



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Padolten[®] (tramadol / paracetamol)
w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-15/2013

Data ukończenia: 19.09.2013

Wykaz skrótów

Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AE – Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy

AK – Analiza Kliniczna wnioskodawcy

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

COD – kodeina

DDD – (ang. Defined Daily Dose) – zdefiniowana dawka dzienna

DCOD – dihydrokodeina

GABP – gabapentyna

GUS – Główny Urząd Statystyczny

HK – hydrokodon

IBU – ibuprofen

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

PAR – paracetamol

PLC – placebo

PR (ang. *pain relief*)- zmniejszenie nasilenia bólu

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

SPID (ang. *sum of pain intensity differences*) – suma różnic nasilenia bólu

SPRID (ang. *sum of pain relief and pain intensity differences*) – sumaryczny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu i różnicy w nasileniu bólu

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TOTPAR (ang. *total pain relief*) - sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu

TRAM – tramadol

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

WHO - World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Teva Pharmaceuticals Polska 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Teva Pharmaceuticals Polska 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	7
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	7
2.4. Problem zdrowotny.....	8
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	10
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	10
2.5.2. Status rejestracyjny	11
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3. Ocena analizy klinicznej	12
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	12
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	12
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	16
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	16
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	18
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	18
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	18
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	18
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	24
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
3.3.4. Analiza skuteczności praktycznej.....	32
3.3.5. Analiza bezpieczeństwa praktycznego	35
3.3.6. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa.....	36
4. Ocena analizy ekonomicznej	39
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	39
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	39
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	45
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	45
4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	46

4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	46
4.4.4. Obliczenia własne agencji	47
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	51
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	51
5.3.2. Obliczenia własne agencji	52
6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	54
8. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	55
9. Opinie ekspertów.....	56
10. Kluczowe informacje i wnioski	58
11. Źródła.....	62
12. Załączniki	63

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLR-460-14713-12/MS/13
09.07.2013 r.

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolium), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., EAN: 5909990806294
- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolium), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., EAN: 5909990806287

Wnioskowane wskazania:

- Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu
- Nowotwory złośliwe

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

- lek dostępny w aptce na receptę w wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30% we wskazaniu: objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.
- Bezpłatnie we wskazaniu: nowotwory złośliwe.

Proponowana cena zbytu netto:

- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolium), 60 szt. – [redacted]
- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolium), 30 szt. – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny i wnioskodawca

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 09.07.2013, MZ-PLR-460-14713-12/MS/13 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM 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. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolium), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990806294,
- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolium), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990806287,

we wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 07.08.2013 r., znak AOTM-OT-4350-13(3)/KOj/2013, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 09.08.2013 r., znak MZ-PLR-460-19242-7/JA/13, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 22.08.2013, znak MZ-PLR-460-14713-14/MS/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Padolten® (tramadol z paracetamolem) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, Analiza kliniczna, Wersja 1.1. [REDACTED]
- Padolten® (tramadol z paracetamolem) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1. [REDACTED]
- Padolten® (tramadol z paracetamolem) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, Analiza wpływu na budżet, Wersja 1.1. [REDACTED]
- Padolten® (tramadol z paracetamolem) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.1. [REDACTED]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Padolten nie był dotychczas przedmiotem obrad RK/RP. Jednakże, dnia 6 kwietnia 2009 r. Rada Konsultacyjna AOTM wydała stanowisko nr 27/08/2009 z w sprawie finansowania chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar®) w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym. Produkt leczniczy Zaldiar jest **tożsamy** z produktem leczniczym Padolten.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dnia 6 kwietnia 2009 r. Rada Konsultacyjna AOTM wydała stanowisko nr 27/08/2009 z w sprawie finansowania chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar®) w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym. Produkt leczniczy Zaldiar jest **tożsamy** z produktem leczniczym Padolten.

Tabela 1. Stanowiska RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM dotyczące technologii alternatywnych

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 27/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r.	Stanowisko RK Rada Konsultacyjna1 rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar®) w objawowym leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym, w ramach wykazu leków refundowanych, z

	<p>odpłatnością 50%, a ryczałtową w chorobach nowotworowych, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu odpowiednika tramadolu o równoważnej mocy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zaldiar® jest preparatem złożonym, składającym się z dwóch powszechnie dostępnych i stosowanych substancji przeciwbólowych, o udowodnionej efektywności klinicznej w zwalczaniu bólu, podobnej do innych dostępnych na rynku opcji terapeutycznych. Działania niepożądane leku, głównie ze strony układu pokarmowego, są porównywalne do działań występujących po innych preparatach tramadolu. Nie wykazano dodatkowych wartości takiej postaci farmaceutycznej preparatu w zakresie efektywności klinicznej, jakości życia bądź bezpieczeństwa stosowania, które uzasadniałyby zdecydowanie wyższy koszt Zaldiru® od innych preparatów zawierających tramadol.</p>
--	---

2.4. Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek (IASP). W praktyce bólem jest to co chory tak nazywa (PUO 2011). Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegająco-ochronne działanie (Wordliczek 2007).

Ból można podzielić ze względu na:

1. mechanizm powstawania (ból fizjologiczny, ból patologiczny),
2. miejsce powstawania (ból receptorowy, ból przewodzeniowy, ból ośrodkowy).

Szczególne rodzaje bólu:

1. Ból przebijający – nagłe nasilenie dolegliwości bólowych, pojawiające się pomimo właściwego leczenia bólu podstawowego. Ma charakter napadowy, szybko narasta, zazwyczaj trwa krótko i najczęściej jest silny. Warunkiem rozpoznania jest upewnienie się, że leczenie bólu stałego jest optymalne i że nie mamy do czynienia z „bólem końca dawki” czyli nasileniem bólu pod koniec czasu działania opioidów lub gdy stosowane dawki opioidu są zbyt małe. Ból przebijający może mieć charakter incydentalny i wstępować w związku z ruchami, zabiegami pielęgnacyjnymi i rehabilitacją.
2. Ból neuropatyczny – związany z uszkodzeniem lub podrażnieniem układu nerwowego, opisywany przez chorych jako palący, piekący, strzelający, rwący itp. Ma często charakter stały i nie nasila się podczas ruchu, mogą występować napadowe, samoistne nasilenia bólu w spoczynku.
3. Ból kostny – występuje przede wszystkim w przebiegu przerzutów nowotworowych do kości, najczęściej raka piersi, gruczołu krokowego, tarczycy, płuca lub jelita grubego. Zazwyczaj ból kostny jest stały, ale nasila się przy ruchu i przenoszeniu ciężaru ciała. Początkowo ból może być przemijający ale zwykle nasila się i występuje już na stałe.
4. Ból mięśniowo-powięziowy – występuje często u chorych na nowotwory złośliwe w stadium zaawansowanym, szczególnie wyniszczonych i unieruchomionych. (Szczeklik 2012)

Epidemiologia

Według danych raportu GUS „Stan Zdrowia ludności w 2009 roku” 56% osób odpowiedziało, że w ciągu ostatnich 4 tygodni odczuwali ból lub dyskomfort fizyczny. Zwykle był to ból niewielki (24,4%) lub umiarkowany (22,2%). Uczucie bólu lub dyskomfortu odczuwane jest najczęściej wśród osób powyżej 80 roku życia (91,8%), najrzadziej wśród grupy wiekowej 15-19 (24,6%), w grupie 20-29 było to 31,3%, w grupie 30-39 43,2%, 56,7% z grupy wiekowej 40-49. W grupie 50 – 59 lat było to 69,7% osób; 77,5% w grupie 60 – 69 lat oraz 87,9% w grupie 70 – 79 lat.

Według danych statystycznych GUS kobiety we wszystkich przedziałach wiekowych częściej niż mężczyźni odczuwały ból lub dyskomfort fizyczny (ok. 61% kobiet i 51% mężczyzn). Także kobiety częściej odczuwały ból o dużym nasileniu (odpowiednio 11,8% kobiet i 7,6% mężczyzn). (GUS 2009)

Ból w chorobie nowotworowej dotyczy 3% spośród wszystkich chorych odczuwających bóle. Z powodu bólu nowotworowego cierpi około 9 mln chorych na świecie w tym 200 000 w Polsce. Ból występuje u 51% chorych na nowotwór we wszystkich fazach, z czego u 74% pacjentów w fazie zaawansowanej i aż do 100% w terminalnej fazie nowotworu (w przypadku raka trzustki i piersi). Wielokrotnie ból występuje już we wczesnych stadiach choroby nowotworowej. W chwili rozpoznania odczuwa go 40-50% chorych na nowotwory piersi, gruczołu krokowego, okrężnicy, odbytnicy, jajnika oraz 20% pacjentek cierpiących na nowotwory macicy i szyjki macicy. (Wordliczek 2007)

Etiologia

Proces powstawania odczucia bólowego nosi nazwę nocyciepcji i obejmuje 4 etapy: transdukcję (zamiana energii działającego bodźca uszkadzającego na impuls elektryczny), transmisję (przewodzenie impulsu do

rogów tylnych i dalej do ośrodkowego układu nerwowego), modulację (pobudzanie, hamowanie, sumowanie bodźców), percepcję (uświadomienie istnienia bólu, poddanie go ocenie oraz reakcje afektywne i emocjonalne) (Wordliczek 2007)

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany:

1. Bezpośrednio przez nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury albo przez jego powikłania (np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego)
2. Przez wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego)
3. Przez leczenie onkologiczne (np. pleksopatie po radioterapii, zespoły bólowe po mastektomii, neuropatie po chemioterapii)
4. Przez choroby współistniejące (np. ból wieńcowy) (Szczeklik 2012)

Skale oceny bólu

Do najczęściej stosowanych skal oceny bólu należą:

1. Skala słowna (VRS, ang. Verbal rating scale) - oceniająca ból w sposób opisowy, zawiera szereg kolejno ustawionych cyfr z przypisanymi do nich określeniami stopnia natężenia bólu, wyróżniamy m.in. skalę czterostopniową i pięciostopniową
2. Skala numeryczna (NRS, ang. Numerical rating scale) - oceniająca ból w skali liczbowej od 0 (brak bólu) do 10 (najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić). Silnym bólem w przebiegu choroby nowotworowej nazywa się ból o natężeniu >6.
3. Skala wzrokowo-analogowa (VAS, ang. Visual analogue scale) – ma charakter graficzny, pacjent zaznacza stopień natężenia bólu na odcinku 10cm. (Wordliczek 2007)

Leczenie

Podstawowe warunki skutecznego leczenia bólu to:

1. Staranne rozpoznanie rodzaju bólu i w zależności od tego wybór metody leczenia
2. Ciągłe monitorowanie efektów leczenia

Leczenie bólu powinno być przyczynowe. W przypadku braku możliwości usunięcia przyczyny bólu, stosuje się farmakoterapię, inwazyjne lub niefarmakologiczne metody leczenia bólu.

W leczeniu farmakologicznym stosuje się analgetyki (typowe leki przeciwbólowe) oraz koanalgetyki (leki nie będące analgetykami, ale w pewnych rodzajach bólu wykazujące własną aktywność przeciwbólową lub wspomagającą działanie analgetyków).

W około 90% przypadków możliwe jest osiągnięcie ustąpienia lub zadowalającego złagodzenia bólu za pomocą prostych metod farmakologicznych. Zasady ich stosowania zostały opracowane przez WHO i opierają się na:

1. Podawaniu leków, jeśli to tylko możliwe p.o. (drogą doustną) jest to droga najbezpieczniejsza i wygodna dla chorych. Jeżeli jednak chory nie może przyjmować leków p.o. (z powodu nudności, wymiotów, zaburzeń połykania) to alternatywną jest droga podskórna.
2. W bólu przewlekłym podawanie leków o stałych porach w odstępach czasu uzależnionych od farmakokinetyki, tak aby zapobiec nawrotom dolegliwości. Trzeba jednak zaopatrzyć chorego w preparat o natychmiastowym uwalnianiu, aby mógł go zastosować w przypadku bólu przebiegającego (pojawiającego się pomimo regularnego przyjmowania analgetyku)
3. Stosowaniu trójstopniowej drabiny analgetycznej WHO. Leczenie rozpoczyna się od analgetyków nieopiodowych (I stopień), które mogą być stosowane wraz z lekami wspomagającymi. Jeśli ból nie ustępuje lub nasila się, stosowany jest słaby opioid (II stopień) dodatkowo można stosować analgetyk nieopiodowy i lek wspomagający. W trzecim etapie (III stopień) terapia może zostać zmieniona na silny opioid, który może być stosowany w terapii skojarzonej z analgetykiem nieopiodowym i lekiem wspomagającym. (Szczeklik 2012)

Do analgetyków nieopiodowych zalicza się paracetamol, ibuprofen, diklofenak, naproksen, metamizol. Za słabe opioidy uznawane są tramadol, kodeina. Silne opioidy znajdujące zastosowanie w leczeniu bólu to morfina, fentanyl, buprenorfina, metadon. Do leków wspomagających należą m.in. leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, glikokortykosteroidy. (PUO 2011)

Paracetamol jest nieopiodowym analgetykiem o działaniu ośrodkowym, które rozpoczyna się szybko (15-30 minut) i trwa krótko (4-6 godz.). Empirycznie ustalona maksymalna dawka dobową u osoby dorosłej bez czynników ryzyka hepatotoksyczności to 4 g, a u osób w podeszłym wieku 3g. ostra niewydolność wątroby

może wystąpić u osób wyniszczonych nawet po kilkudniowym przyjmowaniu dawek 4 g/d. Paracetamol można stosować u chorych na chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy, astmę oskrzelową i nadciśnienie tętnicze. W celu zmniejszenia liczby pacjentów przyjmujących długotrwale paracetamol Palliative Care Formulary doradza, by w ciągu 2 dni od rozpoczęcia podawania tego leku ocenić, czy są wskazania do stosowania go przewlekłe. Należy jednak pamiętać, że dopiero dołączenie słabego opioidu do paracetamolu, pozwala na ocenę efektywności tak skojarzonej farmakoterapii (jest to zalecany sposób postępowania na II stopniu drabiny analgetycznej).

Tramadol jest nie tylko słabym opioidem ale także ma nieopiodowe działanie analgetyczne przez wpływ na przewodnictwo serotonergiczne. Efekt opiodowy zależy w dużej mierze od metabolizmu z udziałem CYP2D6 do bardziej aktywnego metabolitu (M1), stąd u osób wolno metabolizujących działanie przeciwbólne tramadolu może być słabsze. W leczeniu bólu od łagodnego do umiarkowanego wykazuje skuteczność równą skuteczności morfiny czy meperydyny. Rzadziej niż kodeina wywołuje zaparcia oraz rzadziej niż morfina (w dawkach o równym działaniu przeciwbólowym) wywołuje depresję oddechową. Może wywołać zespół serotonergiczny i obniżyć próg drgawkowy, szczególnie przy jednoczesnym podawaniu leków zwiększających stężenie serotoniny w synapsach (nie wolno go stosować razem z inhibitorami MAO ani w ciągu 14 dni od ich odstawienia, należy unikać łączenia z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny. Leczenie rozpoczyna się od preparatów o natychmiastowy uwalnianiu zazwyczaj w dawce 25-50 mg co 8-6-4 h p.o., u starszych lub w przypadku upośledzenia czynności nerek zaleca się rozpoczynanie od małych dawek początkowych 12,5-25 mg w postaci kropli. Jeśli trzeba dawkę zwiększa się stopniowo do maksymalnie 400 mg/d, u chorych na nowotwór dopuszcza się dawkowanie do 600 mg/d. Przeciwwskazany przy klirensie kreatyniny ≤ 10 ml/min. U osób w wieku ≥ 75 lat z dobrą czynnością nerek i wątroby dawka maksymalna nie powinna przekraczać 300 mg/d. Tramadol często w okresie wstępnego leczenia powoduje nudności i/lub wymioty, dlatego zazwyczaj zaleca się podawać profilaktycznie przez pierwsze kilka dni haloperydol lub metoklopramid (hamuje CYP2D6 i teoretycznie może zmniejszać skuteczność tramadolu). (Szczeklik 2012)

W przypadku kojarzenia leków przeciwbólowych konieczne jest stosowanie się do 3 podstawowych zasad:

1. Należy kojarzyć leki o różnych mechanizmach działania (np. analgetyki nieopiodowe z opioidami).
2. Niecelowe jest podawanie jednocześnie kilku leków o tym samym punkcie działania. Wyjątkiem jest kojarzenie preparatów o przedłużonym działaniu z preparatem o działaniu bezpośrednim (np. morfina o przedłużonym działaniu i roztwór wodny morfiny)
3. Błędem jest kojarzenie leków o działaniu antagonizującym się (np. morfina i buprenorfina). (PUO 2011)

