Rekomendacja nr 243/2014

z dnia 17 listopada 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 szt.; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt.; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt.; Palexia retard (tapentadolum) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt. we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu nowotwory złośliwe

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 sztuk kod EAN: 5909990865567; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865598; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865635; Palexia retard (tapentadolum) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865666; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865697, we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu nowotwory złośliwe.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 sztuk kod EAN: 5909990865567; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865598; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865635; Palexia retard (tapentadolum) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865666; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865697, we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu nowotwory

złośliwe, w ramach nowej grupy limitowej, z odpłatnością ryczałtową (we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie we wskazaniu nowotwory złośliwe.

Tapentadol jest lekiem o udowodnionej skuteczności terapii we wnioskowanych wskazaniach, przy niższym, w porównaniu do innych analizowanych opioidów – oksykodonu i morfiny - ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Stosowanie leku w medycynie paliatywnej w chorobach nowotworowych, rozszerza dotychczasowe możliwości indywidualizacji terapii, jak i doboru dawki w zależności od nasilenia dolegliwości bólowych. Podkreślić również należy pozytywny wpływ leczenia przeciwbólowego na jakość życia chorych terminalnych. Szczególna przydatność obserwowana jest w bólu przewlekłym, gdy „słabe" opioidy nie dają oczekiwanego efektu. Lek cechuje mniejsze ryzyko występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym zaparć.

W przypadkach bólu neuropatycznego o różnej etiologii, lek uzyskał pozytywną rekomendację NICE w 2013, a SIGN w rekomendacji z 2013 wskazuje na potencjalną przydatność tapentadolu w niektórych przewlekłych stanach bólowych, takich jak ból neuropatyczny lub mieszany. Lek jest również pozytywnie oceniany przez powołanych przez AOTM ekspertów klinicznych.

Pozytywne rekomendacje do stosowania we wskazaniu nowotwory złośliwe wydały m.in. agencje belgijska KCE w 2013 r. i hiszpańska SEOM w 2012.

Prezes Agencji uważa za niezbędne zaproponowanie przez wnioskodawcę korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka oraz obniżenia ceny detalicznej leku do najniższej ceny w UE.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 sztuk kod EAN: 5909990865567; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865598; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865635; Palexia retard (tapentadolum) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865666; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865697, wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej z kategorią dostępności refundacyjnej: Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z odpłatnością ryczałtową oraz w kategorii Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: nowotwory złośliwe, wydawany bezpłatnie.
Proponowane ceny zbytu netto (zgodnie z wnioskiem):
Palexia retard 50 mg, 60 sztuk:
Palexia retard 100 mg, 60 sztuk:
Palexia retard 150 mg, 60 sztuk:
Palexia retard 200 mg, 60 sztuk:
Palexia retard 250 mg, 60 sztuk:

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka

Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek. Ból może powstawać w wyniku podrażnienia receptorów bólowych bądź obniżenia progu ich pobudliwości. Pojawić się może także jako konsekwencja uszkodzenia układu nerwowego, a także następstwo choroby nowotworowej. Jest to ból przewlekły o receptorowym i niereceptorowym mechanizmie powstawania. Może mieć charakter ostry, przewlekły lub przewlekły przebiegający z zaostrzeniami. Jego występowanie wiąże się bezpośrednio z nowotworem, może wynikać z leczenia onkologicznego lub mieć podłoże nienowotworowe (np. bóle wieńcowe, reumatyczne). Ból nowotworowy, jako ból przewlekły, może doprowadzić chorego do przygnębienia, niepokoju oraz wyczerpania fizycznego, które wynika np. z braku snu. Ból przewlekły, w odróżnieniu od ostrego charakteryzuje się brakiem pobudzenia układu współczulnego i endokrynnego, objawami depresyjnego nastroju, nadmiernej drażliwości i zdenerwowania. Do innych typowych cech bólu przewlekłego zaliczyć można: obniżone libido, zaburzenia snu, ociężałość psychoruchową, obniżony próg bólu, zmiany wzorca zachowań związanych z jedzeniem (wzrost lub spadek apetytu).

