę w dawce 0,2 mg/dobę lub

placebo. W badaniu COMPOSE-5 wszyscy chorzy otrzymywali naldemedynę przez okres 12 tygodni (lub po przerwaniu leczenia poddani byli obserwacji przez kolejne 4 tygodnie).

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

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

Objawy zespołu odstawienia opioidów oceniano za pomocą skali COWS w ostatnim dniu trwania badania RCT o akronimie COMPOSE-4, a następnie w 15., 29., 57. oraz 85. dniu badania COMPOSE-5. We wszystkich punktach czasowych, nasilenie objawów odstawiennych było niskie i względnie stałe. Mimo, że raportowano 4 przypadki podwyższonej punktacji COWS, nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych wynikających z odstawienia opioidów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdz. 4.1.3. wnioskodawca włączył do przeglądu szereg opracowań wtórnych. Analitycy Agencji postanowili wykluczyć opracowania w postaci analiz zbiorczych (Osaka 2,19, Satomi 2018) oraz w postaci przeglądu systematycznego bez metaanalizy (Blair 2019). Wykluczono także opracowania, w których analizowano łącznie populację z bólami nie- i nowotworowymi bez wyszczególnienia wyników dla poszczególnych subpopulacji (Sridharan 2018, Luthra 2018, Nishie 2019, Nee 2018 oraz Saleem 2017). Również opracowanie Beale 2019 zostało wykluczone ze względu na brak publikacji pełnotekstowej. Ostatecznie w ramach niniejszej AKL postanowiono przedstawić wnioski z opracowań Song 2019 i Esmadi 2019 dotyczących zastosowania naldemedyny oraz Candy 2018 i Garcia 2018 dotyczących zastosowania antagonistów receptora opioidowego. Udostępniony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową i porównaniami pośrednimi Costello 2018 jako jedyny zawiera porównanie naldemedyny względem oksykodonu z naloksonem, jednak wyłącznie dla dwóch punktów końcowych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo, badania które posłużyły do przeprowadzonego ww. porównania obejmowały pacjentów z bólem nienowotworowym, a więc populację odmienną od wnioskowanej. Jednakże, mimo wskazanych ograniczeń, postanowiono przedstawić wyniki z publikacji Costello 2018, gdyż jako jedyna zawiera porównanie wnioskowanej interwencji z wybranym komparatorem.

Costello 2018

Do przeglądu systematycznego Costello 2018 włączono 104 publikacje dotyczące 57 badań, w których oceniano efekty kliniczne naldemedyny oraz innych preparatów stosowanych w leczeniu zapań indukowanych opioidami. W przypadku porównania naldemedyny z oksykodonom/ naloksonem przeprowadzono porównanie pośrednie tylko dla 2 wspólnych punktów końcowych: przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Do oceny ryzyka przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn włączono 6 badań: COMPOSE-1, COMPOSE-2, COMPOSE-3 (naldemedyna vs placebo), KODIAC-04, KODIAC-05 (naloksegol vs placebo) oraz OXN3001(S) (oksykodon+nalokson vs oksykodon+placebo). Wyniki przeprowadzonych analiz, zarówno metodą efektów stałych (fixed effects; FE), jak i metodą efektów losowych (random effects; RE) wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między naldemedyną w dawce 0,2 mg/dobę, a stosowaniem:

- PLC: $RR_{FE} = 1,02$ (95% CI: 0,83; 1,27)/ $RR_{RE} = 1,02$ (95% CI: 0,74; 1,40),

- OXY PR (o przedłużonym uwalnianiu)/NAL PR (o przedłużonym uwalnianiu): $RR_{FE} = 0,66$ (95% CI: 0,35; 1,21)/ $RR_{RE} = 0,66$ (95% CI: 0,29; 1,40),

w zakresie ryzyka przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn w 12. tygodniu trwania badania.

Do oceny ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych włączono 5 badań: COMPOSE-1, COMPOSE-2 (naldemedyna vs placebo), KODIAC-04, KODIAC-05 (naloksegol vs placebo) oraz OXN3001(S) (oksykodon+nalokson vs oksykodon+placebo). W porównaniu z placebo, stosowanie naldemedyny wiązało się z istotnym wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w 12 tyg. badania w przypadku analizy metodą efektów stałych ($RR_{FE} = 0,54$; 95% CI: 0,3; 0,95), podczas gdy wynik analizy metodą efektów

losowych wskazał na brak istotnej statystycznie różnicy między NAL a PLC ($RR_{RE} = 0,52$; 95% CI: 0,19; 1,44). Zastosowanie modelu efektów stałych również wskazało na istotną statystycznie różnicę między NAL, a OXN na korzyść komparatora ($RR_{FE} = 0,22$; 95% CI: 0,07; 0,60), a metoda efektów losowych wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między lekami w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ($RR_{RE} = 0,21$; 95% CI: 0,03; 1,29).

Song 2019

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do przeglądu 5 badań RCT z kontrolą placebo oraz podwójnym zamaskowaniem, obejmujących łącznie 1751 pacjentów dorosłych (≥ 18 lat) z zaparciami indukowanymi opioidami. Trzy badania przeprowadzone zostały wśród pacjentów nieonkologicznych (o identyfikatorach NCT01443403, NCT01965158, NCT01993940, opublikowane przez Webster 2017 i Hale 2017), a 2 badania obejmowały pacjentów z chorobą nowotworową (COMPOSE-4, Katakami 2017b). Pacjenci otrzymywali naldemedynę w dawce 0,1 mg, 0,2 mg, 0,4 mg/ dobę lub tabletkę placebo/ dobę przez okres 14 dni. We wszystkich porównaniach zastosowano metodę efektów losowych (ang. random effects model).

Wyniki metaanalizy

- Odpowiedź na leczenie:

NAL 0,1 mg vs PLC, N=114; OR=1,91; 95% CI: 1,13; 3,22; $p < 0,05$;

NAL 0,2 mg vs PLC, N=763; OR=3,00; 95% CI: 1,93; 4,65; $p < 0,00001$;

NAL 0,4 mg vs PLC, N=113; OR=4,73; 95% CI: 1,94; 11,53; $p < 0,001$;

NAL-ogółem vs PLC, N=990; OR=2,96; 95% CI: 2,12; 4,15; $p < 0,00001$.

- Zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień względem stanu początkowego:

NAL 0,1 mg vs PLC, N=114; WMD¹=1,24; 95% CI: -0,10; 2,58; $p > 0,05$;

NAL 0,2 mg vs PLC, N=763; WMD=2,29; 95% CI: 1,85; 2,73; $p < 0,00001$;

NAL 0,4 mg vs PLC, N=114; WMD=4,00; 95% CI: 0,51; 7,50; $p < 0,05$;

NAL-ogółem vs PLC, N=990; WMD=2,44; 95% CI: 1,98; 2,89; $p < 0,00001$.

- Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane:

NAL 0,1 mg vs PLC, N=117; OR=4,03; 95% CI: 0,44; 37; $p = 0,22$;

NAL 0,2 mg vs PLC, N=757; OR=1,99; 95% CI: 0,60; 6,58; $p = 0,26$;

NAL 0,4 mg vs PLC, N=117; OR=5,72; 95% CI: 0,65; 50,29; $p = 0,12$;

NAL-ogółem vs PLC, N=991; OR=2,40; 95% CI: 1,05; 5,47; $p = 0,04$.

- Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane:

NAL 0,1 mg vs PLC, N=117; OR=1,11; 95% CI: 0,49; 2,54; $p = 0,81$;

NAL 0,2 mg vs PLC, N=757; OR=1,79; 95% CI: 1,32; 2,43; $p = 0,0002$;

NAL 0,4 mg vs PLC, N=117; OR=2,08; 95% CI: 1,21; 3,55; $p = 0,008$;

NAL-ogółem vs PLC, N=991; OR=1,68; 95% CI: 1,30; 2,18; $p < 0,0001$.

- Subpopulacja pacjentów onkologicznych:

Odpowiedź na leczenie: OR=4,52; 95% CI: 2,91; 7,02; $p < 0,00001$;

Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane: OR=4,58; 95% CI: 1,39; 15,02; $p = 0,01$;

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane: OR=1,73; 95% CI: 1,11; 2,70; $p = 0,02$.

Podsumowując, stosowanie naldemedyny wiązało się z istotnie większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie i zwiększeniem częstości swobodnych wypróżnień względem placebo. Częstość występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych była większa w wyniku stosowania naldemedyny, szczególnie w populacji

¹ różnica średnich ważonych (ang. Weighted Mean Difference, WMD)

pacjentów z chorobą nowotworową. Inne działania niepożądane raportowane u pacjentów stosujących naldemedynę cechowały się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem, a leczenie było dobrze tolerowane.

Esmadi 2019

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i po przeprowadzeniu selekcji publikacji, gdzie jako kryterium włączenia ustalono randomizowane, prospektywne badania z kontrolą placebo oceniające naldemedynę w leczeniu zaparcí indukowanych opioidami, 6 badań spełniło predefiniowane kryteria i zostało włączonych do metaanalizy (Hale 2017, Hale 2017b, Katakami 2017b, COMPOSE 4, Webster 2017, Webster 2018). W badaniach tych uwzględniono łącznie 2762 pacjentów, zarówno z chorobą nowotworową, jak i innymi przewlekłymi schorzeniami wymagającymi stosowania opioidowych leków przeciwbólowych. W analizie uwzględniono wyniki dla naldemedyny w dawce 0,2 mg/dobę w bezpośrednim porównaniu z placebo.