Zastosowanie NLPZ jako leków wspomagających terapię opioidami po rozległych zabiegach operacyjnych, w uśmierzaniu bólu pourazowego, oraz w leczeniu bólu przewlekłego pozwala na zredukowanie dawek opioidu o 30-50%, dzięki czemu zmniejsza się częstość występowania objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów (senność, nudności, wymioty, zawroty głowy). (Wordliczek 2007)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Padolten, tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., EAN: 5909990806294 Padolten, tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., EAN: 5909990806287
Kod ATC	N02AX52
Postać	Tabletki powlekane
Substancja czynna	Tramadoli hydrochloridum + paracetamolium (37,5 mg + 325 mg)
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, niewybiórczo działającym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol posiada również działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany w szerokim zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego. Nie zaburza również motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewie ki. Uważa się, że siła działania tramadolu równa jest 1/10 do 1/6 siły działania morfiny. Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznan i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe. (ChPL Padolten)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Narodowa
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa, Polska tel.: (22) 345 93 00
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26.08.2010 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu. Stosowanie skojarzenia tramadolu/paracetamolu należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego. Ostre zatrucie a kohelem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi. Tramadolu/paracetamolu nie należy podawać pacjentom, którzy przyjmują inhibitory monoaminooksydazy lub są w okresie 14 dni po ich odstawieniu. Ciężka niewydolność wątroby. Padaczka nie poddająca się leczeniu.
Dawkowanie	<u>Osoby dorosłe i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)</u> – dawka ustalana w zależności od stopnia nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi chorego na leczenie. Zalecana dawka początkowa wynosi dwie tabletki produktu Padolten. W razie potrzeby można przyjąć dodatkowe dawki, nie przekraczając 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Produkt leczniczy należy przyjmować w odstępach nie krótszych niż 6 godzin. Produktu leczniczego Padolten nie należy pod żadnym warunkiem stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne. <u>Osoby w podeszłym wieku</u> - U pacjentów w wieku powyżej 75 lat eliminacja leku z ustroju może być wydłużona. Dlatego, jeśli to konieczne, odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami należy wydłużyć w zależności od potrzeb pacjenta. <u>Niewydolność nerek</u> - U pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami należy dokładnie rozważyć w zależności od potrzeb pacjenta. <u>Niewydolność wątroby</u> - U pacjentów z niewydolnością wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami należy dokładnie rozważyć w zależności od potrzeb pacjenta.
Status leku sierocego	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Proponowana cena zbytu netto	■ (opak. 60 tabletek) ■ (opak. 30 tabletek)
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (we wskazaniu: objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu). Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym (we wskazaniu: nowotwory złośliwe)
Poziom odpłatności	30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach Bezpłatnie (we wskazaniu: nowotwory złośliwe)
Grupa limitowa	■
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanych wskazaniach na podstawie wyszukanych wytycznych i rekomendacji klinicznych oraz interwencje stosowane w Polsce na podstawie opinii ankietowanych ekspertów przedstawiono w tabelach poniżej.

Wykaz interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach został przedstawiony w Załączniku 1.

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wg opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najsukuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu: Paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, w niektórych przypadkach tramadol	Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu: Paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne	Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu: Diklofenak	Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu: Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu: Paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne
Prof. dr hab. Paweł Małydk Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii	Nowotwory złośliwe: Nieopiodowe leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opiodowe leki przeciwbólowe; Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu: Nieopiodowe leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, rzadziej - opiodowe leki przeciwbólowe;	Nowotwory złośliwe: Brak leków zastępczych; Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu: Nieopiodowe leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne,	Nowotwory złośliwe: Różne formy paracetamolu, Leki opiodowe Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu: Leki przeciwzapalne, różne formy paracetamolu	Nowotwory złośliwe: Leki opiodowe Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu: Leki przeciwzapalne,	-

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie bólu

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Ból nienowotworowy		
USA	ASIPP 2012	<p>Długodziałające opioidy w wysokich dawkach są rekomendowane tylko w szczególnych przypadkach związanych z występowaniem bólu trudnego do opanowania, który nie poddaje się leczeniu lekami krótko działającymi lub średnimi dawkami leków długodziałających.</p> <p>W pierwszej linii leczenia chronicznego bólu łagodnego do umiarkowanego powinno się stosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tramadol, kodeinę lub hydrokodon. <p>Natomiast w drugiej linii powinno stosować się</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrokodon lub oksykodon. <p>W pierwszej linii leczenia bólu silnego zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrokodonu, oksykodonu, hydromorfonu lub morfiny. <p>W drugiej linii powinno stosować się fentanyl.</p>
USA	ACR 2012	<p>W leczeniu bólu spowodowanego osteoartretyzmem ręki zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niesteroidowe leki przeciwzapalne, • tramadol, • kapsaicyna w leczeniu miejscowym <p>W leczeniu bólu spowodowanego osteoartretyzmem ręki zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paracetamolu • tramadolu • niesteroidowych leków przeciwzapalnych (doustnie lub miejscowo)
USA	ACEOEM 2011	<p>Rutynowe stosowanie opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego nie jest zalecane, jednak ich zastosowanie w wyselekcjonowanej grupie chorych może być uzasadnione. Stosowanie opioidów jest zalecane u chorych z przewlekłym stałym bólem, bólem neuropatycznym lub zespołem algodystroficznym. Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu, który ma najlepszy profil bezpieczeństwa, jednak istnieją doniesienia o problemach z uzależnieniem od leku w szczególności wśród pracowników służby zdrowia, jak również doniesienia o występowaniu drgawek po jego odstawieniu, • tramadol. <p>Jeśli istnieją przeciwwskazania lub występuje brak jego skuteczności to w celu łagodzenia bólu mogą być stosowane inne opioidy krótko działające np.</p> <ul style="list-style-type: none"> • oksykodon lub hydrokodon.
USA	ICSI 2011	<p>W leczeniu bólu neuropatycznego zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metaodonu i tramaolu <p>W leczeniu bólu chronicznego należy sporządzić plan leczenia w którym znajdują się leki nieopiodowe, opioidowe i adiuwanty.</p> <p>W leczeniu łagodnego bólu chronicznego lub jako dodatek w leczeniu bólu łagodnego do umiarkowanego zalecany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paracetamol, który nie działa przeciwzapalnie, ale jest na ogół dobrze tolerowany w dawkach terapeutycznych. Nie uszkadza śluzówki żołądka ale może działać niekorzystnie na wątrobę i nerki. <p>Kliniczne dowody wskazują na to, że opioidy mogą być skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego niereagującego na pierwotne leczenie (TLPD, gabapentyna). Opioidy rzadko są skuteczne w leczeniu zapaleń lub bólu mechanicznego/ściskającego i nie są wskazane w leczeniu przewlekłego bólu głowy.</p>
Australia	NHMRC 2010	<p>W leczeniu bólu za efektywne uważa się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tramadolu, w leczeniu bólu neuropatycznego; • morfiny, która jest bardziej skuteczna w łagodzeniu bólu po kraniotomii niż kodeina i tramadol. • nieselektywne NLPZ, koksiby, paracetamol, opioidy lub tramadol zapewniają skuteczne działanie przeciwbólowe po ekstrakcji zębów. • nieselektywne NLPZ lub koksiby zapewniają lepsze działanie przeciwbólowe z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż paracetamol, paracetamol w połączeniu z opioidami, paracetamol w połączeniu z tramadolem, tramadol lub słabsze opioidy, po ekstrakcji zęba. 100 mg tramadolu ma podobne działanie do kwasu acetylosalicylowego połączonego z opioidem lub paracetamolu połączonego z opioidem w leczeniu ostrego bólu zęba. Połączenie paracetamolu z tramadolem było lepsze od samego tramadolu pod względem ilości działań niepożądanych.

Leczenie bólu umiarkowanego do silnego

		Połączenie 75 mg lub 112,5 mg tramadolu z 650 mg lub 975 mg paracetamolu jest bardziej efektywne niż stosowanie każdego z leków osobno.
Europa	EFNS 2010	Do zwalczania bólu rekomenduje się stosowanie : <ul style="list-style-type: none"> • oksykodonu, tramadolu i połączeń tramadolu z paracetamolem, które zmniejszają ból w bolesnych neuropatiach cukrzycowych. Tramadol powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na możliwość pomyłki i nie jest zalecane stosowanie go wraz z lekami wpływającymi na wychwyt zwrotny serotoniny. Połączenie tramadolu z paracetamolem jest lepiej tolerowane. Tramadol jest rekomendowany jako II linia leczenia bolesnych neuropatii ale połączenie tramadolu z paracetamolem może być uznawane za leczenie I linii u pacjentów z zaostrzonym bólem.
Wielka Brytania	NICE 2010	W zwalczaniu bólu neuropatycznego zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • tramadolu Tramadol można też stosować w terapii złożonej z lekami drugiej linii.
Europa	EAU 2010	W zwalczaniu ostrego bólu pooperacyjnego zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • tramadolu, • kodeiny, • morfiny, • oksykodonu, • fentanylu.
Wielka Brytania	NICE 2009	W przewlekłym niespecyficznym bólu odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa rekomendowane są m.in. opioidy, stosuje się je w bólu umiarkowanym do silnego. Jako słabe opioidy wymieniane są: <ul style="list-style-type: none"> • kodeina i dihydrokodeina (także w połączeniu z paracetamolem), przykładami silnych opioidów są: <ul style="list-style-type: none"> • buprenorfina, diamorfina, petydyna i fentanyl. Tramadol nie został sklasyfikowany, gdyż w zależności od dawki może działać zarówno jako słaby opioid jak i mocny. Należy doradzić choremu regularne stosowanie paracetamolu. Kiedy paracetamol stosowany w monoterapii nie zapewnia wystarczającej kontroli bólu należy zaoferować choremu: NLPZ i/lub słabe opioidy. Należy rozważyć ryzyko związane z występowaniem działań niepożądanych oraz preferencje chorego. Należy mieć na uwadze ryzyko uzależnienia związane ze stosowaniem zarówno słabych, jak i mocnych opioidów. Wszystkie kliniczne dowody przedstawione w rekomendacji dotyczą opioidów o przedłużonym uwalnianiu.
Ból nowotworowy		
USA	NCCN 2013	W leczeniu nowotworowego zalecane jest stosowanie opioidów, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • kodeinę, która ze względu na możliwą kumulację składników metabolizowanych w nerkach powinna być jednak stosowana z ostrożnością u chorych z niestabilnym funkcjonowaniem nerek. • hydrokodon, który może być również stosowany jako produkt złożony z paracetamolem (w dawce 325 mg do 750 mg/tabletkę) lub ibuprofenem (w dawce 200 mg/tabletkę). W wytycznych odnotowano, że zgodnie z zaleceniami FDA dąży się do nie przekraczania dawki paracetamolu wynoszącej 325 mg w jednej dawce leku. • tramadol, którego dawka powinna wynosić 400 mg (50-100 mg 4x/dobę) u dorosłych z normalnym funkcjonowaniem nerek i wątroby Wśród innych leków wymieniane są: <ul style="list-style-type: none"> • paracetamol, • niesteroidowe leki przeciwzapalne.
Europa	ESMO 2012	ESMO w leczeniu bólu umiarkowanego rekomenduje stosowanie <ul style="list-style-type: none"> • paracetamolu, • niesteroidowych leków przeciwzapalnych W sytuacji wystąpienia bólu umiarkowanego do silnego zalecane są słabe opioidy: <ul style="list-style-type: none"> • kodeina, • tramadol, • dihydrokodeina w połączeniu z nieopiodowymi analgetykami. Jako alternatywa słabych opioidów powinno zostać rozpatrzone stosowanie małych dawek mocnych opioidów w połączeniu z

Leczenie bólu umiarkowanego do silnego

		analgetykami nieopiodowymi.
Europa	EAPC 2012	<p>Spośród leków z II stopnia drabiny analgetycznej do zwalczania bólu nowotworowego zaleca się następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kodeina i tramadol, oraz alternatywnie w małych dawkach oksykodon, morfinę i hydromorfon. <p>Dla pacjentów cierpiących na ból umiarkowany do silnego nie dający kontrolować się paracetamolem lub innymi NLPZ rekomendowane jest przyjmowanie drogą doustną słabych opioidów lub alternatywnie stosowanie małych dawek silnych opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej.</p>
Polska	PUO 2011	<p>Założenia strategii leczenia przeciwbólowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analgetyki wyższego stopnia stosowane są kiedy słabsze przestają być skuteczne; • w leczeniu bólów stałych leki powinny być podawane regularnie, zgodnie z ich właściwościami farmakologicznymi, w celu zapewnienia stałego stężenia terapeutycznego; • można zastosować zmianę opioidu na inny, który stosowany będzie w równoważnej dawce (tzw. „rotacja opioidów”) jeśli uprzednio stosowany utracił skuteczność lub nasiliły się działania niepożądane; • w przypadku występowania dodatkowych bólów (bólę przebijające) można zastosować dodatkowo ratującą dawkę leku; • możliwe jest kojarzenie różnych leków przeciwbólowych oraz przeciwbólowych i uzupełniających; • w trakcie terapii należy zapobiegać działaniom niepożądanym a w przypadku ich wystąpienia podjąć odpowiednie ich leczenie (przede wszystkim zaparcia); • przy współdziałaniu chorego należy wybrać najbardziej dogodną drogę podania leku; • konieczne jest jednoczesne zwalczanie wszystkich dolegliwości związanych z chorobą, zapewnienie troskliwej i wszechstronnej opieki choremu oraz jego rodzinie i każdorazowe wyjaśnianie i uzyskiwanie akceptacji chorego dla planu terapii. <p>Spośród leków z II stopnia drabiny analgetycznej zaleca się następujące produkty lecznicze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dihydrokodeina (o przedłużonym uwalnianiu), co 12 godz., dobową dawkę początkową 60-120 mg, dobową dawkę maksymalną 240 mg; • kodeina, co 4 godz., dobową dawkę początkową 30-60 mg, dobową dawkę maksymalną 240 mg; • tramadol, co 4-6 godz., dobową dawkę początkową 50-100 mg; dobową dawkę maksymalną 400 mg oraz tramadol (o przedłużonym uwalnianiu), co 12 lub 24 godz., dobową dawkę początkową 50-100 mg, dobową dawkę maksymalną 400 mg;
Europa	EAU 2010	<p>W zwalczaniu bólu nowotworowego o umiarkowanym do silnego natężeniu zaleca się stosowanie leków z II stopnia drabiny analgetycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kodeina • tramadol • paracetamol • oksykodon • propoksyfen
Szkocja	SIGN 2008	<p>W leczeniu nowotworowego bólu łagodnego do umiarkowanego rekomenduje się stosowanie słabych opioidów takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kodeina, • dihydrokodeina, • tramadol <p>które w celu ograniczenia zdarzeń niepożądanych mogą być stosowane w połączeniu z paracetamolem lub innym NLPZ,</p> <p>Jednak istnieją ograniczone dowody pochodzące z małych badań wskazujące, że tramadol powinien być stosowany na II stopniu drabiny analgetycznej.</p> <p>W leczeniu bólu umiarkowanego do silnego (III stopień drabiny analgetycznej WHO) stosowane są silne opioidy morfina, alfentanyl, bupremorfina, diamorfina, fentanyl, hydromorfon, metadon i oksykodon.</p>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W tabeli poniżej wymieniono komparatory wskazane w dostarczonych analizach, uzasadnienie ich wyboru wg wnioskodawcy oraz ocenę analityków Agencji.

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Wybór komparatorów do AK	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru
<ul style="list-style-type: none">[redacted]	[redacted]	Wybór wnioskodawcy jest zasadny.

Wnioskodawca jako komparatory do analizy klinicznej wybrał [redacted]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W AK wnioskodawca zidentyfikował 12 przeglądów systematycznych, opublikowanych w 14 publikacjach. Wybrane badania wtórne spełniały kryteria populacji i interwencji. Wnioskodawca jako najpełniejszy i najlepiej odzwierciedlający stan wiedzy dotyczący TRAM/PAR wybrał przegląd systematyczny Dhillon 2010. Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem wnioskodawcy. Opis w/w przeglądu został przedstawiony w tabeli poniżej.

W wyniku weryfikacyjnego przeszukania baz informacji medycznych przez Analityków Agencji na dzień 8.08.2013 nie zidentyfikowano dodatkowych przeglądów systematycznych, nieuwzględnionych przez wnioskodawcę.

Do przeglądu Dhillon 2010 łączono 26 publikacji dotyczących 21 badań klinicznych i 2 metaanaliz, w których porównywano terapię TRAM/PAR z PLC, TRAM, IBU, GABP oraz lekami złożonymi tj. HK/PLC, KOD/PAR, KOD/PAR/IBU. Główne wnioski autorów przeglądu:

Skuteczność

W kilku dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych TRAM/PAR stosowany w dawce pojedynczej lub wielokrotnej był skuteczny w redukcji bólu u dorosłych pacjentów, z bólem po niewielkich zabiegach, z bólem mięśniowo-szkieletowym (ostrym, podoстрыm lub przewlekłym), z bólem związanym z obwodową neuropatią cukrzycową lub bólem migrenowym.