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez GUS, 56% populacji w wieku 15 lat i starszym w okresie ostatnich 4 tygodni poprzedzających badanie odczuwało ból lub dyskomfort fizyczny, z czego silny lub wyjątkowo silny ból deklarowało 10% populacji.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP ER) jest silnie działającą substancją przeciwbólową, posiadającą w jednej cząsteczce dwojakie działanie: agonistyczne na receptor opioidowy μ, i hamujące wychwyt zwrotny noradrenaliny (TAP ER jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy farmakologicznej leków przeciwbólowych, zwanej MOR-NRI). TAP ER wywołuje działania przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów.

Wnioskowane wskazania: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji (tj. pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym) oraz nowotwory złośliwe.

Zgodnie z ChPL produkt Palexia retard jest wskazany u osób dorosłych z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Ze względu na to, że w różnych krajach natężenie bólu jest inaczej definiowane, wnioskodawca w przedłożonych analizach uwzględnił chorych z bólem przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do dużego. W związku z powyższym uznano, że populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie przeciwbólowe polega na doborze leków analgetycznych oraz jednoczesnym stosowaniu leczenia uzupełniającego. Leczenie analgetyczne dobierane jest na podstawie nasilenia bólu, określanego za pomocą skal analgetycznych oraz drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, a towarzyszące mu leczenie uzupełniające na podstawie ustalonego szczegółowo rozpoznania patomechanizmu bólu.

W analizach wnioskodawcy, jako komparatory uwzględnione zostały 2 technologie medyczne: oksykodon w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu oraz morfina w tabletkach o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu. Przy wyborze komparatorów wnioskodawcy uwzględniono jedynie te leki, których droga i forma podania jest zbieżna z formą podania tapentadolu (tabletki doustne o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu). Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich refundowanych technologii opcjonalnych dla TAP ER stosowanych w populacji docelowej. Morfina oraz oksykodon w postaci tabletek doustnych, stanowią standard leczenia bólu przewlekłego, jednakże należy podkreślić, iż na dzień złożenia wniosku na liście leków refundowanych

znajdowały się także inne produkty lecznicze finansowane we wnioskowanych wskazaniach, które zdaniem Agencji powinny zostać uwzględnione w analizach wnioskodawcy: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanyl (system transdermalny - tylko dla wskazania ból nowotworowy), metadon (syrop - tylko dla wskazania ból nowotworowy), morfina (tabl. powl. - tylko dla wskazania ból nowotworowy, roztwór do wstrzykiwań).

Spośród silnych opioidów dostępnych w Polsce jest także lek Targin (połączenie oksykodonu z naloksonem), jednakże lek ten na dzień złożenia wniosku, nie był produktem refundowanym i nie został uwzględniony jako technologia alternatywna w analizie wnioskodawcy. Agencja pragnie zauważyć, iż w toku prac nad analizą weryfikacyjną dla produktu Palexia retard, lek Targin (oksykodon+nalokson) został umieszczony w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku i jest obecnie refundowany we wskazaniu ból nowotworowy. W związku z powyższym Agencja uwzględniła Targin jako refundowany komparator w bólu nowotworowym dla TAP ER w analizie weryfikacyjnej.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia retard) w porównaniu z innymi silnymi opioidami o przedłużonym/ kontrolowanym uwalnianiu, tj. oksykodon, morfina, w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Biorąc pod uwagę charakter bólu oraz wnioskowane wskazania refundacyjne wyniki przeglądu zostały osobno przedstawione dla populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz przewlekłym bólem nienowotworowym.

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę dla dwóch wskazań: nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach odnaleziono łącznie 7 badań randomizowanych. W wyniku przeprowadzonego kontrolnego wyszukiwania Agencji nie zidentyfikowano dodatkowych randomizowanych badań, poza włączonymi do analizy wnioskodawcy, w tym badań, w których technologia wnioskowana porównywana byłaby bezpośrednio z oksykodonem i naloksonem (produkt leczniczy Targin).

Skuteczność tapentadolu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oceniano na podstawie dwóch badań: *Imanaka 2013* – porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu, *Kress 2014* - porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z morfiną o przedłużonym uwalnianiu. Skuteczność tapentadolu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym oceniano na podstawie 5 badań: *Afilalo 2010, Buynak 2010,* [redacted]*, Etropolski 2011* – badania porównujące leczenie preparatami o przedłużonym uwalnianiu: tapentadol z oksykodonem (TAP ER vs OXY CR), w okresie 15 tygodni (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub ból dolnego odcinka kręgosłupa) oraz *Wild 2010* – badanie porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o kontrolowanym uwalnianiu (TAP ER vs OXY CR), w okresie 52 tygodni (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów lub ból dolnego odcinka kręgosłupa).

