



---

**Stanowisko nr 40/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.  
w sprawie finansowania bromku metylonaltreksonu (Relistor®)  
w leczeniu zaparć poopiodowych u chorych leczonych  
paliatywnie z powodu chorób nowotworowych**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bromku metylonaltreksonu (Relistor®) w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u pacjentów leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Bromek metylonaltreksonu, będący antagonistą obwodowych receptorów opioidowych, jest skuteczną terapią zaparć wywołanych opioidami. Lek przeznaczony jest dla ciężko chorych pacjentów, głównie onkologicznych, otrzymujących leczenie przeciwbólowe oparte na silnych opioidach w ramach terapii paliatywnej i może mieć bardzo istotny wpływ na jakość życia tych chorych. Jednak koszt terapii jest bardzo wysoki i zdaniem Rady powinien zostać istotnie obniżony.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8152-4/JM/09 z dnia 6 marca 2009r.), na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

**Problem zdrowotny**

U osób znajdujących się w terminalnej fazie choroby zaparcia są uciążliwym objawem, znacznie obniżającym jakość życia. Jest to szczególnie istotny problem w opiece paliatywnej, gdy poprawa jakości funkcjonowania wychodzi na plan pierwszy opieki nad pacjentem.<sup>1</sup>

Istotną i częstą przyczyną zaparć są leki. Około 40% pacjentów przyjmujących przewlekle leki opioidowe cierpi z powodu zaparć. Odsetek ten wzrasta do 90% u chorych otrzymujących opioidy z powodu chorób nowotworowych.<sup>1</sup> Leki opioidowe wywołują zaparcia poprzez spowalnianie perystaltyki przewodu pokarmowego oraz zmniejszanie wydzielania płynów do światła przewodu pokarmowego, co powoduje zwiększenie spoistości przesuwanej treści. Działanie zapierające odbywa się głównie obwodowo, poprzez antagonistyczny wpływ opioidów na receptory *mi*, obecne w splotach nerwowych ścian przewodu pokarmowego.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



## Obecna standardowa terapia

Leczenie zaparcí rozpoczyna się od postępowania ogólnego, polegającego na optymalizacji diety oraz zwiększeniu aktywności ruchowej chorego. Drugim etapem jest leczenie farmakologiczne. W zaparciach wywołanych lekami opioidowymi, w pierwszej kolejności stosuje się środki drażniące jelito oraz substancje osmotyczne. Długotrwałe zaparcie, oporne na doustne leczenie farmakologiczne lub też nietolerancja takiego leczenia, jest wskazaniem do wykonania wlewu doodbytniczego lub podania substancji przeczyszczającej w postaci czopka doodbytniczego. W przypadku nieskuteczności tych metod wykonuje się zabieg ręcznego wydobycia stolca<sup>1</sup>

## Proponowana terapia

Bromek metylonaltreksonu jest selektywnym antagonistą wiązania opioidowego receptora *mi*. Badania *in vitro* wykazały, że metylonaltrekson jest antagonistą opioidowego receptora *mi* z 8-krotnie mniejszym potencjałem dla opioidowego receptora *kappa* i znacznie mniejszym powinowactwem do opioidowego receptora *delta*.<sup>2</sup> Zdolność metylonaltreksonu, jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie metylonaltreksonu jako obwodowego antagonisty opioidowego receptora *mi*, w tkankach przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólowe opioidów na ośrodkowy układ nerwowy.<sup>2</sup>

Bromek metylonaltreksonu jest zarejestrowany do leczenia zaparcí wywołanych opioidami u osób z zaawansowanymi chorobami otrzymujących leczenie paliatywne, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca.<sup>2</sup> Wskazanie rejestracyjne pokrywa się ze wskazaniem z rozpatrywanego wniosku refundacyjnego.<sup>1</sup>

Zalecana dawka metylonaltreksonu bromku wynosi 8 mg dla pacjentów ważących 38-61kg lub 12 mg dla pacjentów ważących 62-114kg. Standardowo stosuje się pojedynczą dawkę, podawaną co drugi dzień. Dawki można również podawać w dłuższych odstępach czasu, w zależności od potrzeby klinicznej.<sup>2</sup>

## Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe to krótkoterminowe badania kliniczne (faza zaślepią do 2 tygodni, obserwacje do 4 miesięcy) wskazujące na efektywność kliniczną bromku metylonaltreksonu w leczeniu zaparcí wywołanych lekami opioidowymi u osób leczonych paliatywnie, gdy odpowiedź na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest niewystarczająca. Relistor istotnie zwiększał odsetek osób z wypróżnieniem w 4 godziny od podania leku, odsetek osób u których wystąpiło wypróżnienie w ciągu 24 godzin, odsetek osób z co najmniej 3 wypróżnieniami w tygodniu. Skracał również medianę czasu od podania leku do wypróżnienia. W analizowanych badaniach bromek metylonaltreksonu nie był porównywany z żadnym aktywnym leczeniem.<sup>1</sup>

Wyniki analizy wnioskodawcy popierają inne doniesienia wtórne.<sup>3</sup>

## Bezpieczeństwo terapii

Bromek metylonaltreksonu powoduje głównie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jak bóle brzucha, wzdęcia, nudności, biegunka, ale również zawroty głowy. Ponadto, często pojawiają się zmiany w miejscu iniekcji leku.<sup>1,2</sup>

Stosowanie bromku metylonaltreksonu jest przeciwwskazane u chorych ze stwierdzoną lub podejrzaną mechaniczną niedrożnością jelit lub wymagających interwencji chirurgicznej spowodowanej objawami ostrego brzucha.<sup>2</sup>

## Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna wskazała, że leczenie zaparcí bromkiem metylonaltreksonu jest terapią kosztowną. Przyjmując dopuszczalne dawkowanie za Charakterystyką Produktu Leczniczego, miesięczny koszt leczenia wynosi do ok. 1400 zł miesięcznie. Koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi około 225 tys. zł.<sup>1</sup>

Analiza wpływu na budżet pokazała, że finansowanie bromku metylnaltreksonu na warunkach zaproponowanych przez wnioskodawcę wiązałoby się z dodatkowymi wydatkami rządu 3,35 mln zł w pierwszym roku refundacji, ok. 8 mln w drugim i 9,5 mln zł w trzecim.<sup>1</sup>

Australijski PBAC i kanadyjski CEDAC nie rekomendują finansowania bromku metylnaltreksonu w leczeniu zaparć wywołanych lekami opioidowymi u pacjentów paliatywnych.<sup>4,5</sup>

Szkockie SMC rekomenduje finansowanie takiej terapii, pod warunkiem stosowania jej przez lekarzy specjalizujących się w medycynie paliatywnej.<sup>6</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna postanowiła rekomendować finansowanie bromku metylnaltreksonu ze środków publicznych pod warunkiem istotnego obniżenia ceny.

### **Piśmiennictwo:**

1. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Relistor
3. Orleans R.J. Food and Drugs Administration. 2008. Methylaltraxone Bromide Injection. Clinical Review. NDA 21-964
4. Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). Meeting Agenda - March 2009 PBAC Meeting
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2009. CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation. Methylaltraxone (Relistor – Wyeth Canada)
6. Scottish Medicines Consortium (SMC). 2008. Methylaltraxone 12mg in 0.6ml solution for injection (Relistor). No. (518/08)