Wyniki metaanalizy

- Odpowiedź na leczenie: NAL 0,2 mg vs PLC; 56,4% vs, 34,7%; $p < 0,00001$.
- Zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień: NAL 0,2 mg vs PLC; $p < 0,00001$.
- Zmiana częstości swobodnych, pełnych wypróżnień (CSBM) na tydzień: NAL 0,2 mg vs PLC; $p < 0,00001$.
- Działania niepożądane w czasie leczenia: NAL 0,2 mg vs PLC; OR=1,18; 95%CI: 0,89; 1,55; $p = 0,25$.

Do działań/ zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie trwania badań należały: biegunka, ból brzucha, wymioty, zmniejszenie apetytu, obniżenie stężenia białych krwinek, zapalenie nosogardła, obniżenie stężenia białka całkowitego we krwi, nadciśnienie, wzrost stężenia zasadowej fosfatazy we krwi oraz wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej. Najczęściej raportowanych działaniem niepożądanym była biegunka. Podsumowując, naldemedyna stosowana w dawce 0,2 mg/dobę w istotny statystycznie sposób wpływa na redukcję objawów związanych z dysfunkcją jelit wywołaną opioidowymi lekami przeciwbólowymi, w tym m.in. istotnie zwiększa częstość swobodnych wypróżnień w czasie leczenia, a jednocześnie charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa względem placebo.

Candy 2018

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do przeglądu 8 badań RCT uwzględniających łącznie 1022 pacjentów z chorobą nowotworową (niezależnie od stadium zaawansowania) lub poddanych opiece paliatywnej z powodu jakiegokolwiek schorzenia, u których występowały zaparcia spowodowane stosowaniem leków opioidowych. Poza 7 badaniami RCT obejmującymi 976 pacjentów spełniających kryteria włączenia (Ahmedzai 2012, Bull 2015, Katakami 2017b, Portenoy 2008, Slatkin 2009, Sykes 1996, Thomas 2008) uwzględniono także 1 badanie RCT przeprowadzone w ogólnej populacji pacjentów, ale z subanalizą w wyodrębnionej grupie 46 pacjentów z chorobą nowotworową (Dupouiron 2017). Efekty kliniczne stosowania antagonistów receptora opioidowego typu μ , takich jak naldemedyna oraz nalokson (podawanych równolegle z przeciwbólowymi lekami opioidowymi) oceniano u pacjentów onkologicznych. Z kolei, metylonaltrekson podawano w postaci iniekcji w populacji pacjentów poddanych opiece paliatywnej, z których większość miała nowotwór w stadium zaawansowanym. Efekty kliniczne stosowania naldemedyny lub metylonaltreksonu oceniano względem placebo, a efekty naloksonu – względem placebo lub stosowania samego opioidu.

Wyniki dla naldemedyny:

- Częstość swobodnych wypróżnień (SBM) w czasie 2 tygodni leczenia:

NAL vs PLC; N=225; RR=1,93; 95% CI: 1,36; 2,74;

NAL 0,1 mg vs NAL 0,2 mg; RR=0,73; 95% CI: 0,55; 0,95;

NAL 0,1 mg vs NAL 0,4 mg; RR=0,69; 95% CI: 0,53; 0,89.

Wyniki analizy porównawczej wskazały na istotną statystycznie przewagę naldemedyny względem placebo.

U pacjentów stosujących naldemedynę raportowano 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych. W wyniku leczenia naldemedyną obserwowano zwiększenie częstości działań/ zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie (RR=1,36; 95% CI: 1,04; 1,79). Do najczęstszych działań niepożądanych należała biegunka.

Wyniki dla naloksonu/oksykodonu:

W zidentyfikowanych badaniach dotyczących naloksonu nie oceniano wskaźnika odpowiedzi w czasie 2 pierwszych tygodni leczenia. Dowody naukowe wskazały na brak różnic między podawaniem samego naloksonu a stosowaniem naloksonu w skojarzeniu z oksykodonom w zakresie wpływu na siłę działania

przeciwbólowego opioidu. Dowody naukowe niskiej jakości wskazały, że stosowanie połączenia naloksonu z oksykodonom nie zwiększa ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, a dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazały, że połączenie to nie zwiększa ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych.

Garcia 2018

W czasie przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano: 1 przegląd systematyczny wysokiej jakości, 4 metaanalizy oparte na indywidualnych wynikach, 1 metaanalizę sieciową, 3 metaanalizy z agregacją danych, a także opublikowane oraz nieopublikowane dane z 24 badań RCT oraz raportu przypadku opisanego w populacji pediatrycznej. Odnalezione badania pierwotne obejmowały pacjentów dorosłych z chorobami nowotworowymi i zapaciami indukowanymi opioidami (68-100%). Nie odnaleziono żadnych badań RCT dotyczących efektów leczenia zapań indukowanych opioidami u onkologicznych pacjentów pediatrycznych.

Wyniki dla naldemedyny

Dostępne dowody naukowe niskiej jakości wskazały, że naldemedyna normalizuje ruchy jelit i zwiększa częstość swobodnych wypróżnień, a tym samym wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR=2,02; 95% CI: 1,61; 2,55; NNT=3; 95% CI: 2; 4). Jednocześnie wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (RR=1,39; 95% CI: 1,06; 1,82; NNH=5; 95% CI: 3; 20), w tym biegunki mogącej prowadzić do przerwania leczenia.

Wyniki dla naloksonu

Dowody naukowe o bardzo niskiej jakości wskazały, że nalokson w połączeniu z oksykodonom zmniejsza nasilenie/ objawy zapań indukowanych opioidami w ocenie pacjenta i redukuje ryzyko ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych bez osłabiania działania przeciwbólowego w porównaniu do stosowania samego oksykodonu u pacjentów dorosłych.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Rizmoic

Zgodnie z ChPL Rizmoic, do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych występujących u pacjentów z chorobą nowotworową i zapaciami indukowanymi opioidami należy biegunka, natomiast do częstych ($> 1/100$ do $< 1/10$) należy ból brzucha.

Podczas stosowania antagonistów opioidów działających obwodowo u pacjentów z chorobami, które mogą prowadzić do miejscowej lub rozlanej redukcji integralności ściany przewodu pokarmowego (np. choroba wrzodowa, zespół Ogilviego, choroba uchyłkowa i przerzuty złośliwych nowotworów do przewodu pokarmowego lub otrzewnej) zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. U pacjentów z takimi schorzeniami lub innymi chorobami, które mogą prowadzić do osłabienia integralności ścian przewodu pokarmowego (np. choroba Leśniowskiego-Crohna) należy całościowo rozważyć stosunek ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania naldemedyny. Pacjentów należy obserwować w kierunku wystąpienia ciężkiego, uporczywego lub nasilającego się bólu brzucha. Jeśli podejrzewa się niedrożność lub perforację, należy przerwać stosowanie naldemedyny.

U pacjentów, u których dochodzi do przerwania bariery krew-mózg (np. pierwotne nowotwory mózgu, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub inne stany zapalne, czynne stwardnienie rozsiane i zaawansowana choroba Alzheimera), może występować podwyższone ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia opioidów lub osłabienia działania przeciwbólowego. Należy całościowo rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem naldemedyny u tych pacjentów i należy ściśle ich obserwować w kierunku wystąpienia objawów odstawienia opioidów.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z głównym komparatorem, tj. naloksonem w połączeniu z oksykodonom. W związku z powyższym wnioskodawca włączył do analizy klinicznej 2 pierwotne badania z randomizacją porównujące naldemedynę z placebo: badanie fazy III COMPOSE-4 (Katakami 2017, Katakami 2018) i badanie fazy IIb (Katakami 2017b) oraz przeprowadził odrębne wyszukiwanie w bazach medycznych w celu odnalezienia badań, które mogłyby posłużyć do porównania pośredniego wnioskowanej technologii lekowej z komparatorem. Duża heterogeniczność odnalezionych badań oraz odmienne raportowanie ocenianych punktów końcowych spowodowała, że możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego wyłącznie z jednym badaniem:

Ahmedzai 2012, i tylko w zakresie wybranych punktów końcowych odnoszących się wyłącznie do profilu bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej naldemedyny w porównaniu do placebo wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie większości ocenianych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego: w badaniu COMPOSE-4 – odpowiedź na leczenie (definiowana jako częstość swobodnych wypróżnień ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej), natomiast w badaniu Katakami 2017b – zmiana częstości swobodnych wypróżnień na tydzień, względem stanu wyjściowego. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u ponad 70% pacjentów w grupie NAL, podczas gdy w grupie PLC było to niecałe 40%. Jedynie w przypadku oceny ciężkości zaparcí w kwestionariuszu PAC-SYM (NAL vs PLC: -0,25 vs -0,18) oraz oceny jakości życia w kwestionariuszu PAC-QOL (NAL vs PLC: -0,28 vs -0,15) (badanie COMPOSE-4) nie wykazano różnicy istotnej statystycznie na korzyść naldemedyny, aczkolwiek uzyskane wyniki wskazują na korzystniejszy efekt po stronie ocenianej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w przypadku oceny jakości życia wg kwestionariusza PAC-SYM za minimalną zmianę istotną klinicznie przyjmuje się spadek o -0,6 pkt względem wartości wyjściowej (Yiannakou 2017), w związku z czym uzyskany wynik nie jest istotny klinicznie.