W opinii Agencji, włączenie do przeglądu badania Etropolski 2011 jest niezasadne, ze względu na niespełnienie kryterium dot. przedstawienia wyników dla interwencji tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu.

<u>Ból nowotworowy</u>

W badaniu *Kress 2014* wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść tapentadolu vs MOR CR (morfina o kontrolowanym uwalnianiu) w częstości zastosowania leczenia doraźnego w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między TAP ER a MOR CR, w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz oceny natężenia bólu.

W badaniu *Imanaka 2013* nie wykazano istotnych statystycznie różnić dla porównania TAP ER vs OXY CR (oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu) dla żadnego ocenianego punktu końcowego, tj. odpowiedzi na leczenie, oceny korzyści z leczenia; zastosowania terapii ratunkowej, oceny natężenia bólu, średnich dawek oraz liczby dni stosowanych terapii zastępczych.

Ból nienowotworowy

W badaniu *Wild 2010* (o najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie) nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania TAP ER vs OXY dla żadnego ocenianego punktu końcowego, tj. zastosowania leków dodatkowych, oceny natężenia bólu, subiektywnej oceny korzyści z leczenia w ocenie pacjenta oraz badaczy.

Skuteczność praktyczna

Dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności preparatu tapentadolu na podstawie dwóch badań: *Strick 2014* i *Schwittay 2013* wykazały, iż większość pacjentów po zastosowaniu TAP ER osiągnęła pożądaną redukcję natężenia bólu.

Bezpieczeństwo stosowania

Ból nowotworowy

W badaniu *Kress 2014* wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść TAP ER vs MOR CR w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść TAP ER względem MOR CR dla punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia.

W badaniu *Imanaka 2013* wykazano istotną statystycznie przewagę TAP ER vs OXY CR w częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania: progresji choroby, zgonów ogółem, zgonów z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych związanych z: zaburzeniami ogółem oraz stanem w miejscu podania, zdarzeniami żołądkowo – jelitowymi, układu nerwowego, metabolizmu i odżywiania, psychicznymi oraz krwi i układu limfatycznego, przerwania leczenia ogółem; z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs ang. *adverse events*), z powodu występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) ogółem jak i z powodu poszczególnych TEAEs oraz z powodu progresji choroby.

Ból nienowotworowy

W badaniu *Wild 2010* wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TAP ER vs OXY CR dla zdarzeń niepożądanych (TEAEs występujące u ≥5%), takich jak: zaburzenia żołądkowo – jelitowe ogółem, zaparcia, nudności, wymioty, świąd, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, a także dla punktów końcowych dotyczących przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs).

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść TAP ER vs OXY CR w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: suchość w ustach, bóle głowy, zaburzenia psychiczne oraz w częstości występowania przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia.

Profil bezpieczeństwa oceniany w badaniach dotyczących skuteczności praktycznej stosowania TAP ER wykazał, iż do najczęściej raportowanych ADRs należały: nudności, zawroty głowy oraz wymioty. Częstość występowania pozostałych ADRs w badaniu tj. biegunki, zaparć, zaburzeń snu, niepokoju nie przekraczała 0,5% w badaniu *Schwittay 2013* oraz 2,9% w badaniu *Strick 2014*.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

- .

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa – **ból nowotworowy**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania TAP ER o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w porównaniu z OXY CR (oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu).

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w 4-tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej. W analizie uwzględniono koszty leczenia z udziałem TAP ER i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, koszty kolejnej linii leczenia, koszty opieki nad pacjentem oraz koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych. Model ekonomiczny został skonstruowany w programie TreeAge Pro 2013. Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych efektów zdrowotnych dotyczących skuteczności, w modelu wnioskodawcy uwzględniono dane dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę dla porównania TAP ER vs OXY CR w badaniu *Imanaka 2013*.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla bólu nowotworowego wykazano, iż tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu jest technologią bardziej skuteczną oraz droższą. Oszacowane wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 58 953 PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS
- w perspektywie wspólnej: PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 50 498 PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

i są niższe od określonego progu opłacalności kosztowej wynoszącego (na dzień złożenia analiz) 111 381 PLN/QALYG. W związku z powyższym tapentadol jest technologią opłacalną kosztowo w porównaniu do oksykodonu.