TRAM/PAR był również skuteczny jako lek dodatkowy (ang. add-on) u chorych, którzy doświadczyli umiarkowanego do silnego bólu mięśniowo-szkieletowego (np. w zapaleniu kości i stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów) pomimo stosowania NLPZ i/lub modyfikujących przebieg choroby leków antyreumatycznych.

Ponadto, u chorych z bólem pooperacyjnym, ze zwknięciem stawu skokowego lub podoстрыm bólem dolnej części pleców, skuteczność przeciwbólowa TRAM/PAR była wyższa w porównaniu do PAR, podobna lub lepsza od TRAM oraz zbliżona do IBU lub produktów złożonych jak HK/PAR, KOD/PAR, KOD/PAR/IBU.

Dodatkowo, skuteczność przeciwbólowa TRAM/PAR nie różni się znacząco od gabapentyny stosowanej w leczeniu chorych z przewlekłym bólem związanym z obwodową neuropatią cukrzycową.

Bezpieczeństwo

Stosowanie TRAM/PAR nie wiązało się z występowaniem dodatkowych zdarzeń niepożądanych ponad te, które są charakterystyczne dla TRAM i PAR. Ogólnie profil bezpieczeństwa TRAM/PAR jest zbliżony do profili bezpieczeństwa aktywnych komparatorów (monoterapie, terapiach skojarzonych), niemniej częstość części zdarzeń niepożądanych była niższa u pacjentów stosujących TRAM/PAR.

Tabela 8. Przegląd systematyczny *Dhillon 2010*

Metodyka	Wyniki
<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TRAM/PAR u dorosłych chorych z bólem od umiarkowanego do silnego</p> <p>Wyszukiwanie badań: Medline, EMBASE, AdisBase (od 1980 r. do 21.07.2010)</p> <p>Kryteria selekcji: Kryteria włączenia badań pierwotnych: – badania dotyczące chorych poddanych terapii TRAM/PAR; – selekcja badań na podstawie opisu ich metodyki (preferowane były duże, dobrze kontrolowane badania z odpowiednią metodyką w zakresie analizy statystycznej)</p> <p>Sponsor: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<p>Skuteczność: Ból pooperacyjny (ból po ekstrakcji zębów): <u>Fricke 2002</u>: 1 tab. TRAM/PAR vs. 2 tab. TRAM/PAR vs. PLC vs. HK/PAR dla 0- 8 godz.): TOTPAR* (3,8 vs. 7,4 vs. 2,0 vs. 8,9); SPID** (0,9 vs. 2,6 vs. 0,0 vs. 3,2); SPRID *** (4,7 vs. 10,0 vs. 2,0 vs. 12,1); <u>Fricke 2004</u>: TRAM/PAR vs. PLC vs. TRAM dla 0- 6 godz.: TOTPAR (7,4 vs. 1,5 vs. 2,5); SPID (3,1 vs. 0,1 vs. 0,6); SPRID (10,5 vs. 1,6 vs. 3,1); <u>Jung 2004</u>: TRAM/PAR vs. KOD/PAR/IBU dla 0-2 godz.: TOTPAR: (6,4 vs. 6,9); Ból pooperacyjny (ból po operacji brzucha lub operacji ortopedycznej): <u>Bourne 2005</u>: TRAM/PAR vs. KOD/PAR vs. PLC: TOTPAR: (7,1 vs. 6,5 vs. 4,7); SPID: (2,9 vs. 2,8 vs. 2,1); SPRID: (10,0 vs. 9,3 vs. 6,8); <u>Smith 2004</u>: TRAM/PAR vs. KOD/PAR vs. PLC: TOTPAR: 6,5 vs. 5,8 vs. 4,5); SPID: (2,7 vs. 2,7 vs. 2,0); SPRID: (9,2 vs. 8,5 vs. 6,6); Ból mięśniowo- szkieletowy: <u>Hewitt 2007</u>: TRAM/PAR vs. HK/PAR: TOTPAR (6,6 vs. 6,8); SPID (3,3 vs. 3,2); SPRID (9,9 vs. 10,0); <u>Perrot 2006</u>: TRAM/PAR vs. TRAM: Odsetek pacjentów usatysfakcjonowanych / b. usatysfakcjonowanych z terapii (72,5% vs. 72,9%); nasilenie bólu po terapii (27,9 vs. 24,8); <u>Ruoff 2003</u>: TRAM/PAR vs. PLC: PR[^] (1,8 vs. 1,1); ocena bólu w skali VAS (0-100) po okresie obserwacji: (44,4 vs. 52,3); dobra i bardzo dobra ocena terapii według pacjentów (60,2% vs. 35,6%) i według lekarzy (61,0% vs. 37,9%); <u>Peloso 2004</u>: TRAM/PAR vs. PLC: PR (1,8 vs. 0,7); ocena bólu w skali VAS (0-100): (47,4 vs. 62,9); dobra i bardzo dobra ocena terapii według pacjentów (63,6% vs. 25,2%); <u>Mulligan 2001</u>: TRAM/PAR vs. KOD/PAR: TOTPAR (11,9 vs. 11,6); SPID (3,8 vs. 3,3); SPRID (15,7 vs. 15,0); <u>Bennett 2003</u>: TRAM/PAR vs. PLC: Rezygnacja z badania - brak efektów (29% vs. 51%) , inne powody (48% vs. 62%); PR (1,7 vs. 0,8); <u>Lee 2006</u>: TRAM/PAR vs. PLC: Ocena bólu w skali VAS (0-100) po okresie obserwacji (47,23 vs. 53,81); PR (1,04 vs. 0,78); dobra i bardzo dobra ocena terapii według pacjentów (54,4% vs. 41,3%) i według lekarzy (54,4% vs. 40,0%); <u>Emkey 2004</u>: TRAM/PAR vs. PLC: Ocena bólu w skali VAS (0-100) po okresie obserwacji (41,5 vs. 48,3); PR (2,0 vs. 1,6); dobra i bardzo dobra ocena terapii według pacjentów (67,8% vs. 54,3%) i według lekarzy (71,1% vs. 54,0%); <u>Silverfield 2002</u>: TRAM/PAR vs. PLC: Ocena bólu w skali VAS (0-10) po okresie obserwacji (1,3 vs. 1,6); PR (2,1 vs. 1,7); dobra i bardzo dobra ocena terapii według pacjentów (81,0% vs. 56,4%) i według lekarzy (79,5% vs. 56,4%); <u>Rosenthal 2004</u> (podgrupa Silverfield 2002): TRAM/PAR vs. PLC: PR (2,10 vs. 1,63); dobra i bardzo dobra ocena terapii według pacjentów (79,1% vs. 45,5%) i według lekarzy (76,1% vs. 47,7%); Ból neuropatyczny: <u>Freeman 2007</u>: TRAM/PAR vs. PLC: Redukcja dziennego średniego natężenia bólu (-2,71 vs. -1,83); zmiana nasilenia bólu w skali VAS (-30,6 vs. -17,2); <u>abstrakt Cha 2009</u>: TRAM/ PAR vs. GABP: Zmiana natężenia bólu (-3,1 vs. -2,7), PR (2,1 vs. 2,0) Ból migrenowy: <u>Silberstein 2005</u>: TRAM/PAR vs. PLC: Odpowiedź na leczenie (55,8% vs 33,8%), całkowita redukcja bólu po 2 godzinach (22,1% vs. 9,3%); Odsetek pacjentów po 2 godz. cierpiących na światłowstręt (34,6% vs. 52,2%) i dźwiękowstręt (34,3% vs. 44,9%) Badania obserwacyjne: <u>ELZA (Serrie 2008, 2009)</u>: TRAM/PAR: Odsetek pacjentów, u których zanotowano redukcję nasilenia bólu (63%); redukcję nasilenia bólu w podgrupie ≥75 lat (52%), znaczącą (63,6%) i całkowitą (13,8%) redukcję bólu Metaanalizy: <u>Edwards 2002</u>: TRAM/PAR vs. TRAM vs. PAR vs. IBU: NNT dla pacjentów, którzy osiągnęli 50% PR po 6 godzinach (2,6 vs. 9,9 vs. 3,6 vs. 2,3); NNT dla pacjentów, którzy osiągnęli 50% PR po 8 godzinach (2,9 vs. 10,0 vs. 4,4 vs. 2,5) <u>Medve 2001</u>: TRAM/PAR vs. TRAM vs. PAR vs. IBU: TOTPAR (12,1 vs. 6,7 vs. 8,6 vs. 13,6); SPID (4,7 vs. 0,9 vs. 2,7 vs. 5,8) Bezpieczeństwo: W przedstawionych badaniach klinicznych najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: nudności, zawroty głowy oraz senność (≥10% pacjentów). W terapii TRAM/PAR trwającej do 3 miesięcy notowano występowanie nudności (9-34,1%), zawroty głowy (10,2-20,0%), wymioty (6,0-15,6%), senność (6,4-11,9%). Wśród zdarzeń niepożądanych występujących w 2-letniej terapii TRAM/PAR najczęściej występowały nudności (21%), zawroty głowy (16%), ból głowy (15%), zaparcia (14%).</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library. Zastosowano hasła dotyczące bólu oraz odnoszące się do substancji leczniczej – produkt złożony z tramadolu i paracetamolu. Po zweryfikowaniu strategii wnioskodawcy i drobnych korektach na jej podstawie dwóch analityków Agencji (Koj i KS) przeprowadziło własne weryfikacyjne przeszukiwanie w bazach Medline oraz Cochrane z zastosowaniem filtra 'Human'. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 8.08.2013 roku. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania, w które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z bólem umiarkowanym do silnego	Niezgodna z kryteriami włączenia	W kryteriach włączenia brak pacjentów z bólem nowotworowym.
Interwencja	Produkt złożony z tramadolu i paracetamolu (37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL Padolten	Niezgodna z kryteriami włączenia	Brak
Komparatory	[redacted] [redacted] • [redacted]	Niezgodne z założonymi, inny niż wymieniony; kryterium tylko dla bezpośredniego porównania TRAM/PAR względem komparatorów, dla badań jednoramiennych komparator nie był powodem wykluczenia.	Brak uwzględnienia jako komparatorów rekomendowanych leków opioidowych (kodeina, dihydrokodeina).
Punkty końcowe	Wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, zmniejszenie nasilenia bólu, oraz profil bezpieczeństwa.	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.	Brak dokładnego określenia punktów końcowych.
Typ badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); Obserwacyjne badania jednoramienne (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji), Eksperymentalne badania jednoramienne (dla badań dot. bólu nowotworowego).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe,	Brak
Inne kryteria	Publ kacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publ kacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Brak

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył badanie eksperymentalne *Sawaddiruk 2010*, które porównywało stosowanie TRAM/PAR z terapią skojarzoną [redacted]. W badaniu uczestniczyli pacjenci z ostrym bólem pooperacyjnym, a okres obserwacji wynosił 48 godzin.

Do badań, w których zastosowanym komparatorem była monoterapia tramadolem włączono publikacje *Fricke 2004*, *Perrot 2006* oraz *Rawal 2011*. Wszystkie opisywały podwójnie zaślepienie badania z randomizacją porównujące terapię TRAM/PAR vs. [redacted].

Dwa uwzględnione w analizie badania eksperymentalne jednoramienne dotyczyły leczenia bólu nowotworowego – publikacje *Ho 2010* oraz *Liu 2012*. Do badania *Ho 2010* włączone zostały osoby, u których TRAM/PAR zastosowano jako terapię nowotworowego bólu przebijającego. W badaniu *Liu 2012* brali udział pacjenci z gruczolakorakiem okrężnicy, odbytnicy lub żołądka, którzy otrzymali chemioterapię opartą na oksaliplatynie i doświadczyli z tego powodu łagodnego do umiarkowanego bólu neuropatycznego.

Wnioskodawca do analizy włączył także 3 badania obserwacyjne postmarketingowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TRAM/PAR: *Tavassoli 2009*, *Mejjad 2011*, *Serrie 2011*.

W celu wykonania dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii TRAM/PAR w analizie klinicznej zostały uwzględnione opracowania wtórne *Medve 2001*, *Edwards 2002* i *McQuay 2003*. Opisane w nich badania nie zostały opublikowane.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe
Badania eksperymentalne			
<p>Sawaddiruk 2010</p> <p>Sponsor: b/d</p>	<p><u>Metodyka:</u> Badanie jednośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepienie <u>Grupa badana:</u> 87 pacjentów <u>Grupa kontrolna:</u> 93 pacjentów <u>Interwencja:</u> TRAM/PAR (75 mg/650 mg) p.o.(dawka składała się z 2 tabletek TRAM/PAR) vs. ██████████ p.o. <u>Okres obserwacji:</u> Okres badania wynosił 48 godz.. Poziom bólu oraz działania niepożądane były mierzone 30 min, 1, 2, 8, 14, 20, 26, 32, 38 godziny po podaniu leków</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ostry ból po operacji chirurgicznej kończyny górnej z blokadą splotu ramiennego (z dojsčia nadobojczykowego). <u>Kryteria wyłączenia:</u> - ciąża; - nadwrażliwość na tramadol lub paracetamol; - uzależnienie od leków; - choroba wątroby; - uzależnienie od alkoholu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie bólu (w skali VRS); - ilość podanej morfiny w mg); - profil bezpieczeństwa
<p>Perrot 2006</p> <p>Sponsor: Grünenthal GmbH, Aachen, Germany</p>	<p><u>Metodyka:</u> Badanie wielośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepienie <u>Grupa badana:</u> 59 pacjentów <u>Grupa kontrolna:</u> 60 pacjentów <u>Interwencja:</u> TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg) p.o. vs. ██████████ p.o. Przez 2 pierwsze dni zalecano przyjmowanie 4 dawek leków. Potem w razie potrzeby mogli zwiększać ilość leków (do 8 dawek na dobę) <u>Okres obserwacji:</u> Badanie trwało 10 dni; 3 i 10 dnia pacjenci zgłaszali się na wizytę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ból dolnej części pleców, o co najmniej umiarkowanym nasileniu (≥ 40mm w 100mm skali VRS) bez objawów radikulopatii od 10-42 dni przed włączeniem do badania; - wiek powyżej 18 lat; - dobry ogólny stan zdrowia <u>Kryteria wyłączenia:</u> - przyjmowanie środków przeciwbólowych (leków przeciwdepresyjnych, nasennych, zwiotczających mięśnie, przeciwpadaczkowych lub kortykosteroidów), leków przeciwbólowych o przedłużonym działaniu 3 tyg. przed badaniem lub środków przeciwbólowych o krótkotrwałym działaniu (NLPZ, innych środków przeciwbólowych działających obwodowo, opioidów, środków znieczulających lub leków działających miejscowo) 24 godz. przed badaniem; - niepowodzenie leczenia tramadolem; - nowotwór, zapalenie opon mózgowych lub rdzenia kręgowego (lub zapalenie w innych częściach ciała), współistniejący silny ból pleców związany z plecami, fibromialgia, objawowa przepuklina jądra miazdżystego, kręgoszynek, zwężenie kanału kręgowego o ciężkim nasileniu, ostre złamanie trzonu kręgowego lub choroby zapalne; - przeszskórna elektryczna stymulacja nerwów, nastawianie lub manipulacja kręgosłupa przez kręgarza, przebyta fizjoterapia lub masaż w czasie 3 tyg.i przed rozpoczęciem badania; - przeciwwskazania do stosowania opioidów lub paracetamolu; -znaczące zaburzenia psychiczne; - stosowanie leków przeciwpsychotycznych; - próba popełnienia samobójstwa w przeszłości lub skłonności samobójcze; nadużywanie substancji uzależniających; - nadużywanie alkoholu; - fizjoterapia lub leczenie uzupełniające; - jednoczesne przyjmowanie innych leków przeciwbólowych</p>	<ul style="list-style-type: none"> - satysfakcja z leczenia w skali VRS oraz skuteczność leczenia w 4-stopniowej skali; oceniana przez lekarza; - ocena kontroli bólu w skali VRS - nasilenie bólu w skali VRS; - zmniejszenie nasilenia bólu w skali VRS; - ocena skuteczności i tolerancji leczenia; - profil bezpieczeństwa