Tak jak wcześniej zaznaczono, nie było możliwe pośrednie porównanie skuteczności naldemedyny względem oksykodonu z naloksonem (badanie Ahmedzai 2012) ze względu na brak wspólnych czy też odmiennie raportowanych punktów końcowych. Należy jednak wskazać, że w publikacji Ahmedzai 2012, dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było zmniejszenie objawów zaparcia ocenianych za pomocą BFI wykazano istotną statystycznie przewagę oksykodonu z naloksonem względem oksykodonu z placebo ($p < 0,01$). Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PAC-SYM była istotnie statystycznie lepsza w grupie stosującej oksykodon z naloksonem ($p = 0,014$).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z preparatem złożonym oksykodon/nalokson. Aczkolwiek odnaleziono badania, w których ww. substancje były oceniane względem placebo. Mimo odmiennie zdefiniowanych lub inaczej raportowanych punktów końcowych można wywnioskować że obie interwencje są skuteczne w leczeniu zaparcí wywołanych stosowaniem opioidów, gdyż zwiększają częstość wypróżnień. Z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej stanowi to główny cel leczenia. Potwierdza to także opinia dr hab. n. med. Aleksandry Ciałkowskiej-Rysz, zgodnie z którą istotnymi klinicznie punktami końcowymi są *regularne wypróżnienia wynikające z zastosowanego leku, uniknięcie stosowania leczenia interwencyjnego: enema lub ręczne wydobycie stolca, poprawa jakości życia i możliwość pozostania pacjenta w warunkach domowych*.

W przypadku profilu bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic między naldemedyną a naloksonem w zakresie profilu bezpieczeństwa (COMPOSE-4, Katakami 2017b vs Ahmedzai 2012). Warto jednak podkreślić, że wartości RR z porównania pośredniego, wykazują trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej NAL względem OXN, za wyjątkiem nudności ($RR = 0,57$, $p = 0,55$).

Częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych w grupie naldemedyny względem placebo wynosiła odpowiednio 44% vs 26% (COMPOSE-4) lub 68% vs 52% (Katakami 2017b), a wynik metaanalizy wskazuje że była to różnica istotna statystycznie ($p = 0,0022$). W grupie naldemedyny wystąpiły 2 zgony (2%), podczas gdy w grupie placebo żaden, aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji względem grupy kontrolnej obserwowano dla następujących zdarzeń: działania/zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu (13% vs 3%), wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych (9% vs 1%), wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (24% vs 9%) oraz dla biegunki (20% vs 7%). W badaniach COMPOSE-4 oraz Katakami 2017b podano informację, iż większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

W badaniu Sato 2019 (retrospektywne, kohortowe) 10 chorych (11,2%) przyjmujących naldemedynę przerwało jej stosowanie ze względu na wystąpienie biegunki lub bólu brzucha, natomiast w badaniu COMPOSE-5 (follow-up badania COMPOSE-4) u 105 (80,2%) wystąpiły działania niepożądane, z których najczęściej obserwowano zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego, w tym biegunkę (18,3%).

Powyższe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa naldemedyny znajdują potwierdzenie w ChPL Rizmoic, gdzie do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych występujących u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami należy biegunka.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych są porównywalne – u pacjentów z zaparciami poopiodowymi naldemedyna skutecznie wpływa na zwiększenie częstości wypróżnień, a jej zastosowanie wiąże się z występowaniem łagodnych bądź umiarkowanych działań/zdarzeń niepożądanych – najczęściej biegunki.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rizmoic (naldemedyna) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.*

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) oraz analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z preparatami złożonymi oksykodon z naloksonem (CMA) oraz z standardowym leczeniem (schemat „placebo”) obejmującym środki przeczyszczające laktulozę, bisakodyl i makrogol (CUA). Założono, w oparciu o wyniki analizy klinicznej, że naldemedyna oraz oksykodon z naloksonem będą stosowane w skojarzeniu z leczeniem standardowym.

Perspektywa

Analizy CMA oraz CUA zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizach CMA i CUA założono horyzont czasowy.

Dyskontowanie

W analizach CMA i CUA przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

[Redacted content]




5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna






Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (AE wnioskodawcy: rozdz. 3.6):

- koszt stosowania wnioskowanej technologii,

- koszt stosowania leków złożonych oksykodonu z naloksonem,
- koszt stosowania oksykodonu,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt standardowego leczenia zaparć.

W ramieniu interwencji oraz w ramieniu placebo uwzględniono koszty opioidowego leczenia przeciwbólowego. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 17. Koszt preparatu Rizmoic (naldemedyna)

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Tabela 18. Pozostałe koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

| Kategoria kosztów | | Perspektywa NFZ [zł] | Perspektywa wspólna [zł] | Źródło |
|---|---|----------------------|--------------------------|---|
| Koszt jednego podania leku (dzienny koszt) | Rizmoic (naldemedyna) | | | Dane otrzymane od wnioskodawcy |
| Średni koszt dziennej dawki (75 mg)* oksykodonu, ważony sprzedażą | Oksykodon | 4,88 | 5,22 | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. i komunikat DGL NFZ (I kwartał 2019 roku) |
| | Oksykodon chlorowodorku + nalokson chlorowodorku¹ | 11,75 | 11,76 | |
| | Wszystkie opioidy | 11,70 | 12,27 | |
| Średni koszt dzienny | Laktuloza (90 ml) | 0 | 8,58 | Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna” |
| | Bisakodyl (3 tabl.) | 0 | 1,23 | |
| | Makrogol (12,5 g) | 0 | 2,82 | |
| | Leczenie standardowe** | | | Oszacowania wnioskodawcy (rozdział 3.6.4 AE wnioskodawcy) |
| | | | | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. |
| | | | | Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, załącznik z dnia 31 grudnia 2019 r. |
| | | | | Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. |
| | | | | Oszacowania wnioskodawcy (rozdział 3.6.3 AE wnioskodawcy) |

* DDD dla oksykodonu z naloksonem wg WHO.

¹ Ceny preparatów OXN uwzględnione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 15.2 AWA.

Użyteczności stanów zdrowia



Tabela 19. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)



Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Dyskontowanie uwzględniono w obu analizach CMA oraz CUA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej

| Parametr | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
|--------------------------|-----------------|--|---------------------|--|
| | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | | | | |
| Koszt inkrementalny [zł] | | | | |
| Różnica [%] | | | | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie naldemedyne z oksykodonem w miejsce terapii złożonej oksykodon z naloksonem jest [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej, co odpowiada odpowiednio [redacted].

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

| Parametr | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
|--------------------------|-----------------|---------|---------------------|---------|
| | Rizmoic | Placebo | Rizmoic | Placebo |
| Koszt leczenia [zł] | | | | |
| Koszt inkrementalny [zł] | | | | |

| Parametr | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
|----------------------------|-----------------|---------|---------------------|---------|
| | Rizmoic | Placebo | Rizmoic | Placebo |
| Efekt [QALY] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Efekt inkrementalny [QALY] | ■ | | | |
| ICUR [zł/QALY] | ■ | | ■ | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie naldemedyny w miejsce placebo jest ■
 ■
 ■
 Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem naloksonu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rizmoic, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi ■
 ■
 ■

Według analityków Agencji cenę progową należy wyznaczyć uwzględniając konkretny preparat o najniższej cenie za DDD substancji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rizmoic względem preparatu Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg, 30 szt. wynosi ■

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. ■
 ■

CMA



¹ Koszt za 28 jednostek DDD.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

CUA

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zgodnie z przeprowadzoną probabilistyczną analizą wrażliwości, stosowanie leku Rizmoic w miejsce placebo jest

[Redacted]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | W AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania z dodatkowym komparatorem, tj. placebo oraz analizę minimalizacji kosztów dla głównego komparatora – preparatu złożonego oksykodon z naloksonem. Przedstawiona CMA obarczona jest ograniczeniami, ze względu na brak dowodów świadczących o takiej samej skuteczności naldemendyny oraz naloksonu – brak badań bezpośrednio porównujących naldemedyne z naloksonem jak i brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej obu interwencji (porównanie pośrednie przeprowadzono wyłącznie dla profilu bezpieczeństwa). Według analityków Agencji względem naloksonu powinna zostać przeprowadzona analiza konsekwencji kosztów (CCA). |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał bezpośrednio naldemedyne i placebo. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono dowodów bezpośrednio porównujących naldemedyne z naloksonem. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK/NIE | W obu analizach przyjęto [redacted] co uznano za zasadne w przypadku CUA, ponieważ zgodnie z modelem [redacted] W przypadku CMA [redacted] wydaje się być niewłaściwe ze względu na [redacted] Również dr hab. n. med. Ciałkowska-Rysz wskazuje, że czas stosowania porównywanych terapii nie powinien być dłuższy niż jeden rok. Zatem w CMA, która z założenia polega na porównaniu wyłącznie kosztów, ich modelowanie [redacted] wydaje się być niezasadne. [redacted] |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | [redacted] |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | [REDACTED] |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono analizę jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych ([REDACTED]) a także probabilistyczną analizę wrażliwości. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

[REDACTED]

[REDACTED]

Komentarz analityka Agencji:

[REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

[REDACTED]

- w analizie pominięto różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii i preparatu złożonego naloksonu z oksykodonem i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem różnicy między wnioskowaną technologią a preparatem złożonym naloksonu z oksykodonem, dotyczącej wyłącznie kosztów) (AE wnioskodawcy, s. 15).