Przy ww. wartościach ICUR i progu opłacalności, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych i wynoszą w PLN, z perspektywy NFZ z RSS i (bez RSS) oraz wspólnej z RSS i (bez RSS), odpowiednio:) oraz) dla 50 mg;) oraz) dla 100 mg;) oraz) dla 150 mg;) oraz) dla 200 mg;) oraz) dla 250 mg.

W analizie wrażliwości, zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności kosztowej TAP ER w porównaniu do OXY CR w bólu nowotworowym wystąpiła tylko w przypadku przyjęcia maksymalnego prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP ER w badaniu *Imanaka 2013*. Zmiana wnioskowania, tj. technologia z opłacalnej stała się nieopłacalna względem progu 111 381 PLN, wystąpiła zarówno w perspektywie płatnika, jak i w wspólnej w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS. Duże obniżenie procentowe ICUR w stosunku wartości w analizie podstawowej (od -45% do -50%), które nie prowadzi do zmiany wnioskowania nastąpiło natomiast w przypadku przyjęcia minimalnego prawdopodobieństwa wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP ER w badaniu *Imanaka 2013*.

Obliczenia własne Agencji

Agencja przedstawiła wyniki obliczeń własnych, uwzględnienia alternatywnej wartości obniżenia użyteczności z powodu zaprać z analizy NICE 2012 oraz przedstawiła wyniki zestawienia kosztów dla TAP ER oraz technologii opcjonalnych w bólu nowotworowym.

Wartości ICUR, będące wynikiem uwzględnienia alternatywnej wartości obniżenia użyteczności z powodu zaparć z analizy NICE 2012, zmieniły się o kilkadziesiąt tys. PLN i nie spowodowały przekroczenia progu opłacalności, tym samym obliczona cena progowa była w dalszym ciągu wyższa od wnioskowanej). Wartości ICUR uzyskane w wyniku uwzględnienia alternatywnej wartości obniżenia użyteczności wynosiły: dla perspektywy NFZ: PLN/QALYG z RSS oraz 108 339 PLN/QALYG bez RSS; dla perspektywy wspólnej: PLN/QALYG z RSS oraz 92 802 PLN/QALYG bez RSS .

Przy wartościach ICUR oszacowanych w związku ze zmianą wysokości progu opłacalności w trakcie prac nad analizą wynoszącym aktualnie 119 577 PLN w 2014 r., ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych i wynoszą z perspektywy NFZ z RSS i (bez RSS): i ( ) PLN dla dawki a 50 mg, i ( ) dla dawki a 100 mg, i ( ) dla dawki a 150 mg, i ( ) dla dawki a 200 mg, i ( ) dla dawki a 250 mg oraz z perspektywy wspólnej odpowiednio: i ( ), i ( ), i ( ), i ( ), i ( ).

Na podstawie przeprowadzonego przez Agencję zestawienia kosztów nabycia poszczególnych leków refundowanych w horyzoncie 4 tygodni, można stwierdzić, że terapia preparatem Palexia retard jest bardziej kosztowna w porównaniu do wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych w bólu nowotworowym, zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej w wariantach z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa – **ból nienowotworowy**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania TAP ER o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w porównaniu z OXY CR o.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej. Model ekonomiczny został skonstruowany w programie TreeAge Pro 2013. W analizie uwzględniono koszty leczenia z udziałem TAP ER i OXY CR, koszty kolejnej linii leczenia, koszty opieki nad pacjentem oraz koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych efektów zdrowotnych dotyczących skuteczności w najdłuższym okresie obserwacji równym 52 tyg, w modelu wnioskodawcy uwzględniono dane dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę dla porównania TAP ER vs OXY CR w badaniu *Wild 2010*.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla bólu nienowotworowego wykazano, iż TAP ER w porównaniu do OXY CR jest technologią bardziej skuteczną oraz droższą. Oszacowane wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 84 210 PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,
- w perspektywie wspólnej: PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 77 857 PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

i są niższe od progu opłacalności kosztowej wynoszącego 111 381 PLN/QALYG. TAP ER jest więc technologią opłacalną kosztowo w porównaniu do OXY CR.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych wynoszą w PLN z perspektywy NFZ z RSS i (bez RSS) oraz wspólnej z RSS i (bez RSS) odpowiednio:) oraz) dla 50 mg;) oraz) dla 100 mg;) oraz) dla 150 mg;) oraz) dla 200 mg;) oraz) dla 250 mg.

