



**Stanowisko nr 2/1/17/2009 z dnia 14 września 2009 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych chlorowodoru
metadonu (Methadone Hydrochloride Molteni®) w leczeniu bólu
w chorobach nowotworowych**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodoru metadonu (Methadone Hydrochloride Molteni®) w leczeniu bólu w chorobach nowotworowych, w ramach wykazu leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Biorąc pod uwagę podobną skuteczność chlorowodoru metadonu do morfiny o przedłużonym działaniu oraz fentanylu w postaci systemów transdermalnych, w zakresie kontroli bólu nowotworowego oraz wpływu na jakość życia pacjentów, a także niższe koszty terapii względem komparatorów, Rada uznała za zasadne finansowanie go ze środków publicznych w ramach wykazu leków wydawanych bezpłatnie. Rada zwraca uwagę na potrzebę szczególnej kontroli przepisywania wnioskowanego leku, na przykład poprzez wydawanie go na receptę z wtórnikiem, jak w przypadku pozostałych opioidów.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7662-34/CK/09 z dnia 4 września 2008r.), na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych. Komplet materiałów przekazano do AOTM w dniu 2 kwietnia 2009.

Problem zdrowotny

Problem bólów nowotworowych dotyczy 75% osób z zaawansowaną chorobą nowotworową, co w skali kraju oznacza, że każdego roku leczenia przeciwbólowego wymaga 50-64 tys. pacjentów. Określenie „ból nowotworowy” odnosi się do bólów spowodowanych rozrostem i naciekaniem nowotworu, powstałych w wyniku leczenia przeciwnowotworowego oraz związanych z ogólnym stanem pacjenta z nowotworem (wyniszczeniem, unieruchomieniem, infekcjami itd.). Około 90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie.¹

Obecna standardowa terapia

Leczenie bólu powinno odbywać się zgodnie z zasadami określonymi w tzw. „drabinie przeciwbólowej”, która zakłada stosowanie coraz mocniejszych analgetyków w miarę narastania bólu. Leczenie rozpoczyna się za pomocą prostych analgetyków (np. ibuprofen), następnie dołącza się

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, późn. zm. (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135) oraz w trybie określonym w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. 2009 nr 118 poz. 989).



słaby opioid (tramadol, kodeina), który w trzecim etapie zamienia się na mocny opioid (morfina, fentanyl). Terapia powinna obejmować również wszechstronne leczenie uzupełniające.¹

Podstawowymi silnymi opioidami stosowanymi w praktyce klinicznej w Polsce są morfina (głównie w postaci preparatów o przedłużonym działaniu) i fentanyl w postaci plastrów. Inne silne opioidy (metadon, buprenorfina) nie są w Polsce popularne.²

Proponowana terapia

Metadon jest opioidowym środkiem przeciwbólowym, agonistą receptora opioidowego, oddziałującym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i na mięśnie gładkie jelit w sposób podobny do morfiny. Metadon powoduje zespół abstynencyjny, podobny jak w przypadku morfiny, różniący się bardziej stopniowanym stadium wstępnym, umiarkowanie dłuższym przebiegiem i mniej uporczywymi objawami. Podawanie doustne powoduje stopniowy okres wstępny, spadek maksymalnych poziomów i dłuższy okres działania analgetycznego, w porównaniu z morfiną.³

Metadon jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, w ciągu 30 minut po podaniu doustnym. Osiąga maksymalne stężenie we krwi w 3 do 4 godzin później. Średnio ok. 85% metadonu obecnego w osoczu krwi krąży w postaci związanej z białkami. Metadon jest metabolizowany głównie w wątrobie: metabolity pierwszego przejścia przez wątrobę wydalone są z moczem i z żółcią, razem z małymi ilościami macierzystego leku. U pacjentów nie tolerujących metadonu, pozorny średni okres półtrwania po pojedynczej dawce wynosi około 15 godzin, podczas gdy w przypadku długotrwałego podawania, pozorny okres półtrwania wynosi 22 godziny.³