Komentarz analityka Agencji:

W wyniku wyszukiwania wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z głównym komparatorem OXN, a przeprowadzenie porównania pośredniego możliwe było wyłącznie dla punktów końcowych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa, natomiast wyniki dotyczące skuteczności cechowały się zbyt dużą heterogenicznością. Zatem założenie wnioskodawcy o braku różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem wydaje się być zbyt dużym uproszczeniem, co podważa wiarygodność wniosków płynących z analizy minimalizacji kosztów.

Warto zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 oraz EUnetHTA 2015 analiza minimalizacji kosztów zalecana jest w przypadku gdy udowodniono równoważność lub brak istotnych różnic w skuteczności ocenianej technologii i jej komparatorów. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia CMA, CUA, CEA zalecane jest przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów (CCA). W związku z powyższym dokonano zestawienia kosztów poszczególnych terapii (rozdz.5.3.4).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modeluOgraniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- *Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z jedyną opcjonalną technologią refundowaną (AE wnioskodawcy, s. 47).*
- *Do ograniczeń należy również zaliczyć dostępne informacje na temat średniego zużycia świadczeń medycznych w praktyce klinicznej w Polsce wśród chorych z analizowanej populacji oraz przebiegu choroby wśród pacjentów po zakończeniu stosowania porównywanych opcji terapeutycznych. Pomimo braku takich danych w analizie uwzględniono najbardziej wiarygodne założenia i wartości parametrów. Dane te pochodziły z kilku źródeł, a syntezę odrębnych źródeł informacji należy traktować jako ograniczenie (szczegóły w rozdziałach 2. i 3.). Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości potwierdzono zadowalającą stabilność wniosków (AE wnioskodawcy, s. 47).*

Komentarz analityka Agencji:Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu uniknięcia błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie dozwolonych skrajnych wartości wejściowych. Zweryfikowano również powtarzalność wyników przy wykorzystaniu równoważnych wartości wejściowych. Przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność modelu.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających naldemedyne we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Wnioskodawca zwrócił uwagę że

Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich (AE wnioskodawcy: rozdz. 6.3).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przedstawionych w CUA.

W związku z brakiem wystarczających dowodów uzasadniających przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dokonano porównania kosztów technologii wnioskowanej w połączeniu z opioidami oraz terapii złożonej oksykodon z naloksonem.

Zestawienie kosztów

Przeprowadzając porównanie kosztów terapii założono, że dzienna dawka oksykodonu wynosi 75 mg, co odpowiada 150 ekwiwalentom mg morfiny doustnej na dobę, uwzględniono aktualne koszty minimalne leków w przeliczeniu na 1 ekwiwalent mg morfiny. Z perspektywy płatnika publicznego oszacowany koszt 30-dniowej terapii lekiem Rizmoic wynosi natomiast w połączeniu z oksykodonem koszt wynosi Technologia wnioskowana w połączeniu z oksykodonem względem preparatu złożonego oksykodon z naloksonem jest niż wynika z CMA wnioskodawcy (rozdz. 5.2.1). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zestawienie kosztów

| Produkt leczniczy | Koszt 30-dniowej terapii* [zł] | |
|------------------------|--------------------------------|---------------------|
| | Perspektywa NFZ | Perspektywa wspólna |
| Oksykodon z naloksonem | 288,99 | 288,99 |
| Rizmoic | | |
| Rizmoic + Oksykodon | | |
| Rizmoic + Morfina | | |

| Produkt leczniczy | Koszt 30-dniowej terapii* [zł] | |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| | Perspektywa NFZ | Perspektywa wspólna |
| Rizmoic + Fentanyl | [redacted] | [redacted] |
| Rizmoic + Buprenorfina | [redacted] | [redacted] |
| Rizmoic + Metadon | [redacted] | [redacted] |
| Rizmoic + Tapentadol | [redacted] | [redacted] |
| Rizmoic + Dihydrokodeina | [redacted] | [redacted] |
| Rizmoic + Tramadol | [redacted] | [redacted] |
| Rizmoic + Tramadol z Paracetamolem | [redacted] | [redacted] |

* Założono, że dzienna dawka oksykodonu wynosi 75 mg co odpowiada 150 ekwiwalemom mg morfiny, ekwiwalenty dziennej dawki morfiny dla wszystkich opioidów wyznaczono zgodnie z EPF 2017. Wybrano preparaty doustne lub doodbytnicze i uwzględniono ich cenę minimalną zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2020 r.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której porównano terapię naldemedyną¹ (w skojarzeniu z leczeniem standardowym) z komparatorem głównym – terapią złożoną oksykodon z naloksonem razem z leczeniem standardowym. Przeprowadzono również analizę kosztów-użyteczności dla dodatkowego komparatora – leczenie standardowe (schemat „placebo”).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Rizmoic w miejsce terapii złożonej oksykodon z naloksonem jest [redacted]

Zgodnie z wynikami CUA stosowanie naldemedyny w miejsce placebo [redacted]

[redacted] Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

[redacted] Warto zauważyć, że w analizie podstawowej nie uwzględniono możliwych kosztów dodatkowych związanych z wystąpieniem zapaarcia wywołanego opioidami, ze względu na to, że brak jest dostępu do takich danych w Polsce [redacted]

Zarówno w analizie CMA jak i CUA wykorzystano [redacted] W przypadku CMA [redacted] wydaje się być niewłaściwe ze względu na [redacted]

[redacted] Również dr hab. n. med. Ciałkowska-Rysz wskazuje, że czas stosowania porównywanych terapii nie powinien być dłuższy niż jeden rok. Zatem w CMA, która z założenia polega na porównaniu wyłącznie kosztów, ich modelowanie [redacted] wydaje się być niezasadne.

Wnioskodawca założył, że brak jest różnicy w skuteczności pomiędzy technologią wnioskowaną a naloksonem, ze względu na to, że nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z głównym komparatorem OXN, a przeprowadzenie porównania pośredniego możliwe było wyłącznie dla punktów końcowych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa, natomiast wyniki dotyczące skuteczności cechowały się zbyt dużą heterogenicznością. Biorąc pod uwagę brak dowodów na równoważność terapii wnioskowanej i naloksonu przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów obarczona jest dużymi ograniczeniami. W związku z powyższym analitycy Agencji przedstawili dodatkowo zestawienie kosztów poszczególnych terapii. Z perspektywy płatnika publicznego oszacowany koszt 30-dniowej terapii lekiem Rizmoic wynosi [redacted] natomiast w połączeniu z oksykodonem koszt wynosi [redacted]. Technologia wnioskowana w połączeniu z oksykodonem względem preparatu złożonego oksykodon z naloksonem jest [redacted] niż w CMA wnioskodawcy (rozd. 5.2.1).

[redacted]

W listopadzie 2019 r. przedmiotem oceny Agencji był lek z grupy antagonistów receptorów opioidowych, Relistor (bromek metylonaltreksonu), 12 mg/0,6 ml, 7 fiolek (nr w BIP Agencji 231/2019). Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosiła [redacted], z perspektywy płatnika publicznego koszt jednego podania bromku metylonaltreksonu wyniósł [redacted] i [redacted]. Zgodnie z ChPL leku Relistor u pacjentów objętych opieką paliatywną z zaparciami wywołanymi opioidami standardowy schemat leczenia to pojedyncza dawka podawana co drugi dzień. Lek Relistor jest zatem [redacted] niż produkt leczniczy Rizmoic, którego dzienny koszt wynosi [redacted].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Rizmoic (naldemedyna) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym uprzednio leczonych środkami przeciwszcząjącymi.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z bólem nowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami (ang. *Opioid Induced Constipation*, OIC) uprzednio leczeni środkami przeciwszcząjącymi

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Rizmoic ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Rizmoic we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów takich

[redacted] Łącznie przetestowano [redacted], w tym scenariusze minimalny i maksymalny oraz perspektywę wspólną (płatnika i pacjenta).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

AWB i AE wnioskodawcy zostały przeprowadzone w tym samym modelu – opis założeń modelu: rozdz. 5.1.1.

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie danych sprzedażowych refundowanych preparatów opioidów w latach 2015-2018 (na podstawie załączników do uchwał Rady NFZ), [redacted]

Tabela 24. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5)

| Etap oszacowań | | Liczebność / odsetek | Komentarz / źródło danych |
|----------------|--|----------------------|-----------------------------------|
| A. | | Rok 1. – Rok 2. – | |
| B. | | Rok 1. – Rok 2. – | |
| C. | | | |
| D. | | | |
| E. | | Rok 1. – Rok 2. – | $[(A. - B. + C.) * D. + B.]$ |
| F. | | | |
| G. | | | |
| H. | | | |
| I. | | Rok 1. – Rok 2. – | $[(E. - B.) * F. * G. * H. + B.]$ |
| J. | | Rok 1. – Rok 2. – | |
| K. | | Rok 1. – Rok 2. – | $[I. * J.]$ |

Dawkowanie

Wnioskodawca zakłada dawkowanie na poziomie 1 DDD, wynoszącego 200 µg/d dla NAL oraz 75 mg/d oksykodonu dla OXN, co odpowiada 150 ekwiwalemom mg doustnej morfiny.