<p>Rawal 2011</p> <p>Sponsor: Baxter, Nycomed, Vygon, Sintetica, MSD, Grünenthal</p>	<p>Metodyka: Badanie wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepienie</p> <p>Grupa badana: 128 pacjentów Grupa kontrolna: 128 pacjentów</p> <p>Interwencja: TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg) p.o. vs. ██████████ p.o. Pierwsza dawka po przyjęciu pacjenta do szpitala, druga w sali pooperacyjnej, w domu pacjenci przyjmowali leki co 6 godz. (max. 8 dawek).</p> <p>Okres obserwacji: Badanie trwało 2 dni (dzień zabiegu i dzień po zabiegu)</p>	<p>Kryteria włączenia: - w dobrym stanie zdrowia (I i II stopień w skali ASA); - wiek od 18 do 75 lat; - patologiczny stan struktur kostnych lub więzadeł ręki wymagające interwencji chirurgicznej</p> <p>Kryteria wyłączenia: - przyjmowanie leków przeciwbólowych o krótkim okresie działania w czasie 12 godz. przed zabiegiem do ostatniej wizyty (drugi dzień po zabiegu), poza diklofenakiem doustnym 50 mg stosowanym doraźnie oraz po godz. 24 drugiego dnia kalendarzowego; - przyjmowanie leków przeciwbólowych o długim okresie działania w czasie 72 godz. przed zabiegiem do ostatniej wizyty; - przyjmowanie inhibitorów monoaminoooksydazy w czasie 30 dni przed zabiegiem do 72 godz. po ostatniej wizycie; - schorzenia psychiczne lub neurologiczne, w szczególności padaczka; - nadwrażliwość na tramadol, paracetamol lub NLPZ; - przeciwwskazania do stosowania ██████████ TRAM/PAR lub d klofenaku; - ciąża, karmienie piersią</p>	<ul style="list-style-type: none"> - intensywność bólu; - odpowiedź na leczenie; - satysfakcja z leczenia w skali VRS; - profil bezpieczeństwa
<p>Fricke 2004</p> <p>Sponsor: Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.</p>	<p>Metodyka: Badanie jednośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepienie</p> <p>Grupa badana: 153 pacjentów Grupa kontrolna: 152 pacjentów</p> <p>Interwencja: TRAM/PAR (75 mg/650 mg) p.o. (dawka składała się z 2 tabletek TRAM/PAR) vs. ██████████ p.o. Pacjenci mogli także przyjąć lek stosowany doraźnie, inny niż lek zawierający tramadol lub paracetamol w każdym momencie okresu obserwacji.</p> <p>Okres obserwacji: Okres badania wynosił 6 godz.. Pomiar natężenia bólu w 30 min, 1,2, 3, 4, 5, 6 godzinie po przyjęciu leku</p>	<p>Kryteria włączenia: - wiek od 18 do 75 lat; - planowany zabieg usunięcia co najmniej 2 górnych lub dolnych trzecich zębów trzonowych (łącznie z usunięciem kości co najmniej dwóch zębów trzonowych); - wyn k w 4-stopniowej skali Likerta oceniającej stopień bólu: 2-3 (0 – brak, 1 – łagodny, 2 – umiarkowany, 3 – silny) w ciągu 5 godzin po zabiegu usunięcia zęba; - co najmniej 50-mm w 100-mm skali VAS</p> <p>Kryteria wyłączenia: - ciąża, karmienie piersią; - poważny problem zdrowotny; - przeciwwskazania do stosowania badanych leków; - niepowodzenie leczeniem tramadolem lub tramadolem/paracetamolem; - stosowanie leku lub urządzenia medycznego w ramach badań klinicznych w czasie 30 dni przed badaniem; stosowanie NLPZ w ciągu 3 dni przed badaniem; stosowanie leków przeciwbólowych w ciągu 24 godz. przed badaniem (innych niż leki znieczulające)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie bólu w skali Likerta; - zmniejszenie nasilenia bólu; - czas do wystąpienia znaczącego i odczuwalnego zmniejszenia nasilenia bólu; - stosowanie leczenia doraźnego; - ocena terapii przez chorego; - profil bezpieczeństwa
Badania jednoramienne			
<p>Ho 2010</p> <p>Sponsor: Johnson & Johnson</p>	<p>Metodyka: Badanie nierandomizowane, jednośrodkowe</p> <p>Grupa badana: 59 pacjentów</p> <p>Interwencja: TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg) był podawany w zależności od dawki dobowej oraz rodzaju przyjmowanych opioidów. Stosowano: - 1 tabl. TRAM/PAR, u chorych przyjmujących tramadol (≤ 300 mg/dobę p.o.), kodeinę (≤ 400 mg/dobę p.o.), morfinę (< 60 mg/dobę p.o.); - 2 tabl. TRAM/PAR, u chorych przyjmujących morfinę (60-120 mg/dobę p.o.), fentanyl (25-50 µg/godz. p.o.)</p>	<p>Kryteria włączenia: - przebijający ból nowotworowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu (wyn k w skali VAS: minimum 40 mm na 100 mm), leczony opioidami; - stała dzienna dawka słabych opioidów (kodeiny, tramadolu) lub silnych opioidów (morfiny, fentanylu) przez przynajmniej 72 godz. przed rozpoczęciem badania oraz pozostanie przy tej dawce w czasie badania</p> <p>Kryteria wykluczenia: - alergia lub nadwrażliwość na tramadolu lub paracetamol w wywiadzie; - przyjmowanie morfiny w dawce większej niż 120 mg/dobę lub fentanylu w dawce większej niż 50 µg/godz.; - nadużywanie opioidowych leków przeciwbólowych przed rozpoznaniem nowotworu w wywiadzie;</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie bólu w skali VAS; - zmniejszenie nasilenia bólu; - profil bezpieczeństwa

	<p>Podawano maksymalnie 2 dawki TRAM/PAR ze względu na toksyczność paracetamolu.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 60 min. (pomiar na początku ataku przebiegającego bólu, a następnie w 10, 30 i 60 min po pierwszym pomiarze)</p>	<p>- stosowanie w czasie badania: antydepresantów, leków przeciwpadaczkowych, uspokajających, nasennych, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, leków przeciwbólowych o krótkotrwałym działaniu (w tym paracetamolu), leków działających miejscowo, leków znieczulających i/lub leków rozluźniających mięśnie; cięża i karmienie piersią</p>	
<p>Liu 2012</p> <p>Sponsor: Taiwan Clinical Oncology Research Foundation</p>	<p><u>Metodyka:</u> Badanie jednoramienne, jednoosrodkowe</p> <p><u>Grupa badana:</u> 96 pacjentów</p> <p><u>Interwencja:</u> TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg) Dawkowanie: 1 tabl. co 6 godz. p.o.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Badanie trwało 24 godziny (pomiar nasilenia bólu przed przyjęciem TRAM/PAR oraz co 6 godzin po jego zastosowaniu)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - osoby ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem okrężnicy, odbytnicy lub żołądka, którzy otrzymali chemioterapię opartą na oksaliplatynie i doświadczyli z tego powodu łagodnego do umiarkowanego bólu neuropatycznego</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> - zaburzenia poznawcze - wcześniejsza neuropatia - cukrzyca - alkoholizm - przerzuty do mózgu - depresja lub ciężki lek, otrzymywanie leków wpływających na system nerwowy</p>	<p>- nasilenie bólu w skali VAS; - profil bezpieczeństwa</p>
Badania obserwacyjne			
<p>Serrie 2011</p> <p>Sponsor: Grünenthal France</p>	<p><u>Metodyka:</u> Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe</p> <p><u>Grupa badana:</u> 5495 pacjentów</p> <p><u>Interwencja:</u> TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg) p.o.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Badanie trwało 30 dni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 12 lat; - ból o umiarkowanym do silnego natężeniu; - decyzja lekarza o przyjmowaniu przez pacjenta TRAM/PAR</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - jednoczesne przyjmowanie innych leków zawierających TRAM/PAR; - jakiegokolwiek przeciwwskazania do przyjmowania TRAM/PAR</p>	<p>- nasilenie bólu w skali NRS; - profil bezpieczeństwa - zmniejszenie nasilenia bólu w skali VRS; - jakość snu w skali VRS; - ocena terapii przez chorego w skali VRS; - stosowanie leczenia doraźnego</p>
<p>Mejjad 2011</p> <p>Sponsor: Grünenthal</p>	<p><u>Metodyka:</u> Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe</p> <p><u>Grupa badana:</u> 2663 pacjentów</p> <p><u>Interwencja:</u> TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg) p.o.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Badanie trwało 1 miesiąc</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 65 lat; - ból o umiarkowanym do silnego natężeniu; - decyzja lekarza o przyjmowaniu przez pacjenta TRAM/PAR</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - jednoczesne przyjmowanie innych leków zawierających TRAM/PAR; - jakiegokolwiek przeciwwskazania do przyjmowania TRAM/PAR</p>	<p>- nasilenie bólu w skali VRS; - zmniejszenie nasilenia bólu; - stosowanie leczenia doraźnego; - satysfakcja pacjenta w skali VRS; - profil bezpieczeństwa</p>
<p>Tavassoli 2009</p> <p>Sponsor: b/d</p>	<p><u>Metodyka:</u> Badanie postmarketingowe, analiza wyników z bazy French Pharmacovigilance System</p> <p><u>Interwencja:</u> TRAM/PAR (37,5 mg/325 mg)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Dane pochodzą z okresu 01.01.1987 - 31.12.2006</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - zdarzenia niepożądane zgłaszane po przyjmowaniu TRAM/PAR</p>	<p>- profil bezpieczeństwa</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Włączone do analizy publikacje *Sawaddiruk 2010*, *Perrot 2006*, *Rawal 2011* oraz *Fricke 2004* opisują podwójnie zaślepienie badania z randomizacją. Publikacje zawierają opisy metod randomizacji pacjentów do poszczególnych grup oraz opis metody zaślepienia. Dla każdego z badań podano także liczbę osób utraconych z badania, z uwzględnieniem przyczyn tej utraty. Hipotezą badawczą dla analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa było wykazanie przewagi (superiority) produktu złożonego TRAM/PAR nad komparatorem.

Jako ograniczenie przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca wymienia:

- „przedstawienie części wyników w badaniach *Rawal 2011*, *Perrot 2006* oraz *Fricke 2004* wyłącznie na wykresach, co wiązało się z koniecznością odczytania wyników z wykresów i dane te obarczone są określoną niepewnością”;
- „nieodnaleziono badań porównujących TRAM/PAR względem terapii skojarzonych [redacted]”;

W opinii Analityków Agencji wymienione ograniczenia są słuszne. Dodatkowo populacje włączone do analizy charakteryzują się dużą heterogenicznością, pacjenci cierpią na ból o różnym nasileniu. W badaniu *Sawaddiruk 2010* nie zostało określone kryterium włączenia dotyczące nasilenia bólu. Natomiast z treści publikacji wynika, że celem autorów było przedstawienie dowodów o skuteczności leku ULTRACET (TRAM/PAR) oraz tramadolu z paracetamolem w zwalczaniu bólu łagodnego do umiarkowanego. Między włączonymi do analizy badaniami występowały także różnice w częstości i długości czasu przyjmowania poszczególnych dawek leku, co mogło mieć wpływ na wyniki analizy skuteczności i profil bezpieczeństwa.

W celu oceny skuteczności TRAM/PAR w leczeniu bólu nowotworowego wnioskodawca do analizy włączył 2 badania oceniające skuteczność. Badania *Ho 2010* i *Liu 2012* są badaniami jednoramiennymi. Według wnioskodawcy jako ograniczenia należy uznać fakt, że:

- „do badania *Liu 2012* kwalifikowano chorych z bólem od łagodnego do umiarkowanego, nie podano informacji u jakiej części chorych był ból o nasileniu łagodnym a u jakiej o nasileniu umiarkowanym, zatem badanie to może częściowo nie spełniać kryterium populacji”;
- „dla oceny skuteczności TRAM/PAR w leczeniu bólu nowotworowego uwzględniono jedynie wyniki dwóch eksperymentalnych badań jednoramiennych, nie zidentyfikowano natomiast badań dla porównania względem komparatorów”.

Analitycy Agencji potwierdzają słuszność wymienionych ograniczeń. Jednoramienne badania *Ho 2010* i *Liu 2012* cechują się niższą wiarygodnością i jakością, niż badania RCT.

Dodatkowo publikacja *Liu 2012* oceniała skuteczność leku w innym natężeniu bólu (łagodny do umiarkowanego), co powinno być przyczyną odrzucenia publikacji na etapie selekcji.

Dla badań obserwacyjnych, postmarketingowych włączonych do analizy - *Tavassoli 2009*, *Mejjad 2011* oraz *Serrie 2011* wnioskodawca zanotował następujące ograniczenia:

- „Wyniki z badania *Serrie 2011* przedstawiono w analizie jedynie w postaci odsetków, gdyż istniało duże prawdopodobieństwo, że zamieszczone w publikacji liczby chorych są nieprecyzyjne.”
- „W badaniu *Serrie 2011* autorzy wskazali, że dla zmiennych ciągłych dane przedstawiono jako średnie i SD, jednak zgodnie z informacjami zamieszczonymi na wykresach podawano średnią oraz SEM.”
- „Badanie *Mejjad 2011* dotyczy jedynie podgrupy grupy chorych, jaką są osoby starsze (powyżej 65 r.ż.)”

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Według wnioskodawcy „Potencjalne metaanalizy mogły zostać wykonane dla badań randomizowanych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania TRAM/PAR względem [redacted] (badania *Rawal 2011*, *Perrot 2006*, *Fricke 2004*). Wstępna analiza ich homogeniczności wykazała jednak znaczące różnice pod względem populacji w nich uczestniczącej. Ponadto ze względu na różnice pod względem okresów obserwacji nie zidentyfikowano punktów końcowych o wspólnym okresie obserwacji co sprawiło, iż wykonanie metaanaliz nie było możliwe.”

Analitycy Agencji potwierdzają tezę przedstawioną w AK. Różnice w w/w badaniach dotyczą min. stopnia natężenia bólu. Okres obserwacji także jest bardzo rozbieżny i waha się od 6 godzin do 10 dni. Uniemożliwia

to syntezę wyników, dlatego brak przeprowadzenia metaanalizy i przedstawienie przez wnioskodawcę wyników badań oddzielnie jest uzasadnione.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR vs. ██████████

Publikacja *Sawaddiruk 2010* opisywała skuteczność kliniczną stosowania TRAM/PAR w porównaniu do TRAM+PAR w leczeniu bólu po operacji chirurgicznej kończyny górnej. Do grupy przyjmującej TRAM/PAR włączono 87 pacjentów, natomiast ██████████ otrzymywało 93 pacjentów. Dane demograficzne obu grup były zbliżone i nie wykazano między nimi istotnych statystycznie różnic.

Ocenianym punktem końcowym badania było nasilenie bólu mierzone w 10-stopniowej skali VRS gdzie 0 oznaczało brak bólu, a 10 najgorszy wyobrażalny ból. Poziom ból był mierzony 30 minut, 1, 2, 8, 14, 20, 26, 32, 38 i 44 godziny po podaniu leku. Okres obserwacji badania *Sawaddiruk 2010* wynosił 48 godzin.

Tabela 11. Średnie nasilenie bólu w skali VRS

Badanie	██████████	██████████	██████████	██████████
Sawaddiruk 2010	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████

Nasilenie bólu w obu grupach znacząco zmniejszało się i ustąpiło w czasie 32-48 godzin po operacji. W grupie pacjentów otrzymujących TRAM/PAR średnia ocena natężenia bólu była mniejsza niż w grupie otrzymującej ██████████. Dla większości analizowanych punktów pomiarów różnica w średnim nasileniu bólu była istotna statystycznie (oprócz 0-6h) na korzyść TRAM/PAR.

Tabela 12. Średnie całkowite przyjęcie morfiny (mg) po operacji

Badanie	██████████	██████████	██████████	██████████
Sawaddiruk 2010	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████

Kolejnym punktem końcowym badania *Sawaddiruk 2010* było średnie całkowite przyjęcie morfiny po operacji. W grupie kontrolnej konieczne było podanie jej większej ilości. Od godziny 12 trwania obserwacji żaden pacjent nie otrzymał dodatkowej dawki morfiny.

Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR vs. TRAM

Wnioskodawca do analizy oceniającej skuteczność TRAM/PAR w porównaniu do monoterapii tramadolem włączył 3 badania randomizowane *Rawal 2011*, *Perrot 2006* oraz *Fricke 2004*.

Badanie Perrot 2006

W badaniu *Perrot 2006* udział wzięło 119 pacjentów zrandomizowanych do dwóch grup (przyjmujących TRAM/PAR n=59 oraz ██████████). Po 10-dniowym okresie obserwacji przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej. Po wykluczeniu osób, które zrezygnowały z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub innych przyczyn do ostatecznej analizy włączono 51 chorych z grupy TRAM/PAR oraz 48 z grupy ██████████. Wszyscy cierpieli na ból dolnej części pleców, bez objawów retikulopatii oraz zaburzeń neurologicznych w kończynach dolnych. Czas pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów, a włączeniem

do badania był podobny w obu grupach (dla TRAM/PAR średnio [redacted])

Tabela 13. Nasilenie bólu w skali VAS (0-100)

Badanie	Nasilenie bólu:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perrot 2006	Wartość początkowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wartość końcowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Nasilenie bólu po zastosowaniu leczenia [redacted]

Kolejnym punktem końcowym ocenianym w opisywanym badaniu Perrot 2006 było [redacted]

Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu w skali VRS

Badanie	Zmniejszenie nasilenia bólu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perrot 2006	Odpowiednie*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Brak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*odpowiednie zmniejszenie bólu oznacza umiarkowane, istotne lub całkowite zmniejszenie nasilenia bólu.