Metadon zarejestrowany jest w leczeniu: opioidowego zespołu abstynencyjnego, substytucyjnym uzależnień od heroiny i morfiny (w ramach specjalnych programów leczenia substytucyjnego) oraz jako lek drugiego rzutu, w zwalczaniu silnych bólów, zwłaszcza w chorobach nowotworowych i po operacjach chirurgicznych.³

Przedstawiony wniosek dotyczy tylko leczenia bólów nowotworowych za pomocą metadonu w postaci syropu 10, 20 i 100 ml.⁴

Zwykle stosowana dawka u osoby dorosłej wynosi 2,5 do 10 mg, powtarzana w razie potrzeby co 3 do 8 godzin. Dawkowanie metadonu jako leku przeciwbólowego należy regulować w zależności od nasilenia bólu i od reakcji organizmu pacjenta.³

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawiono przegląd systematyczny badań, porównujących metadon do morfiny o przedłużonym działaniu oraz fentanylu w postaci systemów transdermalnych w leczeniu bólu nowotworowego, przewlekłych bólów nienowotworowych oraz bólów neuropatycznych.⁴

Zakres badań przekracza wnioskowane wskazanie i tylko część analizy dotycząca bólów nowotworowych była rozpatrywana. Ponadto, większość badań włączonych do przeglądu oceniało metadon w pierwszym rzucie leczenia silnym opioidem, co nie jest jasne w kontekście wskazań rejestracyjnych, ale, zdaniem ekspertów, jest poprawne pod względem klinicznym.²

W porównaniu do obydwu komparatorów, metadon wykazywał się podobną skutecznością w zakresie kontroli bólu nowotworowego oraz wpływu na jakość życia pacjentów.⁴

Bezpieczeństwo terapii

Metadon charakteryzuje się podobnymi do innych silnych opioidów działaniami niepożądanymi, do których należą: depresja oddechowa, wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (euforia, sedacja, zawroty głowy itd.), zaparcie stolca. Ponadto, metadon może wywoływać uzależnienie fizyczne i psychiczne.³

Ze względu na nieprzewidywalną farmakokinetykę oraz szereg interakcji lekowych, metadon jest uważany za jeden z najbardziej niebezpiecznych silnych opioidów.^{2,3}

Istnieją dowody na częstsze wycofywanie się pacjentów z terapii metadonem niż morfiną, ze względu na występowanie działań niepożądanych – RR 4,04 (95% CI: 1,3-12,9).⁵

Stosowanie metadonu może powodować komorowe zaburzenia rytmu.⁶

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów, zastosowana wobec porównywalnej efektywności klinicznej metadonu i komparatorów, przeprowadzona była w horyzoncie czternastodniowym, ze względu na trudny do oszacowania czas trwania terapii danym opioidem. W scenariuszu odpowiadającym wskazaniom rejestracyjnym oraz wnioskowanemu wskazaniu refundacyjnemu, metadon był terapią tańszą niż morfina o przedłużonym działaniu i fentanyl w postaci systemów transdermalnych, a oszczędności rosły w miarę zwiększania dawek komparatorów.⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika wykazała, że przy zwiększeniu dostępności do leczenia silnymi opioidami po wprowadzeniu refundacji metadonu wydawanego pacjentom bezpłatnie, wydatki płatnika wzrosną o ok. 270 tys. zł w 1 roku, 320 tys. zł w 2 i 385 tys. zł w trzecim roku refundacji.⁴

Ponieważ refundacja metadonu zwiększy możliwości farmakoterapii paliatywnej oraz biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada zajęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Jarosz J., Hilgier M., de Walden-Gałuszko K., Kaczmarek Z.: Leczenie bólów nowotworowych. [W:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Red. Krzakowski M. i wsp.: Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2007: 445-456
2. Stanowisko eksperckie Pani Doktor Aleksandry Ciałkowskiej-Rysz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Medycyny Paliatywnej
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methadone Hydrochloride Molteni
4. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
5. Bruera E., Palmer J.L., Bosnjak S. et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22(1):185-92
6. Stanowisko Pani Dr n. med. Aleksandry Ciałkowskiej-Rysz