Koszty

W AWB wnioskodawcy, podobnie jak w AE (rozdz. 5.1.2), uwzględniono koszty (szczegóły: AWB wnioskodawcy, s. 27):

- stosowania wnioskowanej technologii,
- stosowania leków złożonych naloksonu z oksykodonem,
- stosowania leków opioidowych (koszt różniący tylko wnioskowaną technologię i leki złożone naloksonu z oksykodonem);
- leczenia zdarzeń niepożądanych istotnie częściej występujących w jednej z porównywanych grup pacjentów, tj. biegunek;
- standardowego leczenia zapań (ponieważ standardowe leczenie zapań występuje w każdym stanie klinicznym analizowanego modelu, w opracowaniu uwzględniono tylko koszt różniący poszczególne schematy leczenia, tj. dodatkowy koszt leczenia zapań indukowanych opioidami po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji – dodatkowy koszt stanu „OIC”).

Udziały w rynku

W odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 12.02.2020 (znak: OT.4330.3.2020.AKP.12) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, wnioskodawca w analizie podstawowej

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (min – max) | II rok (min – max) |
|--|----------------------|-----------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | | |

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rizmoic spowoduje z perspektywy płatnika publicznego wydatków na refundację o odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Również wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjentów, wskazują na wydatków – koszty inkrementalne wyniosły odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna (AW) | |
|------------------------------|-----------------|--------|--------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | | | | |
| Koszty pozostałe | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | | | | |
| Koszty pozostałe | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | | | | |

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna (AW) | |
|-------------------|-----------------|--------|--------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Koszty pozostałe | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | |

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Liczba pacjentów stosujących opioidy została oszacowana w oparciu o dane NFZ dotyczące ich refundacji w latach 2015-2018 są niepewne, przez co rzeczywista liczba pacjentów stosujących NAL po objęciu jej refundacją jest trudna do oszacowania i może znacząco odbiegać od wyników obliczeń wnioskodawcy. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Wnioskodawca wskazał, że 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Jednak w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn.12.02.2020 (znak: OT.4330.3.2020.AKP.12) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, wnioskodawca w analizie podstawowej |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | – |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|---|
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | ? | W kontekście danych NFZ można stwierdzić, że liczba pacjentów stosujących opioidy w przebiegu bólu nowotworowego skalkulowana przez wnioskodawcę w AWB [redacted]. Wiek populacji docelowej zależy natomiast od odsetka pacjentów z OIC, odsetka pacjentów z OIC stosujących środki przeczyszczające oraz odsetka pacjentów z OIC stosujących środki przeczyszczające wymagających dodatkowo stosowania leku z grupy PAMORA lub naloksonu, w związku z czym nie jest możliwe określenie poziomu sprzedaży wnioskowanego leku na podstawie danych NFZ. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | ? | [redacted] |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK? | Rozdział 3.1.2.3 |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK? | Rozdział 3.1.2.3 |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Zweryfikowano parametry mające wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych – oceniono [redacted], w tym scenariusze minimalny i maksymalny oraz perspektywę wspólną (płatnika i pacjenta) |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Komentarz analityka Agencji:

Ograniczenia AE wnioskodawcy opisano w rozdz. 5.3.

2. Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski wykorzystano dane sprzedażowe, które nie pozwalają jednoznacznie określić liczby chorych stosujących daną technologię. Sam fakt wykorzystania danych sprzedażowych stanowi niewątpliwie ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak, aspekt ten nie wpływa na wyniki kosztowe analizy. Zastosowane metody mogą obniżyć liczbę pacjentów, ale nie wpływają na sumaryczną liczbę zużywanych zasobów medycznych (np. dwóch pacjentów leczonych przez pół roku traktowane jest jak 1 pacjent, ale leczony przez cały rok – liczba dziennych dawek taka sama: $2 \times 0,5 = 1 \times 1,0$).

Dodatkowe ograniczenia wg analityków Agencji:

W analizie wnioskodawcy założono, że terapia NAL oraz OXN trwa [REDACTED], co odpowiada [REDACTED] opakowania NAL przypadającym na jednego pacjenta. W opinii dr hab. n. med. Aleksandry Ciałkowskiej-Rysz średni czas stosowania opioidów w bólu nowotworowym oraz NAL w leczeniu OIC jest krótszy niż 1 rok.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian wartości kluczowych zmiennych w postaci (AWB wnioskodawcy, s. 33-34):



[REDACTED] alternatywne scenariusze, w tym scenariusze minimalny i maksymalny.

Wyniki analizy wrażliwości (AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.3, s. 39-41)

Scenariusze minimalny i maksymalny [REDACTED]

[REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Największy wpływ na wzrost kosztów oraz na zmienność wyników AWB w perspektywie płatnika publicznego ma

[REDACTED] – koszty inkrementalne [REDACTED] wynoszą w analizie podstawowej w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast [REDACTED] koszty inkrementalne wynoszą odpowiednio [REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego i [REDACTED] niż w analizie podstawowej.

Wpływu na wyniki AWB wnioskodawcy nie mają:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Natomiast wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej wskazują na [redacted] wydatków [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził [redacted], w których testowano wpływ zmienności wartości wybranych parametrów na wyniki analizy podstawowej. [redacted] – w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Rizmoic koszty po stronie płatnika publicznego [redacted].

Największy wpływ na wzrost kosztów oraz na zmienność wyników AWB w perspektywie płatnika publicznego ma [redacted] – koszty inkrementalne [redacted] i są [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast [redacted] inkrementalne wynoszą odpowiednio [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego [redacted].

Rzeczywisty wpływ na budżet płatnika publicznego uzależniony jest od liczby pacjentów, którzy będą stosować naldemedynę oraz czasu trwania terapii. W wariancie podstawowym AWB wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących opioidy została oszacowana w oparciu o dane NFZ dotyczące ich refundacji w latach 2015-2018,

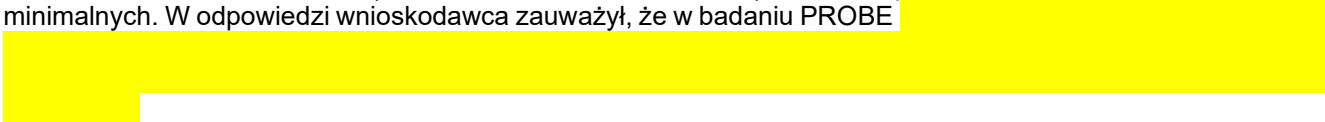
[redacted] które bezpośrednio wpływają na wielkość prognozowanych kosztów po stronie płatnika publicznego, a których wartości są najbardziej niepewne. [redacted]

[redacted] Należy przy tym wskazać, że wartości te są zbliżone do wartości wskazanych przez dr hab. n. med. Aleksandrę Ciałkowską-Rysz – Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. [redacted]

Należy również zwrócić uwagę, że oszacowana przez wnioskodawcę populacja pacjentów stosujących NAL po objęciu jej refundacją jest [redacted] w porównaniu z populacją oszacowaną na potrzeby oceny innego leku z grupy PAMORA – produktu leczniczego Relistor (AWA Relistor nr OT.4330.14.2019), gdzie przewidywana liczba pacjentów z zaparciami wywołanymi opioidami w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum (wskazanie refundacyjne), stosujących produkt leczniczy Relistor po objęciu go refundacją wyniosła [redacted] w I. roku oraz [redacted] w II. roku przyjętego horyzontu czasowego. Biorąc pod uwagę, że wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Relistor obejmuje wszystkich pacjentów objętych opieką paliatywną, konieczne jest ograniczenie powyższych szacunków do pacjentów z chorobą nowotworową. Zgodnie z informacją o wynikach kontroli „Zapewnienie opieki paliatywnej i hospicyjnej” Najwyższej Izby Kontroli, ok. 90% pacjentów leczonych paliatywnie stanowią pacjenci z chorobą nowotworową, zatem [redacted] pacjentów w I. roku ([redacted]) i [redacted] pacjentów w II. roku refundacji produktu leczniczego Relistor ([redacted]) to pacjenci z chorobą nowotworową leczeni paliatywnie.