W analizie wrażliwości wnioskodawcy, zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności kosztowej TAP ER w porównaniu do OXY CR w bólu nienowotworowym wystąpiła w przypadku przyjęcia w modelu wartości obniżenia użyteczności z powodu zaparć i nudności/wymiotów na podstawie *Schmier 2002* (0,14 zamiast 0,34) oraz wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparć na podstawie *Greiner 2006* (0,19 zamiast 0,113). Zmiana wnioskowania wystąpiła zarówno w perspektywie płatnika, jak i w wspólnej w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS. Wyznaczone w wyniku zmiany powyższych parametrów wartości ICUR wynosiły w zależności od wariantu odpowiednio od 160 089 do 185 339 PLN/QALYG dla parametrów z badania *Shmier 2002* oraz od 142 387 do 164 846 PLN/QALYG dla parametrów z badania *Greiner 2006* i były wyższe niż próg opłacalności równy 111 381 PLN/QALYG.

Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą wysokości progu opłacalności w trakcie prac nad analizą Agencja przeliczyła, że przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym aktualnie 119 577 PLN w 2014 r., ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych i z perspektywy NTZ wynoszą z RSS (bez RSS): PLN (204,30) dla dawki a 50 mg, (408,59) dla dawki a 100 mg, (612,89) dla dawki a 150 mg, (817,18) dla dawki a 200 mg, (1021,48) dla dawki a 250 mg; a z perspektywy wspólnej odpowiednio: (212,70), (425,40), (638,10), (850,80), (1063,50).

Na podstawie przeprowadzonego przez Agencję zestawienia kosztów stosowania TAP ER oraz technologii opcjonalnych w bólu nienowotworowym można stwierdzić, że terapia preparatem Palexia retard jest bardziej kosztowna ze wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w bólu nienowotworowym zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej, w wariantach z/bez uwzględnienia proponowanego RSS.

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

Agencja uznaje, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne (*Imanaka 2013*) porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu, zgodnie z którym wykazano wyższość wnioskowanej technologii w leczeniu bólu nowotworowego nad dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, czyli alternatywną technologią opcjonalną (tj. oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu) w zakresie wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wnioskodawcy miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ oraz pacjenta związanych z refundacją produktu leczniczego Palexia retard zawierającego tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Uwzględniono utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku oraz przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2015-2016). Założono, że średni czas terapii silnymi opioidami wyniesie 365 dni. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i pacjenta.

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że technologia wnioskowana będzie przejmowała udziały w rynku od leków, których zakres wskazań refundacyjnych obejmuje leczenie pacjentów z bólem przewlekłym:

- w przypadku bólu nowotworowego: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanyl (system transdermalny), metadon (syrop), morfina (tabletki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu) i oksykodon (tabletki o przedłużonym uwalnianiu); natomiast udziały preparatów zawierających morfinę w postaci roztworu do wstrzykiwań w rozważanym horyzoncie czasowym analizy pozostaną na niezmienionym poziomie (TAP er nie będzie przejmował udziałów morfiny zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów).
- w przypadku bólu nienowotworowego: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), oksykodon (tabletki o przedłużonym uwalnianiu),

Rozważono 2 scenariusze: istniejący – który zakłada brak refundacji TAP ER w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego oraz scenariusz „nowy", w którym tapentadol o przedłużonym uwalnianiu uzyska refundację, będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie we wskazaniu: nowotwory złośliwe i za odpłatnością ryczałtową: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na 1133 i 1718 osób z bólem nowotworowym oraz 752 i 1140 z bólem nienowotworowym w dwóch kolejnych latach, co daje sumę 1884 pacjentów w roku pierwszym i 2857 w roku drugim.

Uwzględniono jedynie koszty nabycia substancji czynnej. Pominięto koszty pacjentów przebywających w hospicjach (stacjonarnych lub domowych) ponieważ są one niezależne od opcji terapeutycznej (są nieróżniące między rozpatrywanymi scenariuszami).