W badaniu Perrot 2006 oceniona została satysfakcja pacjentów z leczenia. W tym celu wykorzystano 4-stopniową skalę VRS. Odsetek pacjentów, którzy ocenili leczenie jako satysfakcjonujące lub jako bardzo satysfakcjonujące wyniósł [redacted] w grupie TRAM/PAR oraz [redacted]. Oceniających leczenie jako niesatysfakcjonujące było [redacted] przyjmujących TRAM/PAR oraz [redacted] z grupy kontrolnej.

Tabela 15. Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia na podstawie badania Perrot 2006

Badanie	Ocena satysfakcji z terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perrot 2006	Satysfakcjonujące i bardzo satysfakcjonujące	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Niesatysfakcjonujące	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kolejnym punktem końcowym w analizowanym badaniu Perrot 2006 była skuteczność i tolerancja terapii oceniana przez pacjentów, a także poprawa kontroli bólu w ocenie lekarza w 4-stopniowej skali VRS.

Tabela 16. Skuteczność oraz tolerancja terapii oceniana przez pacjenta w 4-stopniowej skali

Badanie	Ocena	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perrot 2006	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Doskonała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Dobra	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Żadna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Bardzo dobra	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dobra	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

	Zła				
	Bardzo zła				
	Bardzo dobra				
	Dobra				
	Słaba				
	Bardzo słaba				
	Bez zmian				

Badanie Rawal 2011

W badaniu Rawal 2011 udział wzięli pacjenci z patologicznym stanem struktur kostnych lub więzadeł ręki zakwalifikowani do operacji chirurgicznej. Badanie porównywało skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwbólowych stosowanych po zabiegu. 128 pacjentów zakwalifikowano do grupy przyjmującej TRAM/PAR oraz 128 do grupy leczonej [redacted]. Charakterystyka między pacjentami w obu grupach była zbliżona, zarówno pod względem demograficznym oraz szczegółów dotyczących przeprowadzonej operacji chirurgicznej.

W publikacji Rawal 2011 okres obserwacji trwał 2 dni, po którym została oceniona min. uzyskana satysfakcja pacjentów z terapii. W dniu przeprowadzenia operacji według [redacted] pacjentów z grupy TRAM/PAR satysfakcja z terapii była przynajmniej dobra, natomiast w [redacted] leczonych. Dzień po zabiegu chirurgicznym dla [redacted] osób z grupy TRAM/PAR oraz [redacted]

Kolejnym z punktów ocenianym w analizie było nasilenie bólu w 11-punktowej skali NRS. Obserwacji dokonano 10 minut po rozluźnieniu opaski uciskowej, wieczorem w dniu zabiegu oraz wieczorem następnego dnia po zabiegu.

Tabela 17. Nasilenie bólu oceniane w skali NRS

Badanie	Pomiar	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rawal 2011	Nasilenie bólu 10 min. po rozluźnieniu opaski uciskowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nasilenie bólu wieczorem w dniu zabiegu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nasilenie bólu wieczorem następnego dnia po zabiegu	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Średnia nasilenia bólu w dwóch pierwszych pomiarach była [redacted]

Wieczorem w dniu zabiegu [redacted] pacjentów z grupy TRAM/PAR oraz [redacted] odczuwało ból o nasileniu równym lub niższym niż 3 stopnie w skali NRS. Natomiast pomiar w dniu kolejnym wskazywał na nasilenie bólu w stopniu równym lub niższym 3 wśród [redacted] pacjentów z grupy TRAM/PAR oraz [redacted]. Odsetek liczby pacjentów nieodczuwających wzrost z [redacted] (wieczór w dniu zabiegu) do [redacted] (wieczór następnego dnia po zabiegu) w grupie TRAM/PAR [redacted].
Pomiędzy grupami [redacted] [redacted] nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla każdego ze stopni nasilenia bólu.

Tabela 18. Liczba pacjentów nieodczuwających bólu i odczuwających ból o nasileniu ≤3 w skali NRS

Badanie	Pomiar	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rawal 2011		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Brak bólu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Ból o nasileniu w stopniu ≤3				
	Brak bólu				
	Ból o nasileniu w stopniu ≤3				

W badaniu *Rawal 2011* czas do przyjęcia pierwszej dawki leku doraźnego (diklofenak 50 mg) oceniany w ciągu 48h w obu badanych grupach był zbliżony. W grupie TRAM/PAR odsetek pacjentów zażywających leki doraźne był większy i wynosił

Tabela 19. Liczba pacjentów przyjmujących leczenie doraźne (diklofenak 50 mg)

Badanie	Okres obserwacji				
<i>Rawal 2011</i>	48 godz.				

Tabela 20. Czas do przyjęcia pierwszej dawki leczenia doraźnego (diklofenak 50 mg)

Badanie	Okres obserwacji			
<i>Rawal 2011</i>	48 godz.			

Badanie *Fricke 2004*

Badanie *Fricke 2004* to randomizowane badanie kliniczne, którego celem była ocena skuteczności leku złożonego TRAM/PAR w porównaniu z oraz z placebo w leczeniu bólu u pacjentów, poddanych zabiegowi usunięcia co najmniej 2 górnych lub dolnych zatrzymanych trzecich zębów trzonowych. Do badania włączono osoby dorosłe (średnia wieku wynosiła 21,8 lat), większość stanowiły kobiety (64%), 89% to osoby rasy białej. Leki były podawane ok. 145 minut po zabiegu w dawce całkowitej: TRAM/PAR (75mg/650mg),

W opisywanym badaniu pierwszorzędnym punktem końcowym była suma różnic w nasileniu bólu (SPID) mierzona w 4-stopniowej skali Likerta (0-3). Wyniki zostały przedstawione dla okresów obserwacji 0-3 godziny, 3-6 godziny oraz 0-6 godzin.

Tabela 21. Suma różnic w nasileniu bólu (SPID)

Badanie	Okres obserwacji			
<i>Fricke 2004</i>	0-3 godz.			
	3-6 godz.			
	0-6 godz.			

W badaniu *Fricke 2004* zmniejszenie nasilenia bólu o 12 punktów (z 24 możliwych do uzyskania) zanotowano u z grupy TRAM/PAR oraz

Tabela 22. Odsetek pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o 50%

Badanie	Okres obserwacji				
<i>Fricke 2004</i>	6 godz.				

Wyniki dla sumarycznego zmniejszenia nasilenia bólu (TOTPAR) w czasie 0-3h, 3-6h oraz w całym okresie obserwacji (0-6h) zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 23. Suma zmniejszenia nasilenia bólu (TOTPAR)

Badanie	Okres obserwacji			
<i>Fricke 2004</i>	0-3 godz.			
	3-6 godz.			
	0-6 godz.			

Kolejnym pierwszorzędnym punktem końcowym był sumaryczny wynik dla zmniejszenia nasilenia bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID).

Tabela 24. Suma zmniejszenia nasilenia bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID)

Badanie	Okres obserwacji			
<i>Fricke 2004</i>	0-3 godz.			
	3-6 godz.			
	0-6 godz.			

W badaniu *Fricke 2004* przedstawione zostały także mediany czasu do wystąpienia „odczuwalnego” zmniejszenia bólu oraz wystąpienia „znaczącego” zmniejszenia nasilenia bólu, które dla grupy TRAM/PAR wyniosły . W przypadku grupy niemożliwe było określenie mediany, ponieważ odczuwalne i znaczące złagodzenie bólu wystąpiło u mniej niż 50% pacjentów.

Terapia, której byli poddani uczestnicy badania *Fricke 2004* została oceniona przez grupy TRAM/PAR oraz jako doskonała, bardzo dobra lub dobra.

Tabela 25. Ogólna ocena terapii przez pacjentów

Badanie	Punkt końcowy				
<i>Fricke 2004</i>	Ocena terapii (doskonała, bardzo dobra, dobra)				

Wśród pacjentów z badania *Fricke 2004* oceniano także stosowanie leczenia doraźnego (leków przeciwbólowych w trakcie trwania badania). Wyższy odsetek pacjentów, którzy stosowali doraźne leczenie przeciwbólowe zanotowano w grupie co wskazuje jego słabszą skuteczność, w porównaniu do grupy TRAM/PAR

Tabela 26. Stosowanie doraźnego leczenia przeciwbólowego

Badanie	Punkt końcowy				
<i>Fricke 2004</i>	Stosowanie leczenia doraźnego				

Pacjenci z grupy badanej TRAM/PAR później sięgali po leki doraźne w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku doraźnego

Badanie	Punkt końcowy			
<i>Fricke 2004</i>	Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku doraźnego (w minutach)			

* tu różnica median

Badania jednoramiennie TRAM/PAR

Do badań jednoramiennych oceniających skuteczność produktu złożonego TRAM/PAR wnioskodawca włączył publikacje *Liu 2012* oraz *Ho 2010*.

W badaniu Liu 2012 celem terapii było zmniejszenie bólu neuropatycznego o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, spowodowanego stosowaniem oksaliplatyny u chorych na nowotwory.

Zakwalifikowano 96 pacjentów z Chin chorujących na nowotwory (żołądka N=12, okrężnicy i odbytnicy N=84). U 68 pacjentów obecne były przerzuty. 34 pacjentów było w trakcie terapii oksaliplatyną a u 62 pacjentów terapię zakończono lub przerwano. 82 pacjentów miało za sobą 6 lub więcej cykli, natomiast 14 pacjentów przeżyło mniej niż 6 cykli.

Nasilenie bólu w skali VAS było jednym z ocenianych punktów końcowych w badaniu Liu 2012. 24 godziny po zastosowanej interwencji liczba pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym

Tabela 28. Nasilenie bólu w skali VAS przed i 24 godz. po interwencji (liczba pacjentów)

Badanie	Nasilenie bólu (skala VAS)	Przed interwencją n/N (%)	24h po interwencji n/N (%)
Liu 2012	1-3		
	4-6		

TRAM/PAR przynosi efekty w zmniejszaniu bólu nowotworowego. Średnie nasilenie bólu 24 godziny po zastosowanej interwencji spadło stopnia w skali VAS.

Tabela 29. Nasilenie bólu w skali VAS przed i 24 godz. po interwencji (wartość średnia)

Badanie	Punkt końcowy	Przed interwencją średnia (SD)	24h po interwencji średnia (SD)	MD
Liu 2012	Nasilenie bólu			

W badaniu Ho 2010 uczestniczyło 59 chorych na nowotwór, którzy byli leczeni stałymi dziennymi dawkami słabych lub silnych opioidów. TRAM/PAR zastosowano jako terapię leczenia bólu przebijającego o nasileniu co najmniej umiarkowanym.

Nasilenie bólu i działania niepożądane były obserwowane 10, 30 i 60 minut po interwencji.

W wyniku zastosowanej interwencji osiągnięto następujące wyniki: czas do zmniejszenia nasilenia bólu nowotworowego wyniósł, natomiast średni stopień nasilenia bólu w momencie odczucia jego zmniejszania wyniósł w skali VAS (0-100).

Dane dotyczące wyników osiągniętych w poszczególnych momentach obserwacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Nasilenie bólu w skali VAS (0-100)

Badanie	Nasilenie bólu	Przed interwencją średnia (SD)	Po interwencji średnia (SD)	MD (95% CI)
Ho 2010	10 min. po interwencji			
	30 min. po interwencji			
	60 min. po interwencji			

Znaczące zmiany w odczuciu bólu zaobserwowano po zastosowaniu interwencji. Największy spadek w nasileniu odnotowano po przyjęciu TRAM/PAR.

W badaniu Ho 2010 oceniono także u jakiego odsetka pacjentów ból zmniejszył się o więcej niż 30%.

Tabela 31. Zmniejszenie nasilenia bólu nowotworowego

Badanie	Parametr	n/N (%)
Ho 2010	10 minut po podaniu TRAM/PAR	
	Zmniejszenie VAS >30%	

	Zmniejszenie VAS ≤30%	
30 minut po podaniu TRAM/PAR		
	Zmniejszenie VAS >30%	
	Zmniejszenie VAS ≤30%	
60 minut po podaniu TRAM/PAR		
	Zmniejszenie VAS >30%	
	Zmniejszenie VAS ≤30%	

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa dla badania *Sawaddiruk 2010* opisywała skuteczność kliniczną stosowania TRAM/PAR w porównaniu do terapii skojarzonej [redacted].
[redacted] Więcej przypadków ich wystąpienia zanotowano w grupie [redacted]. Szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Analiza bezpieczeństwa dla badania *Sawaddiruk 2010*

Badanie	Punkt końcowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Sawaddiruk 2010</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nudności i wymioty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Ból głowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zawroty głowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Swędzenie skóry	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Uderzenia gorąca	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Bezpieczeństwo stosowania TRAM/PAR w porównaniu do [redacted] oceniono na podstawie badań eksperymentalnych: *Fricke 2004, Rawal 2011, Perrot 2006*.

W badaniu *Perrot 2006* u [redacted] zanotowano łącznie [redacted] [redacted] [redacted]). Poniższa tabela przedstawia zdarzenia niepożądane występujące najczęściej i mające prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem.

Tabela 33. Analiza bezpieczeństwa dla badania *Perrot 2006*

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Perrot 2006</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Większy odsetek działań niepożądanych wystąpił w grupie [redacted] % zdarzeń niepożądanych z grupy TRAM/PAR miało łagodny przebieg, natomiast w grupie [redacted] Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym przebiegu stanowiło [redacted] TRAM/PAR [redacted]. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w [redacted]

W publikacji *Perrot 2006* dokonano analizy parametrów życiowych na początku badania oraz po 10 dniach obserwacji. [redacted]

Tabela 34. Parametry życiowe na początku i końcu badania *Perrot 2006*

Badanie	Parametr	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
<i>Perrot 2006</i>	Skurczowe ciśnienie krwi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Rozkurczowe ciśnienie krwi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Tętno	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W badaniu *Rawal 2011* zostały przedstawione zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. [redacted] pacjentów z grupy TRAM/PAR zanotowano łącznie [redacted]

[redacted] Poniżej przedstawione zostały te zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w którejś z grup. Okres obserwacji w badaniu *Rawal 2006* wynosił 48h. [redacted]

Tabela 35. Analiza bezpieczeństwa dla badania *Rawal 2006*

Badanie	Punkt końcowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Rawal 2006</i>	Jakiegokolwiek działania niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Poważne działania niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nudności	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zawroty głowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Senność	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wymioty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nadmierna potliwość	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W badaniu *Fricke 2004* zdarzenia niepożądane wystąpiły u [redacted] w grupie TRAM/PAR oraz [redacted] Większość z nich miała przebieg łagodny do umiarkowanego. Przedstawione zdarzenia wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów z którejś z grup. Okres obserwacji wynosił 6 godzin [redacted]

Tabela 36. Analiza bezpieczeństwa dla badania *Fricke 2004*

Badanie	Punkt końcowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Fricke 2004</i>	Jakiegokolwiek działania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	niepożądane				
	Nudności				
	Zawroty głowy				
	Wymioty				
	Ból głowy				
	Uderzenia gorąca				

W badaniach jednoramiennych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii TRAM/PAR u osób cierpiących na ból nowotworowy nie zanotowano dużej liczby zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Ho 2010* u [redacted] wystąpiła senność. W badaniu *Liu 2012* u [redacted] wystąpiły nudności.

Tabela 37. Analiza bezpieczeństwa dla badań jednoramiennych Ho 2010 i Liu 2012

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TRAM/PAR n/N (%)
<i>Ho 2010</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Liu 2012</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3.4. Analiza skuteczności praktycznej

Badanie Serrie 2011

Wyniki dla skuteczność praktycznej produktu złożonego TRAM/PAR zostały przedstawione w publikacji *Serrie 2011*. Do badania zakwalifikowano 5495 pacjentów z bólem o natężeniu umiarkowanym do silnego. Okres obserwacji trwał 30 dni. Lek TRAM/PAR stosowano średnio przez 18,0 dni (SD=13,3). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,7 (SD=1,2).