Należy także wskazać na potencjalny wpływ objęcia refundacją NAL na możliwy wzrost sprzedaży opioidów. W badaniu PROBE, przeprowadzonym w USA i UE wśród pacjentów leczonych opioidami w związku z bólem przewlekłym, 1/3 pacjentów że zmniejszała lub zupełnie pomijała dawki leku przeciwbólowego, a nawet całkowicie zaprzestała jego przyjmowania, aby uwolnić się od związanych z nim zaburzeń pracy jelit (Różycki 2018). Wydaje się zatem, że dzięki objęciu refundacją naldemedyny możliwy jest wzrost compliance wśród pacjentów leczonych

opiodami, a co za tym idzie – wzrost ich sprzedaży. Na powyższą możliwość zwrócono uwagę również w piśmie AOTMiT z dn. 12.02.2020 (znak: OT.4330.3.2020.AKP.12) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca zauważył, że w badaniu PROBE



Biorąc pod uwagę powyższe, rzeczywisty wpływ wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej na budżet płatnika publicznego jest trudny do oszacowania.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, polegające na:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie [REDACTED]. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty refundacji leku Relistor poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat. Jak wskazuje wnioskodawca: *proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia.*

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rizmoic (naldemedyna) we wskazaniu: leczenie zaparcí indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.02.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego naldemedine. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Zgodnie z informacją dostępną na oficjalnej stronie NICE publikacja rekomendacji dotyczącej stosowania naldemedyny w leczeniu zaparcí indukowanych opioidami planowana jest na czerwiec 2020 r.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | | | |
| Belgia | | | |
| Bułgaria | | | |
| Chorwacja | | | |
| Cypr | | | |
| Czechy | | | |
| Dania | | | |
| Estonia | | | |
| Finlandia | | | |
| Francja | | | |
| Grecja | | | |
| Hiszpania | | | |
| Holandia | | | |
| Irlandia | | | |
| Islandia | | | |
| Liechtenstein | | | |
| Litwa | | | |
| Luksemburg | | | |
| Łotwa | | | |
| Malta | | | |
| Niemcy | | | |
| Norwegia | | | |
| Portugalia | | | |
| Rumunia | | | |
| Słowacja | | | |
| Słowenia | | | |
| Szwajcaria | | | |
| Szwecja | | | |
| Węgry | | | |
| Wielka Brytania | | | |
| Włochy | | | |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Rizmoic [redacted] UE i EFTA (na 31 wskazanych).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.01.2020 r., znak PLR.4600.1916.2019 (data wpływu do AOTMiT 14.01.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rizmoic (naldemedyna), tabletki powlekane, 200 mikrogramów, 28 tabletek, tabletki w blistrach, kod EAN: 05060431940073

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.02.2020, znak OT.4330.3.2020.AKP.12. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 2.03.2020 pismem znak PLR.4600.1916.2019.4.ZB z dnia 2.03.2020.

Problem zdrowotny

Zaparcie wywołane opioidami (ZWO, ang. opioid-induced constipation, OIC) zostało zdefiniowane jako (1) zaparcie występujące po raz pierwszy lub nasilające się podczas wprowadzania, zmiany lub intensyfikowania leczenia opioidami, spełniające dwa z sześciu wymienionych warunków (Kryteria Rzymskie IV 2016):

- a) zwiększony wysiłek (parcie) podczas >25% defekacji
- b) grudkowaty lub twardy stolec (BSFS 1–2) w >25% defekacji
- c) uczucie niepełnego wypróżnienia podczas >25% defekacji
- d) uczucie przeszkody w odbycie lub odbytnicy podczas >25% defekacji
- e) konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia (ręczna ewakuacja stolca, unoszenie dna miednicy) podczas >25% defekacji
- f) <3 samoistne wypróżnienia tygodniowo

(2) Rzadko występują luźne stolce bez użycia leków przeczyszczających.

W przeciwieństwie do innych chorób czynnościowych jelit, w kryteriach rozpoznania ZWO nie uwzględnia się czasu trwania objawów (Kryteria Rzymskie IV 2016).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Rizmoic we wnioskowanym wskazaniu wskazał jako komparator główny preparaty złożone zawierające oksykodon w połączeniu z naloksonem oraz placebo jako komparator dodatkowy. Dla każdego z wybranych komparatorów oraz technologii wnioskowanej założono jednoczesne stosowanie standardowego leczenia zaparc (stosowanie środków przeczyszczających). Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z głównym komparatorem, tj. naloksonem w połączeniu z oksykodonem. W związku z powyższym wnioskodawca włączył do analizy klinicznej 2 pierwotne badania z randomizacją porównujące naldemedynę z placebo: badanie fazy III COMPOSE-4 (Katakami 2017, Katakami 2018) i badanie fazy IIb (Katakami 2017b) oraz przeprowadził odrębne wyszukiwanie w bazach medycznych w celu odnalezienia badań, które mogłyby posłużyć do porównania pośredniego wnioskowanej technologii lekowej z komparatorem. Duża heterogeniczność odnalezionych badań oraz odmienne raportowanie ocenianych punktów końcowych spowodowała, że możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego wyłącznie z jednym badaniem: Ahmedzai 2012, i tylko w zakresie wybranych punktów końcowych odnoszących się wyłącznie do profilu bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej naldemedyny w porównaniu do placebo wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie większości ocenianych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego: w badaniu COMPOSE-4 – odpowiedź na leczenie (definiowana jako częstość swobodnych wypróżnień ≥ 3 na tydzień i wzrost liczby swobodnych wypróżnień o ≥ 1 na tydzień w porównaniu do wartości wyjściowej), natomiast w badaniu Katakami 2017b – zmiana częstości

swobodnych wypróżnień na tydzień, względem stanu wyjściowego. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u ponad 70% pacjentów w grupie NAL, podczas gdy w grupie PLC było to niecałe 40%. Jedynie w przypadku oceny ciężkości zaparc w kwestionariuszu PAC-SYM (NAL vs PLC: -0,25 vs -0,18) oraz oceny jakości życia w kwestionariuszu PAC-QOL (NAL vs PLC: -0,28 vs -0,15) (badanie COMPOSE-4) nie wykazano różnicy istotnej statystycznie. Tak jak wcześniej zaznaczono, nie było możliwe pośrednie porównanie skuteczności naldemedyny względem oksykodonu z naloksonem (badanie Ahmedzai 2012) ze względu na brak wspólnych czy też odmiennie raportowanych punktów końcowych. Należy jednak wskazać, że w publikacji Ahmedzai 2012, dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było zmniejszenie objawów zaparcia ocenianych za pomocą BFI wykazano istotną statystycznie przewagę oksykodonu z naloksonem względem oksykodonu z placebo ($p < 0,01$). Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PAC-SYM była istotnie statystycznie lepsza w grupie stosującej oksykodon z naloksonem ($p = 0,014$).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z oksykodonem/naloksonem. Aczkolwiek odnaleziono badania, w których ww. substancje były oceniane względem placebo. Mimo odmiennie zdefiniowanych lub inaczej raportowanych punktów końcowych można wywnioskować że obie interwencje są skuteczne w leczeniu zaparc wywołanych stosowaniem opioidów, gdyż zwiększają częstość wypróżnień. Z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej stanowi to główny cel leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

W przypadku profilu bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic między naldemedyną a naloksonem w zakresie profilu bezpieczeństwa (COMPOSE-4, Katakami 2017b vs Ahmedzai 2012).

Częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych w grupie naldemedyny względem placebo wynosiła odpowiednio 44% vs 26% (COMPOSE-4) lub 68% vs 52% (Katakami 2017b), a wynik meetanalizy wskazuje że była to różnica istotna statystycznie ($p = 0,0022$). W grupie naldemedyny wystąpiły 2 zgony (2%), podczas gdy w grupie placebo żaden, aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji względem grupy kontrolnej obserwowano dla następujących zdarzeń: działania/zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu (13% vs 3%), wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych (9% vs 1%), wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (24% vs 9%) oraz dla biegunki (20% vs 7%). W badaniach COMPOSE-4 oraz Katakami 2017b podano informację, iż większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

W badaniu Sato 2019 (retrospektywne, kohortowe) 10 chorych (11,2%) przyjmujących naldemedynę przerwało jej stosowanie ze względu na wystąpienie biegunki lub bólu brzucha, natomiast w badaniu COMPOSE-5 (follow-up badania COMPOSE-4) u 105 (80,2%) wystąpiły działania niepożądane, z których najczęściej obserwowano zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego, w tym biegunkę (18,3%).

Powyższe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa naldemedyny znajdują potwierdzenie w ChPL Rizmoic, gdzie do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych występujących u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami należy biegunka.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych są porównywalne – u pacjentów z zaparciami poopiodowymi naldemedyna skutecznie wpływa na zwiększenie częstości wypróżnień, a jej zastosowanie wiąże się z występowaniem łagodnych bądź umiarkowanych działań/zdarzeń niepożądanych – najczęściej biegunki

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Rizmoic w miejsce komparatora połączenia oksykodon z naloksonem jest

Biorąc pod uwagę brak dowodów na równoważność terapii wnioskowanej i naloksonu przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów obarczona jest dużymi ograniczeniami. W związku z powyższym przedstawiono dodatkowo zestawienie kosztów poszczególnych terapii.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji koszt 30-dniowej terapii lekiem Rizmoic wynosi [redacted], koszt technologii wnioskowanej w połączeniu z oksykodonem wynoszący [redacted] jest [redacted] niż leczenie preparatem złożonym oksykodon z naloksonem. Różnica w kosztach leków jest zatem [redacted] niż ta wyznaczona w oparciu o CMA wnioskodawcy.

Analiza użyteczności kosztów wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Relistor w miejsce placebo jest [redacted] Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. [redacted]

Warto zauważyć, że w analizie podstawowej nie uwzględniono możliwych kosztów dodatkowych związanych z wystąpieniem zaparcia wywołanego opioidami, ze względu na to, że brak jest dostępu do takich danych w Polsce. [redacted]

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem naloksonu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rizmoic, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted] zgodnie z analizą wnioskodawcy oraz [redacted] w oparciu o obliczenia Analityków Agencji. Wyznaczone progowe ceny zbytu netto są [redacted] niż wnioskowana cena zbytu netto.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Natomiast wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej wskazują na [redacted] wydatków o ok. [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził [redacted], w których testowano wpływ zmienności wartości wybranych parametrów na wyniki analizy podstawowej. [redacted] – w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Rizmoic koszty po stronie płatnika publicznego [redacted].