Wyniki analizy wnioskodawcy w wariancie podstawowym wykazały, że objęcie refundacją TAP ER we wskazaniu nowotwory złośliwe z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS), będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. PLN w roku 2015 do ok. PLN w 2016 r. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 9,6 mln PLN do ok 14,6 mln PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 363 tys. PLN do 392 tys. PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariancie minimalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów NFZ od ok. PLN w roku 2015 do ok PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od 5,5 mln PLN w 2015 roku, do 11,1 mln PLN w roku 2016 roku. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 397 tys. do ok. 574 tys PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariancie maksymalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. PLN w roku 2015 do ok. PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 17,7 mln PLN do ok 55,9 mln PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 345 tys. PLN do 376 tys. PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r.

Wyniki analizy wnioskodawcy w wariancie podstawowym wykazały, że objęcie refundacją TAP ER we wskazaniu: wszystkie zarejestrowane wskazania (ból nienowotworowy) z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS), będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. PLN w roku 2015 do ok. PLN. 2016 r. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 6,5 mln PLN do ok. 9,9 mln PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objecie refundacją leku Palexia retard w bólu nienowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 191 tys. PLN do 188 tys. PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariancie minimalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów NFZ od ok. PLN w roku 2015 do ok. PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od 3,7 mln PLN w 2015 roku, do 7,5 mln PLN w roku 2016 roku. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 200 tys. do ok. 195 tys PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariancie maksymalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. PLN w roku 2015 do ok. PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 16,1 mln PLN do ok 50,6 mln PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 159 tys. PLN do 68 tys. PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r.

Obliczenia własne Agencji
Wnioskodawca nie przedstawił wyników inkrementalnych ogółem dla obu wnioskowanych wskazań: nowotwory złośliwe (ból nowotworowy) oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (ból nienowotworowy).

Biorąc pod uwagę koszty ogółem jakie wiążą się z objęciem refundacją TAP ER we wskazaniach nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, przy uwzględnieniu RSS wykazano wzrost kosztów NFZ o ok. PLN w roku 2015 do ok. PLN w roku 2016 w wariancie podstawowym. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 16 mln PLN do ok 24 mln PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard

w obu wskazaniach spowoduje oszczędności od ok. 554 tys. PLN do 579 tys. PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariancie minimalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów NFZ od ok. PLN w roku 2015 do ok PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od 9,2 mln PLN w 2015 roku do 18,6 mln PLN w roku 2016. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w obu wskazaniach spowoduje oszczędności od ok. 597 tys. do ok. 769 tys PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariancie maksymalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. PLN w roku 2015 do ok. PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 33,8 mln PLN do ok 106,5 mln PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w obu wskazaniach spowoduje oszczędności od ok. 503 tys. PLN do 443 tys. PLN, odpowiednio w 2015 i 2016 r.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązanie polegające na rozpowszechnianiu wśród społeczeństwa wiedzy na temat tańszych odpowiedników, która pozwoli płatnikowi publicznemu na wygenerowanie oszczędności. W wyniku przeprowadzonych działań (np. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu; ogłoszenia społeczne w mediach) według wnioskodawcy nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy produkt w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną niższą od ceny produktu stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oszczędnościowe na podstawie przeprowadzonej symulacji efektów w grupie limitowej *15.0 (Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina)*.

W omawianej grupie limitowej znajdują się 53 produkty lecznicze dostępne za odpłatnością ryczałtową.

W związku z przyjętym założeniem o braku zmienności struktury sprzedaży w analizowanym horyzoncie czasowym, w scenariuszu bez rozwiązania oszczędnościowego, podstawę limitu będzie stanowił produkt o nazwie Siofor 850.

Efektem wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej nr *15.0 (Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina),* jest przesunięcie podstawy limitu na produkt o nazwie Metformin Bluefish, który posiada najniższą cenę

detaliczną w przeliczeniu na dzienną dawkę leku. Zmiana ta możliwa będzie dzięki zakładanemu wzrostowi sprzedaży wspomnianego produktu do poziomu 15,1% ilościowego obrotu DDD zrealizowanego w tej grupie limitowej.