W badaniu *Serrie 2011* pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena natężenie bólu w 11-stopniowej skali NRS. Ból oceniano na początku badania oraz podczas kontrolnej wizyty po 30 dniach przyjmowania leku. [redacted]

[redacted]. W publikacji szczegółowo podano wartości określone w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty. Średnia wartości początkowa wynosiła [redacted]

Tabela 38. Nasilenie bólu w skali NRS

Badanie	Parametr	TRAM/PAR	
		[redacted]	[redacted]
<i>Serrie 2011</i>	Wartość określona w trakcie wizyty kontrolnej	[redacted]	[redacted]
	Średnie nasilenie bólu w ostatnich 48 godzinach	[redacted]	[redacted]
	Średnie nasilenie bólu w ostatnich 8 dniach	[redacted]	[redacted]
	Maksymalne nasilenie bólu w trakcie ostatnich 8 dni	[redacted]	[redacted]

Nasilenia bólu przedstawiono także w podziale na grupy wiekowe. [redacted]

Szczegółowe

informacje zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 39. Nasilenie bólu w skali NRS w podziale na grupy wiekowe

Badanie	Parametr (w latach życia)	TRAM/PAR	
		średnia (SD)	N
<i>Serrie 2011</i>	≤ 20	[redacted]	[redacted]
	21-44	[redacted]	[redacted]
	45-59	[redacted]	[redacted]
	60-74	[redacted]	[redacted]

	≥75		
--	-----	--	--

W badaniu *Serrrie 2011* oceniano także nasilenie bólu ze względu na czas (powyżej lub poniżej 30 dni) w jakim pacjent odczuwał ból przed rozpoczęciem badania. Lepszy wynik uzyskano w grupie chorych, u których ból występował przez 30 dni lub krócej.

Tabela 40. Nasilenie bólu w skali NRS w podziale ze względu na czas odczuwania bólu

Badanie	Parametr	TRAM/PAR	
		średnia (SD)	N
<i>Serrrie 2011</i>	Ból odczuwany 30 dni lub krócej		
	Ból odczuwany dłużej niż 30 dni		

Drugorzędowym punktem końcowym, analizowanym w badaniu *Serrrie 2011* było zmniejszenie nasilenia bólu oceniane w 5-stopniowej skali VRS. Większość z pacjentów oceniła zmniejszenie nasilenia bólu jako [redacted] chorych nie odczuło żadnego zmniejszenia nasilenia bólu. W badaniu nie podano dokładnej liczby pacjentów, a jedynie odsetki osób chorych.

Tabela 41. Zmniejszenie nasilenia bólu w skali VRS

Badanie	Parametr	TRAM/PAR (N=5108) (%)
<i>Serrrie 2011</i>	Brak	
	Niewielkie	
	Umiarkowane	
	Znaczne	
	Całkowite	

W opisywanym badaniu analizowano także ocenę jakości snu. U większości chorych parametry snu po przeprowadzonej terapii pozostawały w normie lub uległy poprawie.

Tabela 42. Ocena jakości snu w 5-stopniowej skali VRS

Badanie	Parametr	TRAM/PAR (N=5108)	
<i>Serrrie 2011</i>	Zdecydowane pogorszenie		
	Pogorszenie		
	W normie		
	Poprawa		
	Zdecydowana poprawa		

Pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu *Serrrie 2011* oceniali terapię TRAM/PAR według 4-stopniowej skali VRS. [redacted]

Tabela 43. Ocena terapii według pacjentów w skali VRS

Badanie	Parametr	TRAM/PAR (N=5108) (%)
<i>Serrrie 2011</i>	Całkowicie usatysfakcjonowany	
	Usatysfakcjonowany	
	Nieusatysfakcjonowany	
	Całkowicie nieusatysfakcjonowany	

Badanie *Mejjad 2006*

Publikacja *Mejjad 2006* opisuje obserwacyjne badanie postmarketingowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TRAM/PAR przez pacjentów w wieku 65 lat i powyżej cierpiących na ból o nasileniu umiarkowanym do silnego. W badaniu udział wzięło [REDAKTOWANE], którym lekarz przepisał TRAM/PAR. Średnia wieku wynosiła 73,6 lat, natomiast okres trwania bólu to średnio 8,9 miesiąca. Przepisany lek przyjmowano średnio przez 27,9 dnia (mediana 30 dni). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,9 (SD=1,4), mediana to 4.

Skuteczność praktyczną oceniono na podstawie stopnia nasilenia bólu. W tym celu korzystano z 11-punktowej skali NRS. Początkowych obserwacji dokonano podczas pierwszej wizyty, kolejnej po 30 dniach.

[REDAKTOWANE]. Szczegółowe informacje przedstawia poniższa tabela.

Tabela 44. Nasilenie bólu w skali NRS

Badanie	Parametr	TRAM/PAR		MD (95% CI)
		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
<i>Mejjad 2006</i>	Wartość określona w trakcie wizyty kontrolnej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Średnie nasilenie bólu w ostatnich 48 godzinach	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Średnie nasilenie bólu w ostatnich 8 dniach	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Maksymalne nasilenie bólu w trakcie ostatnich 8 dni	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kolejnym ocenianym parametrem było zmniejszenie nasilenia bólu, które oceniono w 4-stopniowej skali VRS. Dla [REDAKTOWANE]

Tabela 45. Liczba pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu

Badanie	Parametr	TRAM/PAR (N=2610) n (%)	
<i>Mejjad 2006</i>	Zmniejszenie nasilenia bólu	Brak	[REDAKTOWANE]
		Małe	[REDAKTOWANE]
		Umiarkowane	[REDAKTOWANE]
		Całkowite	[REDAKTOWANE]

W badaniu *Mejjad 2006* oceniona została także całkowita kliniczna zmiana odczuwania bólu według pacjenta. Wyniki zostały przedstawione w 7-stopniowej skali VRS dla 30-dniowego okresu obserwacji. Większość z uczestników badania zmianę odczuwania bólu określiła jako dużą poprawę. Ból pogorszył się [REDAKTOWANE]

Tabela 46. Całkowita kliniczna zmiana odczucia bólu w ocenie chorego

Badanie	Parametr	TRAM/PAR (N=2527) n (%)	
<i>Mejjad 2006</i>	Całkowita kliniczna zmiana odczucia bólu w ocenie chorego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.3.5. Analiza bezpieczeństwa praktycznego

W badaniu *Serrie 2011* przedstawiony został profil bezpieczeństwa TRAM/PAR. Zdarzenia niepożądane odnotowano wśród [redacted] Ich całkowita liczba wyniosła [redacted]
[redacted]
[redacted] Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Analiza bezpieczeństwa dla badania *Serrie 2011*

Badanie	Parametr	TRAM/PAR (N=5495) n (%)
<i>Serrie 2011</i>	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

W publikacji *Mejjad 2006* oceniony został także profil bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 48. Analiza bezpieczeństwa dla badania *Mejjad 2006*

Badanie	Parametr	TRAM/PAR (N=2663) n (%)
<i>Mejjad 2006</i>	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

Badanie obserwacyjne *Tavassoli 2009* jest analizą wyników z bazy *French Pharmacovigilance System*. Jego celem było określenie częstości zgłaszania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie [redacted] ane brane pod uwagę w tym badaniu pochodzą z okresu 01.01.1973 – 31.12.2006. W okresie tym dla TRAM/PAR dane dostępne były [redacted]. Ze względu na specyfikę publikacji nie określono w niej szczegółowych informacji odnośnie populacji, ani sposobu dawkowania leku.

Częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych [redacted]

Częstość występujących zdarzeń niepożądanych po terapii TRAM/PAR przedstawionych w publikacji *Tavassoli 2009* ogółem wyniosła [redacted].

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane po terapii TRAM/PAR – *French Pharmacovigilance System*

Badanie	Okres obserwacji	Parametr	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń / 100 000 osobo-lat
<i>Tavassoli 2009</i>	20 lat (01.01.1987- 31.12.2006)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3.6. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poza wyżej opisanymi badaniami wnioskodawca do AK włączył także opracowania wtórne *Medve 2001*, *Edwards 2002* oraz *McQuay 2003* przedstawiające wyniki nieopublikowanych badań pierwotnych. Publikacja *Edwards 2002* przedstawia wyniki 7 nieopublikowanych badań (5 dotyczyło leczenia bólu po ekstrakcji zębów, 2 leczenia bólu pooperacyjnego). Opracowanie *McQuay 2003* jest dodatkową publikacją do przeglądu *Edwards 2002*, natomiast w opracowaniu *Medve 2001* zostały szerzej opisane 3 spośród 5 badań włączonych do przeglądu *Edwards 2002*.

Cel:

Celem przeglądu *Edwards 2002* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego TRAM/PAR w pojedynczej dawce w [REDACTED] w leczeniu bólu po ekstrakcji zębów lub bólu pooperacyjnego.

Metodyka:

Badania wtórne opierały się na indywidualnych danych pacjentów z siedmiu nieopublikowanych, randomizowanych badań, podwójnie zaślepionych. Publikacja *Edwards 2002* jest metaanalizą opisującą skuteczność i bezpieczeństwo produktu złożonego TRAM/PAR w [REDACTED] u osób z umiarkowanym do silnego bólem po usunięciu zębów (1376 pacjentów) oraz bólem pooperacyjnym (407 pacjentów).

Interwencje:

W populacji chorych z bólem po ekstrakcji zębów stosowano:

[REDACTED]

W populacji chorych z bólem pooperacyjnym stosowano:

[REDACTED]

Wszystkie leki stosowano w pojedynczej dawce.

Analiza skuteczności:

TRAM/PAR [REDACTED]

Wyniki dla leczenia bólu pooperacyjnego:

W analizie skuteczności TRAM/PAR vs. TRAM w leczeniu bólu pooperacyjnego dla poszczególnych punktów końcowych uzyskano następujące wyniki:

[REDACTED]

W przedstawionych punktach końcowych różnice między grupą TRAM/PAR vs. [REDACTED] istotność statystyczną tylko dla ogólnej oceny leczenia według pacjenta (ocena bardzo dobra lub doskonała).

Wyniki dla leczenia bólu po ekstrakcji zębów:

W analizie skuteczności TRAM/PAR vs. [REDACTED] w leczeniu bólu po usunięciu zębów dla poszczególnych punktów końcowych uzyskano następujące wyniki:

[REDACTED]

Ogólna ocena leczenia według pacjenta (ocena bardzo dobra lub doskonała):

- [REDACTED]

Analiza skuteczności dla leczenia bólu po ekstrakcji zębów wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść TRAM/PAR we wszystkich analizowanych punktach końcowych.

Analiza bezpieczeństwa:

TRAM/PAR vs [REDACTED]

Niemal wszystkie zdarzenia niepożądane opisane w publikacji *Edwards 2002* miały charakter łagodny lub umiarkowany. Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami TRAM/PAR vs [REDACTED] nie były istotne statystycznie. W populacji pacjentów z bólem po ekstrakcji zębów opisano następujące kategorie:

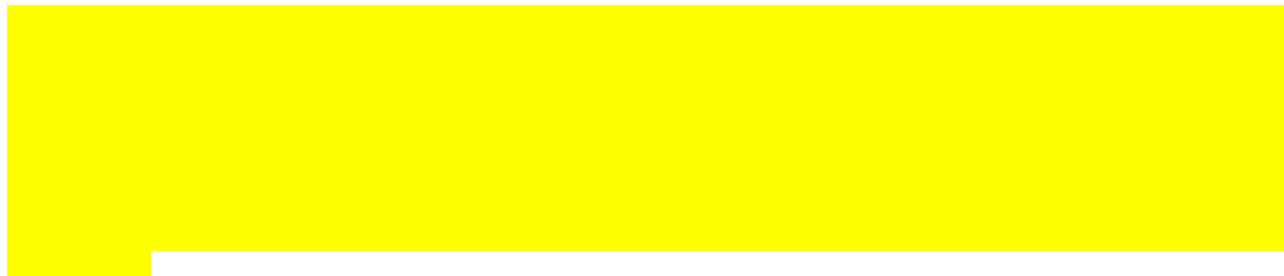
[REDACTED]

Dla populacji pacjentów z bólem pooperacyjnym nie przedstawiono dokładnych danych, zawarto jednak informację, iż częstość występowania [REDACTED]

[REDACTED]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne



Uwagi analityków



4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce preparatu złożonego TRAM/PAR (Padolten) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego.

Technika analityczna

Dla wskazania: objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu:

- Analiza kosztów-konsekwencji;
- Analiza minimalizacji kosztów;
- Analiza kosztów-użyteczności.

Dla wskazania: nowotwory złośliwe:

- Analiza kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

- Tramadol/Paracetamol vs. Tramadol
- Tramadol/Paracetamol vs. Tramadol + Paracetamol

Perspektywa

- Płatnika publicznego (NFZ)
- Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy



Dyskontowanie

Nie dotyczy

Koszty

W analizie uwzględniono tylko koszt leków. Koszty leków ustalano w dwóch wariantach: koszt realnie zużytych tabletek oraz koszt rozpoczętych opakowań leku.

Model

Modelowanie efektów zdrowotnych zostało wykonane w oparciu o model skonstruowany od podstaw. Model został wykonany w programie MS Excel 2010 i opiera się na wynikach z publikacji *Sawaddiruk 2010* (TRAM/PAR vs TRAM+PAR); *Rawal 2011*, *Perrot 2006*, (TRAM/PAR vs TRAM); *Ho 2010*, *Liu 2012* (TRAM/PAR).

Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono parametry wejściowe wykorzystane w modelu.

Tabela 50. Parametry skuteczności leczenia oraz dawkowania

Parametr	Interwencja	Wartość użyta w modelu	Badanie
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[redacted]	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]			[redacted]		
[redacted]	[redacted]			[redacted]		

Kluczowe założenia modelu

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK / NIE	Populację określono jako pacjentów z bólem od umiarkowanego do silnego. Jednakże badania na podstawie których dokonywano oszacowań obejmowały również pacjentów z bólem w stopniu słabym.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	Przedstawione w AE komparatory (TRAM, TRAM+PAR) należy uznać za właściwe. Jednakże w AE nie uwzględniono dihydrokodeiny (refundowana w Polsce) oraz kodeiny i produktu złożonego z kodeiny i nieopioidowego leku przeciwbólowego, które są rekomendowane przez wytyczne polskie i zagraniczne. Dodatkowo w AE pominięto główny komparator AWB – preparaty złożone TRAM/PAR.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / NIE	AE jest zgodna z AK pod względem modelowanego efektu, jakim jest ból. Efekt końcowy AE – jakość życia nie był oceniany w żadnym z badań włączonych do AK.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Uzasadnienie:
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Pominięto koszty zdarzeń niepożądanych, uzasadniając to niewystępowaniem zdarzeń wymagających leczenia.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	

Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

1. Model wnioskodawcy w rzeczywistości składa się z kilku odrębnych modeli. Jest to uzasadnione ze względu na dane jakie były dostępne wnioskodawcy, w szczególności zaś badania kliniczne, które różniły się między sobą metodyką. Różnice pomiędzy badaniami uniemożliwiły zaś przeprowadzenie syntezy ilościowej badań, co uniemożliwiło uzyskanie jednego (łącznego) efektu leczenia.

Do głównych różnic pomiędzy badaniami należą:

- komparatory (TRAM+PAR w badaniu *Sawaddiruk 2010*; TRAM w badaniach *Rawal 2011*, *Perrot 2006*, *Fricke 2004*; brak komparatora w badaniach *Ho 2010*, *Liu 2012*);
- dawkowanie (jedna dawka leków w badaniach *Sawaddiruk 2010*, *Ho 2010*, *Fricke 2004*; dawki wielokrotne w badaniach *Rawal 2011*, *Perrot 2006*, *Liu 2012*);
- okres obserwacji (od 1 godz. dla badania *Ho 2010* do 10 dni dla badania *Perrot 2006*);
- rodzaj bólu (ból nowotworowy dla badań *Ho 2010*, *Liu 2012*; ból krzyża dla *Perrot 2006*; ból pooperacyjny dla badań *Sawaddiruk 2010*, *Rawal 2011*; ból po ekstrakcji zębów dla *Fricke 2004*);
- intensywność bólu na początku badania (ból łagodny/umiarkowany dla badań *Sawaddiruk 2010*, *Rawal 2011*, *Liu 2012*; ból umiarkowany/silny dla badań *Perrot 2006*, *Ho 2010*, *Fricke 2004*);
- oceniane punkty końcowe (skale VRS w badaniu *Sawaddiruk 2010*; NRS w badaniu *Rawal 2011*; VAS w badaniach *Perrot 2006*, *Ho 2010*, *Liu 2012*).

W związku z powyższym należy uznać za właściwe podejście wnioskodawcy polegające na przedstawieniu wyników oddzielnie dla każdego z badań.

3. W AE pominięto porównanie z komparatorem jakim są inne leki zawierające TRAM/PAR. O ile przedstawienie takiego porównania nie jest wymagane Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań, o tyle wydaje się zasadne jego przedstawienie, szczególnie w związku z uwzględnieniem innych leków zawierających TRAM/PAR jako komparatorów (główny komparator) w AWB. Brak takiego porównania wpływa na obniżenie wiarygodności AE.

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w perspektywie wspólnej ze względu na fakt ponoszenia kosztów zarówno przez płatnika publicznego jak i świadczeniobiorcę oraz w celu łatwiejszej ich interpretacji.

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ból nienowotworowy

W tabeli poniżej przedstawiono koszty i konsekwencje stosowania TRAM/PAR oraz TRAM na podstawie badań *Perrot 2006* oraz *Rawal 2011*.

Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla badania *Perrot 2006*

Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla badania *Rawal 2011*



W tabeli poniżej przedstawiono koszty i konsekwencje stosowania TRAM/PAR oraz TRAM+PAR na podstawie badania *Sawaddiruk 2010*.

Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla badania *Sawaddiruk 2010*



[Redacted text]

Ból nowotworowy

[Redacted text]

4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej na podstawie modelu wnioskodawcy.

[Redacted text]

Tabela 56. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy [zł]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]



4.4.4. Obliczenia własne agencji

Nie przeprowadzono.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena konsekwencji finansowych związanych z refundacją ze środków publicznych preparatu Padolten (tramadol z paracetamolem) opakowania 30 tabl. i 60 tabl. w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie wnioskowanych wskazań.

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z bólem nowotworowym oraz pacjenci z bólem nienowotworowym o umiarkowanym i dużym nasileniu. W analizie przedstawiono oszacowanie populacji w dwóch wariantach: populacyjnym i sprzedażowym.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

2-letni (od 2014 do 2015)

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków: złożonych TRAM/PAR, TRAM, DCOD, NLPZ, PAR, COD/PAR. Koszty TRAM i DCOD uwzględniono jedynie w postaci terapii łączonych (z NLPZ lub PAR).

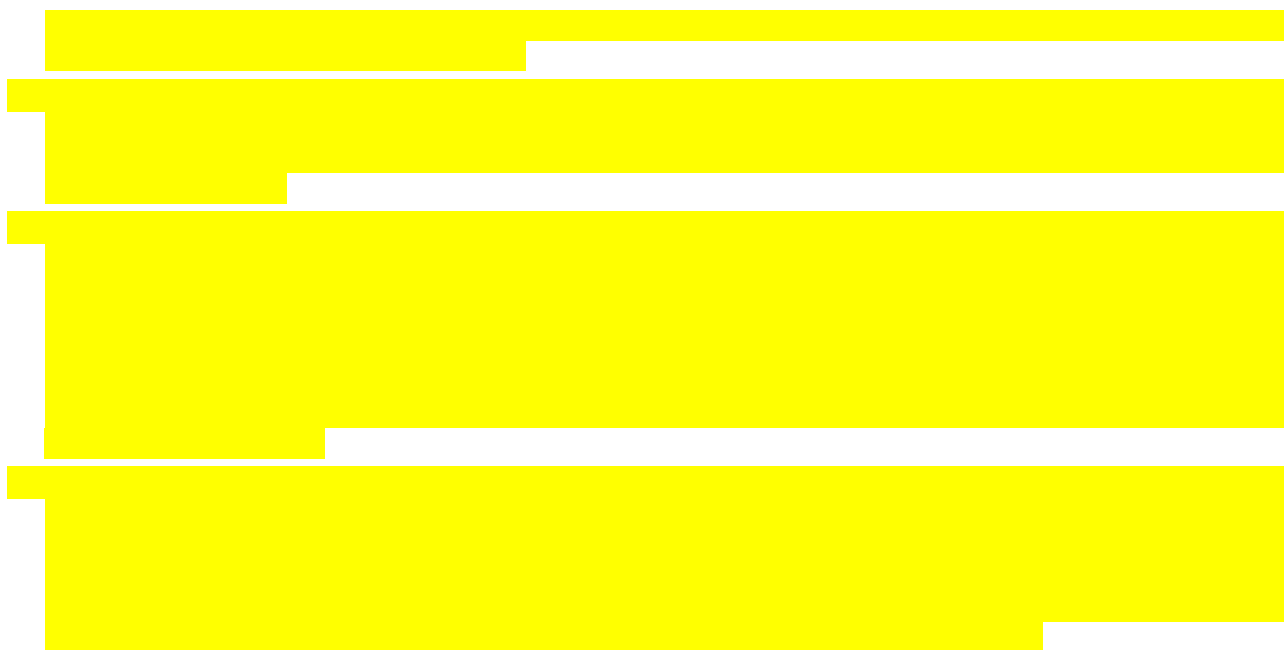
Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: Padolten nie jest refundowany. Chorzy w analizowanym wskazaniu poza Padoltenem przyjmują inne leki zawierające TRAM, DCOD oraz COD wraz z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi (NLPZ, PAR).
- scenariusz nowy: Padolten (opakowania 30 i 60 tabl.) jest finansowany ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych, w zakresie zgodnym ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Oprócz leku Padolten chorzy stosować będą pozostałe leki podobnie, jak w scenariuszu istniejącym.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od oszacowania wielkości populacji.



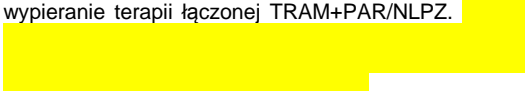

Ograniczenia według wnioskodawcy



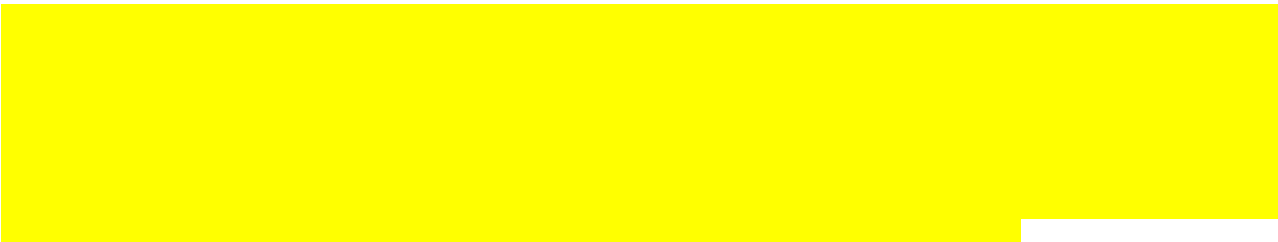
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 57. 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	Populacja została oszacowana w dwóch wariantach: populacyjnym i sprzedażowym.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK / NIE	Horyzont 2-letni. [redacted]
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK / NIE	Założenia zgodne dla leków refundowanych. [redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	[redacted]

Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK / NIE	Przedstawiono jedynie koszty nabycia leków. Nie uwzględniono jednego z komparatorów w AK i AE – monoterapii TRAM. 
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	W analizie nie uwzględniono monoterapii TRAM. Wydaje się prawdopodobne, iż refundowany TRAM/PAR (Padolten) będzie wypierał z rynku refundowany TRAM. Wnioskodawca założył jedynie wypieranie terapii łączonej TRAM+PAR/NLPZ. 
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	

Uwagi analityków Agencji









5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W tabeli poniżej zestawiono zmiany w udziałach w rynku oszacowane przez wnioskodawcę w scenariuszach „istniejącym” i „nowym”.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: udział w rynku

Procentowy udział w rynku	Sc. „istniejący”		Sc. „nowy”	
	2014	2015	2014	2015
TRAM/PAR (inne niż Padolten)				
Padolten*				
TRAM + PAR				
TRAM + NLPZ				
DCOD + PAR				
DCOD + NLPZ				
COD/PAR				

* udział w rynku dotyczy w sc. „istniejącym” opakowań 10, 20, 30, 60 tabl., natomiast udział w sc. „nowym” opakowań 30 oraz 60 tabl.

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszt UD

Cena detaliczna brutto / jednostkę (UD)	Perspektywa	
	wspólna	NFZ
Padolten* – sc. „istniejący”		
Padolten* – sc. „nowy”		
TRAM/PAR (inne niż Padolten)		
TRAM + PAR		
TRAM + NLPZ		
DCOD + PAR		
DCOD + NLPZ		
COD/PAR		

* oszacowania CDB/UD dla Padoltenu w sc. „istniejącym” uwzględniają opakowania 10, 20, 30, 60 tabl.

Tabela 60. Populacja oszacowana na podstawie danych sprzedażowych

Populacja	2014			2015		
	min	prawd	max	min	prawd	max
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek						
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku						
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana						

Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku						
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku						



Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa wspólna oraz NFZ [mln zł]

Scenariusz „istniejący”				
Wariant	Persp. wspólna		Perspektywa NFZ	
	2014 r.	2015 r.	2014 r.	2015 r.
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Scenariusz „nowy”				
Wariant	Persp. wspólna		Perspektywa NFZ	
	2014 r.	2015 r.	2014 r.	2015 r.
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Wariant	Persp. wspólna		Perspektywa NFZ	
	2014 r.	2015 r.	2014 r.	2015 r.
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				



5.3.2. Obliczenia własne agencji

Nie przeprowadzono.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje refundacyjne dla produktów złożonych TRAM/PAR (o tym samym składzie co produkt leczniczy Padolten).

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne dla leków TRAM/PAR

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2007	<p>Podtrzymanie opinii o pozostawieniu produktu leczniczego Zaldiar na liście leków refundowanych we wskazaniu: leczenie bólu od umiarkowanego do silnego.</p> <p>Warunki: lek dostępny na receptę, wysokość refundacji wynosi 65%.</p> <p>Nowe dane, dostarczone przez wnioskodawcę, nie zmieniają poprzedniego wnioskowania Komisji Przejrzystości. Rzeczywista korzyść kliniczna produktu w we wnioskowanym wskazaniu jest znaczna.</p>
CEDAC 2007	<p>CEDAC nie rekomenduje refundowania produktu leczniczego Tramacet (TRAM/PAR). Nie wykazano wystarczających dowodów, że preparat ten przynosi dodatkową korzyść terapeutyczną w porównaniu do tańszych leków przeciwbólowych w leczeniu ostrego bólu.</p> <p>Porównywano badania dotyczące leczenia tramadolem w monoterapii (postać doustna o natychmiastowym uwalnianiu) lub tramadolem w połączeniu z paracetamolem z innymi doustnymi opioidami dostępnymi w Kanadzie stosowanymi w leczeniu ostrego lub przewlekłego bólu u dorosłych. 2 randomizowane badania kliniczne prowadzone na pacjentach z chorobą zwyrodnieniową stawów wskazały większe obniżenie bólu po zastosowaniu tramadolu w porównaniu do stosowania pentazocyny lub dekstropropoksyfenu. W 7 innych randomizowanych badaniach nie zauważono różnicy w działaniu analgetycznym podczas stosowania opioidów. Żadne z badań nie raportowało jakości życia pacjentów.</p> <p>Tramacet (0,64\$ / tabl.) kosztuje znacznie więcej niż inne technologie lekowe, tj. skojarzenie opioid/PAR (COD/PAR 0,05\$ / tabl., OXY/PAR 0,13\$ / tabl.) czy NLPZ.</p>
SMC 2006	<p>SMC nie rekomenduje Tramacetu w leczeniu objawowego bólu umiarkowanego do silnego.</p> <p>Na podstawie badań klinicznych wykazano, że Tramacet w porównaniu z innymi produktami złożonymi stosowanymi w leczeniu bólu charakteryzuje się zbliżoną skutecznością, przy czym dawka paracetamolu w innych produktach złożonych była niższa niż zwyczajowo stosowana w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Terapia z zastosowaniem produktu leczniczego Tramacet jest znacznie droższa niż terapia jego komponentami stosowanymi oddzielnie.</p>

9. Opinie ekspertów

Tabela 65. Opinie ekspertów – wskazanie: Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu

Objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu	
Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	-
Prof. dr hab. Paweł Małydk Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii	Ból towarzyszący różnym chorobom i urazom wpływa na stan fizyczny i psychiczny chorego. Walka z bólem jest jednym z filarów postępu medycyny. Wiemy, że wielu chorych decyduje się na leczenie aby pozbyć się uporczywych dolegliwości bólowych. Różne stany chorobowe, którym nie towarzyszą dolegliwości bólowe są łatwiej akceptowane przez chorych. Pozbawienie chorego bólu jest ważnym etapem leczenia wielu schorzeń.
Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	Wg charakterystyki produktu leczniczego lek należy stosować w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu u chorych u których leczenie wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem. Jest to sformułowanie bardzo ogólne które nie pozwala na wytypowanie grupy mającej wskazania do leczenia. Dawki leków zawarte w tabletkach (37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu) są suboptymalne i wskazują że lekiem podstawowym jest paracetamol. Zalecana pierwsza dawka 2 tabl zawiera 75 mg tramadolu i 650 mg paracetamolu. brak jest danych że taki dobór leków powoduje ich synergizm, raczej jest to niezależne działanie poszczególnych składników. Logiczne jest więc zastosowanie pełnej dawki jednego leku (paracetamolu do 4 gramów na dobę, 1000 mg na dawkę) i ewentualne dodanie tramadolu w przypadku bólu przebijającego – takie postępowanie jest zgodne z drabiną analgetyczną wg WHO i możliwe jest tylko w przypadku niezależnego stosowania leków. Tramadol jest lekiem zalecanym w II stopniu drabiny analgetycznej ze względu na możliwość wywołania uzależnienia i objawy z odstawienia. Zastosowanie jego jest więc ograniczane przez wskazania zbliżone do leków narkotycznych (opiooidów). Dodanie paracetamolu i zmiana nazwy leku zaciera tę granicę i może prowadzić do nadużywania i uzależnień. Brak jest danych czy działania niepożądane sumują się, dominują w nich te które związane są z tramadolem. Zgodnie z ChPL w przypadku przedawkowania objawy mogą obejmować objawy podmiotowe i przedmiotowe zatrucia tramadolem lub paracetamolem lub obu tych substancji czynnych. Ostra niewydolność nerek która może powikłać leczenie paracetamolem może nasilać działania niepożądane tramadolu który jest bardzo powoli usuwany za pomocą hemodializy. Główną drogą eliminacji metabolitów obu leków są nerki.
Prof. dr hab. Paweł Małydk Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii	Jeżeli jest to kolejny lek o zbliżonym działaniu p-bólowym i nie wykazuje znamiennej różnicy w działaniu do już innych podobnych refundowanych leków.
Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	
Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	Brak uzasadnienia do refundacji leku.
Prof. dr hab. Paweł Małydk Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii	Ból bywa często niecharakterystycznym objawem rozwijającej się choroby, rzadko miewa charakter idiopatyczny. Kluczowe jest wyjaśnienie przyczyny bólu i określenie jego charakteru (np. czy jest zapalny czy niezapalny). Często stosowane w pierwszym stopniu drabiny analgetycznej leki niesteroidowe p-zapalne spotykają się z coraz większą krytyką ze względu na liczne powikłania ze strony przewodu pokarmowego i inne (np. zawał serca). Zaleca się coraz częściej stosowanie leków p-bólowych w miejsce p-zapalnych. Tramadol w połączeniu z paracetamolem są popularnym terapeutykami stosowanymi do zwalczania szerokiej gamy dolegliwości bólowych o różnym pochodzeniu. Proste w stosowaniu i w miarę skuteczne są chętnie przepisywane przez lekarzy różnych specjalności. Wąska gama powszechnie dostępnych leków p-bólowych czyni ten terapeutyk powszechnie stosowanym i łatwo dostępnym.

Tabela 66. Opinie ekspertów – wskazanie: Nowotwory złośliwe

Nowotwory złośliwe	
Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	-
Prof. dr hab. Paweł Małyk Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii	„Ból nowotworowy” to każdy ból towarzyszący chorym na nowotwór. Zwalczanie bólu jest jednym z ważnych elementów leczenia chorych nowotworowych. Przy zachowaniu zasad terapii można opanować ból u 85-90% chorych. Obowiązuje schemat leczenia bólu nowotworowego (1986 rok) wprowadzony przez Światową Organizację Zdrowia zwany „trójstopniową drabiną analgetyczną”. Należy dążyć do terapii p-bólowej umożliwiającej zapewnienie każdemu choremu dobrany indywidualnie czas bezbolesności. Tramadol należy do drugiego stopnia leków drabiny terapeutycznej (słabe opioidy)
Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	-
Prof. dr hab. Paweł Małyk Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii	Tylko w sytuacji dublowania się leków o podobnym działaniu i lepszym indeksie farmakokinetycznym.
Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	
Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz Konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii	-
Prof. dr hab. Paweł Małyk Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii	Popularny lek, łatwy w stosowaniu wykazujący się dużą skutecznością w zwalczaniu bólu o umiarkowanym i silnym nasileniu. Lek wykazuje stosunkowo mało działań niepożądanych. Jest dobrze tolerowany u chorych z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego. Wąska grupa leków p-bólowych powoduje, że omawiany lek jest łatwo dostępny, może być ordynowany przez lekarzy wielu specjalności. Lek ten o działaniu 5-10 krotnie słabszym od morfiny wykazuje się dobrym wchłanianiem z przewodu pokarmowego i w związku z tym szybko działa po podaniu doustnym (15-30 min). Może być stosowany we wszystkich rodzajach bólu.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.07.2013 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych

- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolium), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990806294,
- Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolium), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990806287.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany w dwóch wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegawczo-ochronne działanie. Według danych raportu GUS „Stan Zdrowia ludności w 2009 roku” 56% osób odpowiedziało, że w ciągu ostatnich 4 tygodni odczuwali ból lub dyskomfort fizyczny. Zwykle był to ból niewielki (24,4%) lub umiarkowany (22,2%). Ból w chorobie nowotworowej dotyczy 3% spośród wszystkich chorych odczuwających bóle. Z powodu bólu nowotworowego cierpi około 9 mln chorych na świecie w tym 200 000 w Polsce. Ból występuje u 51% chorych na nowotwór we wszystkich fazach, z czego u 74% pacjentów w fazie zaawansowanej i aż do 100% w terminalnej fazie nowotworu.