Największy wpływ na wzrost kosztów oraz na zmienność wyników AWB w perspektywie płatnika publicznego ma [redacted] – koszty inkrementalne [redacted] i są [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast [redacted] inkrementalne wynoszą odpowiednio [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego [redacted]

Rzeczywisty wpływ na budżet płatnika publicznego uzależniony jest od liczby pacjentów, którzy będą stosować naldemedynę oraz czasu trwania terapii. W wariancie podstawowym AWB wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących opioidy została oszacowana w oparciu o dane NFZ dotyczące ich refundacji w latach 2015-2018, [redacted]

[redacted] które bezpośrednio wpływają na wielkość prognozowanych kosztów po stronie płatnika publicznego, a których wartości są najbardziej niepewne.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Zgodnie z informacją dostępną na oficjalnej stronie NICE publikacja rekomendacji dotyczącej stosowania naldemedyny w leczeniu zaparcí indukowanych opioidami planowana jest na czerwiec 2020 r.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|------------------------|
| <p>I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p>a) W APD pominięto następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia zaparć poopoioidowych, wyszczególnione na stronie <i>European Association for Palliative Care, (EAPC)</i> w zakładce <i>National Guidelines</i> (https://www.eapcnet.eu/publications/national-guidelines):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Guideline for Palliative Care for patients with incurable cancer, German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF, 2019; - 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 (HSE)/Royal College of Physicians of Ireland (RCPI) National Clinical Programme for Palliative Care, 2015; <p>a ponadto pominięto wytyczne NCCN Palliative Care 2019.</p> | TAK | - |
| <p>II. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>a) W APD Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono potencjalne alternatywne technologie nier refundowane: naloksegol (Movenlig) i metylonaltrekson (Relistor) – brak informacji o ich dostępności i cenie;</p> <p>b) W APD Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono jeden z wybranych komparatorów: „placebo, tj. brak stosowania antagonisty receptora opioidowego w czasie przyjmowania opioidowych leków przeciwbólowych” (APD s. 31). Brak jest informacji, czy wybranemu komparatorowi towarzyszy stosowanie standardowych środków przeczyszczających.</p> | TAK | - |
| <p>3. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego nie podano informacji o współczynnikach zapadalności i chorobowości, ewentualnie o braku takich danych.</p> | TAK | - |
| <p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W AKL wyniki metaanalizy i porównania pośredniego Costello 2018 przedstawiono w sposób okrojony i niewystarczająco, co nie znajduje uzasadnienia biorąc pod uwagę ograniczone dowody odnośnie porównania wnioskowanej interwencji z jedynym refundowanym aktywnym komparatorem, tj. preparatem skojarzonym oksykodon/nalokson.</p> | TAK | - |

| Wykaz niezgodnoŝci | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|---|
| <p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>5. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W związku z brakiem dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, przedstawiona analiza minimalizacji kosztów dla porównania Rizmoic+oksykodon vs oksykodon/nalokson obarczona jest dużymi ograniczeniami. Należy przedstawić analizę konsekwencji kosztów (CCA), w tym przeprowadzić przegląd systematyczny odnośnie do użyteczności stanów zdrowia. W zestawieniu kosztów należy uwzględnić nie tylko stosowanie Rizmoicu w skojarzeniu z oksykodonom, ale także z innymi opioidami.</p> | NIE/TAK | <p>Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe nie uzasadniają przyjęcia założenia o takiej samej skuteczności naldemedyny i naloksonu. Nie przedstawiono analizy konsekwencji kosztów (CCA). W ramach CMA Wnioskodawca przedstawił</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> |
| <p>6. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Wykryto następujące błędy:</p> <p>a) Arkusz DSA_AE, komórka BD 58 zawiera nieprawidłowe odwołanie (zamiast maksymalnego kosztu leków refundowanych odwołuje się do kosztu leczenia biegunek);</p> <p>b) Arkusz Model, w kolumnie E zastosowano nieprawidłową formułę, powodującą nieprawidłowe szacowanie wieku pacjentów w modelu w kolumnie F.</p> <p>W związku z powyższym zasadne wydaje się wykonanie powtórnej walidacji wewnętrznej modelu.</p> | TAK | - |
| <p>7. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości nie testowano parametru odpłatność świadczeniobiorcy. Według analiz wnioskodawcy „wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie do wysokości limitu finansowania, gdyż stosowana jest w leczeniu nowotworu (podobnie jak preparaty oksykodonu z naloksonem stosowane we wskazaniu „Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia opioidowe)” (AE s. 11). Biorąc jednak pod uwagę różnice we wskazaniu refundacyjnym komparatora i ocenianej interwencji, w analizie wrażliwości należy przedstawić także wariant z odpłatnością 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, przy uwzględnieniu aktualnej wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę).</p> | TAK | - |
| <p>8. Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). Analizę z perspektywy wspólnej przeprowadzono tylko w ramach analizy wrażliwości, powinna być przeprowadzana w ramach analizy podstawowej.</p> | TAK | - |

| Wykaz niezgodyności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|------------------------|
| <p>9. AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 oraz BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 5 ust. 2 pkt 6 oraz § 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>a) W BIA niewystarczająco uzasadniono założenia dotyczące przejścia rynku przez wnioskowaną interwencję w przypadku jej refundacji oraz założenia dotyczące wielkości sprzedaży i wynikającej z niej wielkości populacji docelowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawione w BIA wnioskodawcy (s. 26) założenie, że wykorzystanie wnioskowanej interwencji „nie powinno przekroczyć aktualnego wykorzystania jedynej opcjonalnej technologii refundowanej”, jest niedostatecznie uzasadnione; - biorąc pod uwagę, że dla pacjentów którzy nie mogą przyjmować oksykodonu, a tym samym nie mogą być leczeni preparatem złożonym oksykodon/nalokson, nie ma alternatywnej technologii refundowanej, wielkość sprzedaży i związana z nią wielkość populacji przyjęta w BIA wydaje się być zaniżona; - w szacunkach wielkości populacji docelowej w scenariuszu nowym uwzględniono dane sprzedażowe dotyczące naloksogelu w innych krajach; nie wzięto przy tym pod uwagę, że w części tych krajów oprócz naloksogelu i preparatu skojarzonego oksykodon/nalokson, refundowany jest również inny lek stosowany przeciwko zaparciom poopiodowym, co zmniejsza udział w rynku naloksogelu; - podana we wniosku refundacyjnym roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją jest znacznie wyższa niż zużycie opakowań wynikające z modelu wnioskodawcy, co sugeruje niedoszacowanie populacji docelowej w analizach; <p>b) Niewystarczająco uzasadniono założenia dotyczące średniego okresu leczenia zaparcí wywołanych opioidami (OIC) - występują rozbieżności między AE i BIA. W AE (s. 18) wskazano, że „średni okres leczenia OIC jest praktycznie taki sam jak średni okres leczenia przeciwbólowego opioidem (średnio 16,8 miesiąca; zakres: od 6 do 24 miesięcy), tymczasem wg BIA (s. 18) „w przypadku oceny liczby pacjentów stosujących preparaty naloksonu z oksykodonem w leczeniu OIC wśród chorych na nowotwory uwzględniono średni okres stosowania określony w ramach modelowania (183,97 dnia przy założeniu braku kontynuacji leczenia tym lekiem w przypadku braku skuteczności)”;</p> <p>c) Niewystarczająco uzasadniono przyjęcie w modelu zarówno dla ocenianej interwencji jak i dla aktywnego komparatora wartości użyteczności innej substancji czynnej (naloksogelu) stosowanej w innej populacji niż wnioskowana (pacjenci bez nowotworu);</p> <p>d) Nie uwzględniono możliwego wzrostu wydatków NFZ na opioidy wynikającego ze zwiększenia ich stosowania związanego z lepszym <i>compliance</i> u pacjentów, u których Rizmoic przeciwdziała zaparciom poopiodowym. Na istotność tego aspektu wskazują m.in. wyniki międzynarodowego badania PROBE, w którym 1/3 badanych przyznała, że zmniejszała lub zupełnie pomijała dawki leku przeciwbólowego, a nawet całkowicie zaprzestała jego przyjmowania, aby uwolnić się od związanych z nim zaburzeń pracy jelit (Różycki 2018).</p> | TAK | - |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna: Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania naldemedyny z głównym komparatorem – preparatów złożonych oksykodon z naloksonem. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z naloksonem w połączeniu z oksykodonem. Wnioskodawca założył, że nie ma różnic w skuteczności klinicznej naldemedyny i preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem.