Przedstawione przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe, na przykładzie wybranej grupy limitowej, prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości 44,5 mln PLN rocznie, które przewyższają maksymalne roczne koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Palexia retard wykazane w analizie wpływu na budżet w wariancie z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przeprowadzone wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dla wnioskowanych wskazań, tj. ból przewlekły w nowotworach złośliwych oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. przewlekły ból nienowotworowy) pozwoliło zidentyfikować w leczeniu bólu nowotworowego wytyczne: Polska: Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej PTMP (Ciałkowska-Rysz 2014), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013, USA: The National Comprehensive Cancer Network NCCN 2014, Europa: EAU 2013, European Society of Medical Oncology ESMO 2012, European Association for Palliative Care EAPC 2012, Belgia: Belgian Health Care Knowledge Centre KCE 2013, Anglia i Walia: The National Institute for Clinical Excellence NICE 2012, Hiszpania: Sociedad Española de Oncología Médica SEOM 2012.

Dla wskazania ból nienowotworowy odnaleziono 16 rekomendacji: Polska: PTMP (Ciałkowska-Rysz) 2014, Wordliczek 2011, Francja: Prescrire 2014, USA: Work Loss Data Institute WLDI 2014, Institute for Clinical Systems Improvement ICSI 2013, Agency For Healthcare Research And Quality AHRQ 2011, Department of Veterans Affairs/Department of Defense VA/DoD 2013, American Society of Interventional Pain Physicians ASIPP 2012, American Medical Directors Association AMDA 2012, American Association of Neurology AAN 2011, American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia ASA/ASRA 2010, Anglia i Walia: NICE 2013, NICE 2009, Szkocja: Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2013, Guidelines and audit implementation network GAIN 2011, Wielka Brytania: British Pain Society BPS 2010.

Wymienione wyżej rekomendacje zarówno dla wskazania w nowotworach złośliwych jak i we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (ból nienowotworowy) dotyczące leczenia bólu przewlekłego o silnym natężeniu zalecają zastosowanie silnych opioidów. Wskazywanym w rekomendacjach lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. Ponadto, spośród leków III stopnia drabiny analgetycznej wg WHO, najczęściej wymienia się: oksykodon, hydromorfon, metadon, fentanyl, buprenorfinę.

Tapentadol wymieniają 2 rekomendacje dotyczące leczenia bólu nowotworowego, który może być stosowany w leczeniu bólu przewlekłego. W przypadku bólu nienowotworowego, 7 rekomendacji wymienia tapentadol wśród silnych opioidów stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego (5 rekomendacji z USA).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne dla wnioskowanej technologii medycznej (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2013 (Australia)), w tym dwie rekomendacje z ograniczeniami (Scottish Medicines Consortium SMC 2011 (Szkocja), All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2011 (Walia)), które odnosiły się do subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu po zastosowaniu siarczanu morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu. Ponadto, odnaleziono dwie rekomendacje negatywne dla TAP ER w leczeniu bólu przewlekłego (Haute Autorité De Santé HAS 2014 (Francja), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2011 (Kanada)).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Palexia reatrd (w wielkości opakowań takich jak wskazanych we wnioskach, 60 sztuk) jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Lek jest finansowany ze 100% odpłatnością, w trzech krajach. W Czechach finansowanie Palexia retard jest ograniczone do bólu nienowotworowego, jeśli zawiodło „leczenie standardowe" (silne opioidy), na skutek wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów. Tylko w Hiszpanii stosowany jest instrument podziału ryzyka (RSS ok. 7%), a cena zbytu netto niższa, niż wnioskowana.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Słowacja), a w 7 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. W Słowacji lek jest finansowany w zależności od wielkości opakowania, tj. przy opakowaniu leku 250 mg i 200 mg lek jest finansowany ze 100% odpłatnością. Natomiast opakowania 50 mg, 100 mg i 150 mg, odpowiednio: ok. 88%, 90% i 89% ceny detalicznej leku. Nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.09.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-185/KB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 sztuk kod EAN: 5909990865567; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865598; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865635; Palexia retard (tapentadolum) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865666; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865697, we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji oraz Nowotwory złośliwe, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 337/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865567) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe, 338/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865598) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe, 339/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865635) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe, 340/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865666) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe, 341/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865697) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 337/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865567) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 338/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865598) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 339/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865635) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 340/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865666) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe

5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 341/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Palexia retard (tapentadolum) (EAN: 5909990865697) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe
6. Wniosek o objęcie refundacją leku Palexia retard (tapentadolum) we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane wskazania oraz nowotwory złośliwe. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-36/2014.