Wnioskowana technologia

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, niewybiórczo działającym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , i κ ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol posiada również działanie przeciwkaszlowe. Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznan i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Produkt leczniczy Padolten uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w sierpniu 2010 roku we wskazaniu: objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród interwencji rekomendowanych do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wytycznych oraz opinii ankietowanych ekspertów najczęściej zaleca się: nieopioidowe leki przeciwbólowe (paracetamol, ibuprofen, diklofenak) oraz słabe opioidy (tramadol, kodeina, dihydrokodeina, hydrokodon).

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR vs. TRAM+PAR w leczeniu bólu po operacji chirurgicznej ręki została przedstawiona w publikacji *Sawaddiruk 2010*. Ocenianym punktem końcowym badania było nasilenie bólu mierzone w 10-stopniowej skali VRS, które w obu grupach znacząco zmniejszyło się i ustąpiło w czasie 32-48 godzin po operacji. W grupie pacjentów otrzymujących TRAM/PAR średnia ocena natężenia bólu była mniejsza niż w grupie otrzymującej [redacted]. Dla większości analizowanych punktów pomiarów różnica w średnim nasileniu bólu była istotna statystycznie (oprócz 0-6 godz.) na korzyść TRAM/PAR.

Do analizy oceniającej skuteczność kliniczną TRAM/PAR vs. [redacted] włączone zostały 3 badania randomizowane *Rawal 2011*, *Perrot 2006* oraz *Fricke 2004*. Uczestnicy badania *Perrot 2006* cierpieli na ból dolnej części pleców. Nasilenie bólu w skali VAS (0-100) po zastosowaniu leczenia zmniejszyło się dla TRAM/PAR z [redacted]. Zmniejszenie nasilenia bólu mierzone w 5-stopniowej skali VRS przez [redacted] z grupy TRAM/PAR oraz [redacted]

W badaniu *Rawal 2011* udział wzięli pacjenci z patologicznym stanem struktur kostnych lub więzadeł ręki zakwalifikowani do operacji chirurgicznej. W dniu przeprowadzenia operacji według [redacted] pacjentów przyjmujących TRAM/PAR oraz [redacted] satysfakcja z terapii była przynajmniej dobra. Taką samą ocenę dzień po zabiegu chirurgicznym odnotowano dla [redacted] osób z grupy TRAM/PAR oraz [redacted]. Kolejnym punktem ocenianym w analizie było nasilenie bólu w 11-punktowej skali NRS. Średnie nasilenie bólu 10 minut po rozluźnieniu opaski uciskowej oraz wieczorem w dniu zabiegu wyniosło w grupie TRAM/PAR, kolejno [redacted].

Badanie *Fricke 2004* oceniało skuteczność działania TRAM/PAR i [redacted] w zwalczaniu bólu u pacjentów, poddanych zabiegowi ekstrakcji zębów. Leki były podawane ok. 145 minut po zabiegu. Ocenianym punktem końcowym była suma różnic w nasileniu bólu (SPID) mierzona w 4-stopniowej skali Likerta (0-3). Dla okresu obserwacji 0-6 godz. wyniki wyniosły TRAM/PAR: [redacted].

Do badań jednoramiennych oceniających skuteczność produktu złożonego TRAM/PAR w leczeniu bólu nowotworowego włączono publikacje *Liu 2012* oraz *Ho 2010*. W badaniu *Liu 2012* celem terapii było zmniejszenie bólu neuropatycznego o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, spowodowanego stosowaniem oksaliplatyny u chorych na nowotwory. 24 godziny po zastosowanej interwencji TRAM/PAR odsetek pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym [redacted].

W badaniu *Ho 2010* uczestniczyło 59 chorych na nowotwór, którzy byli leczeni stałymi dziennymi dawkami słabych lub silnych opioidów. TRAM/PAR zastosowano jako terapię leczenia bólu przebijającego o nasileniu co najmniej umiarkowanym. W wyniku zastosowanej interwencji osiągnięto następujące wyniki: czas do zmniejszenia nasilenia bólu nowotworowego wyniósł [redacted], natomiast średni stopień nasilenia bólu w momencie odczucia jego zmniejszenia wyniósł [redacted].

Wyniki dla skuteczność praktycznej produktu złożonego TRAM/PAR zostały przedstawione w publikacji *Serrrie 2011*. Okres obserwacji trwał 30 dni. Lek TRAM/PAR stosowano średnio przez 18,0 dni (SD=13,3). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,7 (SD=1,2). Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena natężenie bólu w 11-stopniowej skali NRS. Ból oceniano na początku badania oraz podczas kontrolnej wizyty po 30 dniach przyjmowania leku. Redukcja nasilenia bólu dla TRAM/PAR [redacted].

Nasilenia bólu przedstawiono także w podziale na grupy wiekowe. Istotnie statystyczne różnice odnotowano we wszystkich podgrupach. Największe różnice osiągnięto wśród osób najmłodszych. Drugorzędowym punktem końcowym, analizowanym w badaniu *Serrrie 2011* było zmniejszenie nasilenia bólu oceniane w 5-stopniowej skali VRS. Większość z pacjentów oceniła je jako [redacted]. Pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu *Serrrie 2011* oceniali terapię TRAM/PAR według 4-stopniowej skali VRS. [redacted].

Publikacja *Mejjad 2006* opisuje skuteczność praktyczną TRAM/PAR wśród pacjentów w wieku 65 lat i więcej. Przepisany lek przyjmowano średnio przez 27,9 dnia (mediana 30 dni). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,9 (SD=1,4). Ból oceniano na początku badania oraz podczas kontrolnej wizyty po 30 dniach przyjmowania leku. Redukcja nasilenia bólu dla TRAM/PAR [redacted].

[redacted]. W badaniu *Mejjad 2006* oceniona została także całkowita kliniczna zmiana odczuwania bólu według pacjenta. Wyniki zostały przedstawione w 7-stopniowej skali VRS. Większość z uczestników badania zmianę odczuwania bólu określiła jako [redacted].

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu *Sawaddiruk 2010* po 48 godzinnym okresie obserwacji nie wystąpiły żadne poważne działania niepożądane. Zaobserwowano jedynie przypadki wystąpienia [redacted] pacjentów w grupie TRAM/PAR i [redacted].

W badaniu *Perrot 2006* u [redacted] pacjentów zanotowano łącznie [redacted] zdarzeń niepożądanych ([redacted] w grupie TRAM/PAR oraz [redacted]).

Zdarzeń niepożądanych z grupy TRAM/PAR miało łagodny przebieg, natomiast w grupie [redacted]. Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym przebiegu stanowiło [redacted] dla TRAM/PAR oraz [redacted].

W badaniu *Rawal 2011* u [redacted] pacjentów z grupy TRAM/PAR zanotowano łącznie [redacted] przypadków zdarzeń niepożądanych, natomiast u [redacted].

W badaniu *Fricke 2004* zdarzenia niepożądane wystąpiły u [redacted] osób w grupie TRAM/PAR oraz u [redacted]. Większość z nich miała przebieg łagodny do umiarkowanego. Do najczęstszych działań niepożądanych odpowiednio dla TRAM/PAR i [redacted].

W badaniu *Ho 2010* u [redacted] pacjentów wystąpiła senność. W badaniu *Liu 2012* u [redacted]. Nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Serrie 2011* zdarzenia niepożądane odnotowano wśród [redacted]. Ich całkowita liczba wyniosła [redacted] charakter poważny. [redacted].

W publikacji *Mejjad 2006* zdarzenia niepożądane wystąpiły [redacted], a ich łączna suma wyniosła [redacted]. Żadne z nich nie zostało zakwalifikowane jako ciężkie. Większość miała łagodny ([redacted]) lub umiarkowany ([redacted]) charakter. Najczęstszym zanotowanym zdarzeniem niepożądany były [redacted].

Badanie obserwacyjne *Tavassoli 2009* jest analizą wyników z bazy *French Pharmacovigilance System*, przedstawiającą częstości zgłaszania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii TRAM/PAR w trakcie 20-letniego okresu obserwacji. Liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła [redacted]. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej ([redacted]).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania w Polsce preparatu złożonego TRAM/PAR (Padolten) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego. W ramach analizy wnioskodawca porównał następujące interwencje:

- TRAM/PAR vs TRAM,
- TRAM/PAR vs TRAM+PAR.

Model przedstawiony przez wnioskodawcę opiera się na wynikach z publikacji *Sawaddiruk 2010* (TRAM/PAR vs TRAM+PAR); *Rawal 2011*, *Perrot 2006*, (TRAM/PAR vs TRAM); *Ho 2010*, *Liu 2012* (TRAM/PAR). Ocena opłacalności została przedstawiona dla każdego badania oddzielnie. W analizie uwzględniono tylko koszt leków. [redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena konsekwencji finansowych związanych z refundacją ze środków publicznych preparatu Padolten (tramadol z paracetamolem) opakowania 30 tabl. i 60 tabl. w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie wnioskowanych wskazań.

Analiza wykonana została z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2014-2015). Rozważano scenariusze: „istniejący” – Padolten nie jest refundowany ze środków publicznych oraz „nowy” – Padolten (opak. 30 i 60 tabl.) jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie zgodnym ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od oszacowania wielkości populacji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 2007 roku francuski HAS podtrzymał opinię o pozostawieniu produktu leczniczego Zaldiar (tożsamy z produktem Padolten) na liście leków refundowanych we wskazaniu: leczenie bólu od umiarkowanego do silnego. Z kolei szkocki SMC w roku 2006 w identycznym wskazaniu wydał negatywną rekomendację dla produktu Tramacet (tożsamy z produktem Padolten). W roku 2007 kanadyjski CEDAC również dla produktu leczniczego Tramacet wydał rekomendację negatywną dla wskazania: leczenie bólu ostrego bólu.

11. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

- ChPL Padolten** http://ulotkilekow.info/2010-07-02_Padolten_spc_2010-06%2028%20final.html
- Stanowisko RK nr 27/08/2009** Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/08.2009 z dnia 6 kwietnia 2009 w sprawie finansowania chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar®) w objawowym leczeniu bólu, o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_27_08_2009_tramadol_paracetamolem_Zaldiar.pdf

Problem zdrowotny

- GUS 2009** Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia ludności w 2009 roku, Warszawa 2011 <http://www.stat.gov.pl/gus>
- IASP 1994** International Association for the Study of Pain - IASP Pain Terminology. <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm> (dostęp 09.09.2013)
- Kocot 2002** Kocot-Kępska M., Dobrogowski J.; Ocena badań epidemiologicznych dotyczących bólu przewlekłego nienowotworowego prowadzonych w Europie w 2002r. *Ból*, 2004, Tom 5 Nr 3
- PUO 2011** http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011___16_Postepowanie_przeciwbolowe.pdf
- Szczeklik 2012** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2012
- Wordliczek 2007** Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Wyd. PZWL. Warszawa 2007. 339-340;13-18; 172-174; 29-30

Rekomendacje kliniczne

- ACEOEM 2011** http://www.acoem.org/uploadedFiles/Knowledge_Centers/Practice_Guidelines/Chronic%20Pain%20Opioid%2011.pdf (dostęp 08.08.2013)
- ACR 2012** <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21596/pdf> (dostęp 12.09.2013)
- ASIPP 2012** <http://www.painphysicianjournal.com/2012/july/2012;15;S1-S66.pdf> (dostęp 05.08.2013)
<http://www.painphysicianjournal.com/2012/july/2012;%2015;S67-S116.pdf> (dostęp 05.08.2013)
- EAPC 2012** http://www.painsa.co.za/images/Use_of_opioid_analgesics.pdf (dostęp 06.08.2013)
- EAU 2010** <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Pain%20Management%202010.pdf> (dostęp 12.09.2013)
- EFNS 2010** http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2010_pharma._treatment_of_neuroathic_pain.pdf (dostęp 12.08.2013)
- ESMO 2012** http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii139.full.pdf+html (dostęp 05.08.2013)
- ESRA** <http://www.jcmazui.com/userfiles/file/20120301193848.pdf> (dostęp 12.09.2013)
- ISCI 2011** https://www.icsi.org/_asset/bw798b/ChronicPain.pdf (dostęp 09.08.2013)
- NCCN 2013** http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf (dostęp 02.08.2013)
- NHMRC 2010** http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp104_3.pdf (dostęp 12.08.2013)
- NICE 2009** <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11887/44334/44334.pdf> (dostęp 12.08.2013)
- NICE 2010** <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12948/47949/47949.pdf> (dostęp 12.08.2013)
- NOUGG 2010** http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioid_guideline_part_a_v4_5.pdf
http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioid_guideline_part_b_v5_6.pdf (dostęp 09.08.2013)
- PUO 2011** http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011___16_Postepowanie_przeciwbolowe.pdf (dostęp 02.08.2013)
- SIGN 2008** <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign106.pdf>

Badania pierwotne

- Fricke 2004** Fricke Jr. J.R., Hewitt D.J., Jordan D.M., i.in., A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain., *Pain* 2004, 109 (3) (pp 250-257)
- Ho 2010** Ho M.-L., Chung C.-Y., Wang C.-C., i.in., Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen in the treatment of breakthrough pain in cancer patients., *Saudi Medical Journal* 2010, 31 (12) (pp 1315-1319)
- Liu 2012** Liu Y.-C., Wang W.-S., Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy., *Cancer* 2012, 118 (6) (pp 1718-1725)

- Mejjad 2011** Mejjad O., Serrie A., Ganry H., Epidemiological data, efficacy and safety of a paracetamol-tramadol fixed combination in the treatment of moderate-to-severe pain. SALZA: A post-marketing study in general practice., Current Medical Research and Opinion 2011, 27 (5) (pp 1013-1020)
- Perrot 2006** Perrot S., Krause D., Crozes P., i.in., Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study., Clinical Therapeutics 2006, 28 (10) (pp 1592-1606)
- Rawal 2011** Rawal N., Macquaire V., Catala E., i.in., Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial., Journal of pain research 2011, 4:103-10
- Sawaddiruk 2010** Sawaddiruk P., Paiboonworachat S., Janthawichai K., Comparison of efficacy and effectiveness between ULTRACETM and Tramadol/Acetaminophen in acute postoperative pain after upper extremity surgery., Journal of the Medical Association of Thailand 2010, 93 (7) (pp 812-817)
- Serrie 2011** Serrie A., Ganry H., Creuze A., i.in., Epidemiological data, efficacy and safety on a fixed combination of paracetamol (325 mg) and tramadol (37.5 mg) in the treatment of moderate to severe pain, in general practice (ELZA survey: Efficacite et tolerance de ZAlidiar)., Journal of Applied Therapeutic Research 2011, 8 (1) (pp 3-14)
- Tavassoli 2009** Tavassoli N., Lapeyre-Mestre M., Sommet A., i.in., Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: Dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol)., Source British Journal of Clinical Pharmacology 2009, 68 (3) (pp 422-426)

Badania wtórne

- Dhillon 2010** Dhillon S., Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: A review of its use in the management of moderate to severe pain., Clinical Drug Investigation 2010, 30 (10) (pp 711-738)
- Edwards 2002** Edwards J.E. McQuay H.J. Moore R.A., Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain., Journal of Pain and Symptom Management. 23 (2) (pp 121-130), 2002. Date of Publication: 2002

Analizy ekonomiczne



Rekomendacje refundacyjne

- CEDAC 2007** http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tramacet_May17-07.pdf (dostęp 12.08.2013)
- HAS 2007** http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5204_zalidiar_.pdf (dostęp 12.08.2013)
- SMC 2006** http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tramadol_HCl_paracetamol_I_Tramacet___236-06_.pdf (dostęp 12.08.2013)

12. Załączniki

Załącznik 1. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

Załącznik 2. Padolten® (tramadol z paracetamolem) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, Analiza kliniczna, [redacted], Warszawa, Czerwiec 2013

Załącznik 3. Padolten® (tramadol z paracetamolem) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, Analiza ekonomiczna, [redacted], Warszawa, Czerwiec 2013

Załącznik 4. Padolten® (tramadol z paracetamolem) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, Analiza wpływu na budżet, [redacted], Warszawa, Czerwiec 2013

Załącznik 5. Padolten® (tramadol z paracetamolem) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego, Analiza racjonalizacyjna, [redacted], Warszawa, Czerwiec 2013