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA: *W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.*

W związku z powyższym w opinii Analityków Agencji zasadnym, wydaje się przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ahmedzai 2012 Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, i wsp. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone
- Candy 2018 Candy B, Jones L, Vickerstaff V, i wsp. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 5;6:CD006332.
- Katakami N, Harada T, Murata T, i wsp. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;35(34):3859-3866 (protokół: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.2017.73.0853/suppl_file/protocol_2017.730853.pdf)
- Harada T, Katakami N, Murata T, i wsp. Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation (OIC) in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 Supplement 15.
- COMPOSE-4 Murata T, Katakami N, Harada T, i wsp. Treatment of opioid-induced constipation with naldemedine in patients with cancer: Onset of action in a randomized phase 3 trial. *Annals of Oncology* 2016; 27 Supplement 6.
- Katakami N, Harada T, Murata T, i wsp. Randomized phase 3 and extension studies: Efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29: 1461–1467.
- Ishiki H, Satomi E, Tada Y, i wsp. Clinical factors associated with satisfaction of cancer patients for the treatment of opioid-induced constipation: A post hoc analysis utilizing outcomes of naldemedine phase III study. *Annals of Oncology* 2018; 29 Supplement 9.
- COMPOSE-5 Katakami N, Harada T, Murata T, Shinozaki K, Tsutsumi M, Yokota T, Arai M, Tada Y, Narabayashi M, Boku N. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;35(34):3859-3866.
- Costello 2018 Naldemedine in the Treatment of Opioid-Induced Constipation Systematic Literature Review, Network Meta-Analyses and Indirect Treatment Comparisons. March 2018. Costello Medical.
- Esmadi 2019 Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A, i wsp. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019 Mar;28(1):41-46.
- Garcia 2018 Garcia JM, Shamlivan TA. Management of Opioid-Induced Constipation in Patients with Malignancy. *Am J Med.* 2018 Sep;131(9):1041-1051.e3.
- Katakami 2017b Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata K, Shinozaki K, Yokota T, Suzuki Y, Narabayashi M, Boku N. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 10;35(17):1921-1928.
- Sato 2019 Sato J, Tanaka R, Ishikawa H, i wsp. A preliminary study of the effect of naldemedine tosylate on opioid-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2019 Jun 11. doi: 10.1007/s00520-019-04884-0.
- Song 2019 Song X, Wang D, Qu X, i wsp. A meta-analysis of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Feb;12(2):121-128.

Rekomendacje kliniczne

- AGA 2019 American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology.* 2019 Jan;156(1):218-226.
- AWMF 2019 AWMF. S3 – Guideline. Palliative care for patients with incurable cancer. Short version 1.0. August 2019
- ESMO 2018 Larkin PJ, Cherny NI, La Carpio D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI, ESMO Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2018 Jul 17;29(Supplement_4):iv111-25.
- HSE-RCPI 2015 National Clinical Effectiveness Committee. Management of Constipation in Adult Patients Receiving Palliative Care. National Clinical Guideline No. 10. November 2015
- NCCN 1.2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative care. Version 1.2020 — February 7, 2020
- PTMP 2014 Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A, Ciałkowska-Rysz A, Pyszkowska J. Zaparcie stolca u chorych na nowotwory-zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Palliative Medicine/Medycyna Paliatywna.* 2014 Jul 1(3).
- SPCG 2019 NHS Scotland.Scottish Palliative Care Guidelines. Constipation. 2019 <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/constipation.aspx>

Pozostałe publikacje

| | |
|----------------------|---|
| AOTMiT 2016 | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wersja 3.0 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf |
| AWA Relistor | Wniosek o objęcie refundacją leku Relistor (bromek metylonaltreksonu) we wskazaniu: Leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum. (Raport nr OT.4330.14.2019) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/231/AWA/OT.4330.14.2019_AWA_Relistor_22112019_BIP.pdf (data dostępu: 18.03.2020 r.) |
| ChPL Rizmoic | Charakterystyka Produktu Leczniczego Rizmoic (12.02.2020) |
| Dzierżanowski 2019 | Dzierżanowski T. w Medycyna paliatywna pod red. Ciałkowska-Rysz A., Dzierżanowski T., Termedia, 2019. |
| EPF 2017 | O'Brien, T., Christrup, L. L., Drewes, A. M., Fallon, M. T., Kress, H. G., McQuay, H. J.,... & Varrassi, G. (2017). European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. <i>European Journal of Pain</i> , 21(1), 3-19. |
| ERG-NICE 2015 | Wolff R., Al M, Zaim R., Lang S., Leunis A., Noake C., Ryder S., Worthy G., Stirk L., Armstrong N., Riemsma R., Severens JL., Kleijnen J. Naloxegol for treating opioid-induced constipation: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2015. https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1312401/#/ |
| EUnetHTA 2015 | European Network for Health Technology Assessment (EUNETHTA). (2015). Methods for health economic evaluations-A guideline based on current practices in Europe. https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf |
| Farmer 2018 | Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B, Tack J. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. <i>United European gastroenterology journal</i> . 2019 Feb;7(1):7-20. |
| Kryteria Rzymskie IV | Szczepanek M., Goncerz G., Strzeszyński Ł.: Choroby czynnościowe układu pokarmowego – wytyczne rzymskie IV (2016). Część III: Choroby czynnościowe jelit. <i>Med. Prakt.</i> , 2018; 6: 18–29. |
| MASCC 2019 | Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D, Paice J, Emmanuel A. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. <i>Supportive Care in Cancer</i> . 2019 Jan 1:1-1. |
| Sondergaard 2017 | Søndergaard J, Christensen HN, Ibsen R, Jarbøl DE, Kjellberg J. Healthcare resource use and costs of opioid-induced constipation among non-cancer and cancer patients on opioid therapy: A nationwide register-based cohort study in Denmark. <i>Scand J Pain</i> . 2017 Apr;15:83-90. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.01.006. |
| Yiannakou 2017 | Yiannakou, Yan, et al., The PAC-SYM questionnaire for chronic constipation: defining the minimal important difference, <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> 46.11-12 (2017): 1103-1111. |

15. Załączniki

15.1. Wykaz analiz wnioskodawcy

- Zał. 1. Produkt leczniczy Rizmoic (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Centrum HTA, Kraków, październik 2019 r.
- Zał. 2. Produkt leczniczy Rizmoic (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań, ██████████, Centrum HTA, Kraków, listopad 2019 r.
- Zał. 3. Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Rizmoic w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1, ██████████, Centrum HTA, Kraków, luty 2020 r.
- Zał. 4. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Rizmoic w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1, ██████████, Centrum HTA, Kraków, luty 2020 r.
- Zał. 5. Stosowanie produktu leczniczego Rizmoic w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0, ██████████, Centrum HTA, Kraków, listopad 2019 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie „Produkt leczniczy Rizmoic (naldemedyna, tabletki powlekane) w leczeniu zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi” do raportu HTA dla leku Rizmoic (naldemedyna) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dn. 12.02.2020, znak OT.4330.3.2020.AKP.12.

15.2. Wykaz refundowanych produktów leczniczych zawierających oksykodon z naloksonem

Tabela 30. Refundowane produkty lecznicze zawierające oksycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|----------|----------------|----------|----------|---------|----------|------------------------|----------|
| 150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach | | | | | | | | |
| Oxyduo, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg | 60 szt. | 05908289660425 | 82,08 | 86,18 | 98,86 | 98,86 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| Oxyduo, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg | 60 szt. | 05908289660432 | 164,7 | 172,94 | 189,62 | 189,62 | | 0,00 |
| Oxyduo, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg | 60 szt. | 05908289660449 | 329,4 | 345,87 | 366,74 | 366,74 | | 0,00 |
| Oxyduo, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg | 60 szt. | 05908289660418 | 41,58 | 43,66 | 52,34 | 50,52 | | 1,82 |
| Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg | 30 szt. | 05909991381677 | 32,72 | 34,36 | 43,03 | 43,03 | | 0,00 |
| Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg | 30 szt. | 05909991381783 | 65,45 | 68,72 | 81,4 | 81,4 | | 0,00 |
| Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg | 30 szt. | 05909991381899 | 130,9 | 137,45 | 154,13 | 154,13 | | 0,00 |
| Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg | 30 szt. | 05909991381561 | 18,47 | 19,39 | 25,03 | 25,03 | | 0,00 |
| Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg | 30 tabl. | 05909991327958 | 39,85 | 41,84 | 50,52 | 50,52 | | 0,00 |
| Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg | 60 tabl. | 05909991327989 | 79,7 | 83,69 | 96,37 | 96,37 | | 0,00 |
| Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg | 30 tabl. | 05909991328184 | 79,7 | 83,69 | 96,37 | 96,37 | | 0,00 |
| Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg | 60 tabl. | 05909991328214 | 159,41 | 167,38 | 184,06 | 184,06 | | 0,00 |
| Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg | 30 tabl. | 05909991328405 | 159,41 | 167,38 | 184,06 | 184,06 | | 0,00 |
| Oxynador, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg | 60 tabl. | 05909991328436 | 318,82 | 334,76 | 355,63 | 355,63 | | 0,00 |
| Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg | 60 szt. | 05909990741366 | 82,08 | 86,18 | 98,86 | 98,86 | | 0,00 |
| Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg | 60 szt. | 05909990741472 | 168,26 | 176,67 | 193,35 | 193,35 | | 0,00 |
| Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg | 60 szt. | 05909990741595 | 329,4 | 345,87 | 366,74 | 366,74 | | 0,00 |
| Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg | 60 szt. | 05909990741878 | 43,2 | 45,36 | 54,04 | 50,52 | | 3,52 |
| Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg | 30 szt. | 05907626708127 | 39,96 | 41,96 | 50,64 | 50,52 | | 0,12 |
| Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg | 60 szt. | 05907626708134 | 79,92 | 83,92 | 96,6 | 96,6 | | 0,00 |
| Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg | 30 szt. | 05907626708141 | 79,92 | 83,92 | 96,6 | 96,6 | | 0,00 |
| Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg | 60 szt. | 05907626708158 | 159,84 | 167,83 | 184,51 | 184,51 | | 0,00 |
| Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg | 60 szt. | 05907626708196 | 319,68 | 335,66 | 356,53 | 356,53 | | 0,00 |
| Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg | 30 szt. | 05907626708103 | 19,98 | 20,98 | 26,62 | 25,26 | | 1,36 |
| Xanconalon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg | 60 szt. | 05907626708110 | 39,96 | 41,96 | 50,64 | 50,52 | | 0,12 |