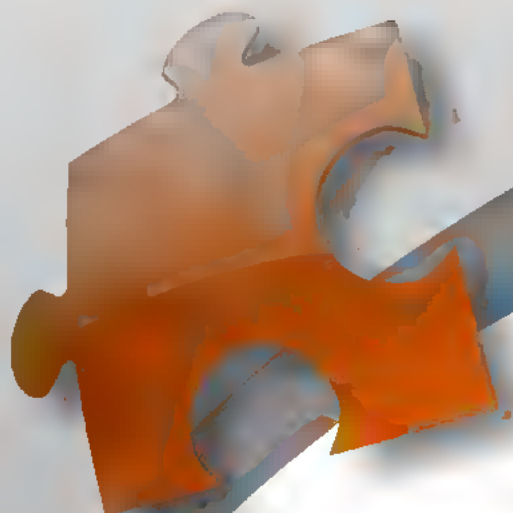




Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. +48 12 263 60 38



Instytut  
Arcana



Analiza problemu decyzyjnego dla  
tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu  
(Palexia retard®) stosowanego w leczeniu  
dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym  
o dużym nasileniu, który może być właściwie  
oponowany jedynie po zastosowaniu  
opiodowych leków przeciwbólowych



## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE APD.....</b>	<b>4</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>5</b>
<b>3. CEL I METODYKA .....</b>	<b>7</b>
<b>4. POPULACJA .....</b>	<b>8</b>
4.1. Wnioskowane wskazanie .....	8
4.2. Problem zdrowotny .....	8
4.3. Przegląd wskaźników epidemiologicznych .....	19
4.4. Istniejąca praktyka (leczenie) .....	21
4.5. Wytyczne praktyki klinicznej – polskie i zagraniczne .....	29
<b>5. INTERWENCJA OCENIANA [4] .....</b>	<b>36</b>
5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji .....	36
5.2. Wskazania do stosowania .....	37
5.3. Mechanizm działania .....	37
5.4. Dawkowanie i sposób podania .....	38
5.5. Specjalne ostrzeżenia, środki ostrożności, przeciwwskazania, przedawkowania .....	40
5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....	43
5.7. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach.....	43
<b>6. INTERWENCJE OPCJONALNE .....</b>	<b>46</b>
6.1. Wybór i uzasadnienie wyboru komparatorów .....	46
6.2. Oksykodon (o przedłużonym uwalnianiu) .....	54
6.3. Morfina (o przedłużonym uwalnianiu).....	60
<b>7. WYNIKI ZDROWOTNE.....</b>	<b>67</b>
<b>8. TYP BADANIA .....</b>	<b>70</b>
<b>9. PODSUMOWANIE: PICO(S).....</b>	<b>71</b>
<b>10. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>73</b>
<b>11. SPIS TABEL .....</b>	<b>79</b>
<b>12. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>80</b>
12.1. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła .....	80
12.2. Badanie ankietowe.....	80
12.3. Oszacowanie populacji (BIA) .....	88
12.4. Aktualny stan finansowania substancji będących opioidami w Polsce.....	93

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE APD

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy Instytut Arcana Sp. z o.o. analiza została poddana wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Raport powstał przy współpracy z następującymi ekspertami medycznymi

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
ul. Płk S. Dąbka 8/510  
30-732 Kraków  
tel./fax +48 12 263 60 38

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>µg</b>	Mikrogram
<b>ANNEM</b>	<i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i>
<b>AIF</b>	<i>Agenzia Italiana del Farmac</i>
<b>AG</b>	Analiza główna
<b>AMDA</b>	<i>American Medical Directors Association</i>
<b>ANZCA</b>	<i>Australian and New Zealand College of Anaesthetists</i>
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASATFChPM</b>	<i>American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management</i>
<b>ASIPP</b>	<i>American Society of Interventional Pain Physicians</i>
<b>ASRAPM</b>	<i>American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine</i>
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>b.d.</b>	Brak danych
<b>BFD</b>	Częstość wypróżnień na podstawie dzienniczków funkcjonowania jelit (ang. <i>Bowel Function Diary</i> )
<b>BIL</b>	Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami
<b>BPS</b>	<i>British Pain Society</i>
<b>BSR</b>	<i>British Society of Rheumatology</i>
<b>CADATH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CBIP</b>	<i>Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CSR</b>	<i>Clinical Study Report</i>
<b>CVZ</b>	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
<b>DMA</b>	<i>Danish Medicines Agency</i>
<b>DPN</b>	bolesna obwodowa neuropatia cukrzycowa (ang. <i>painful diabetic peripheral neuropathy</i> )
<b>EAPC</b>	<i>European Association for Palliative Care</i>
<b>EAU</b>	<i>European Association of Urology</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>ESRA</b>	<i>European Society of Regional Anaesthesia</i>
<b>etc.</b>	I tak dalej ( <i>et cetera</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FPM</b>	<i>Faculty of Pain Medicine</i>
<b>GAIN</b>	<i>Guidelines and Audit Implementation Network</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HC</b>	<i>Health Canada</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICSI</b>	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
<b>jw.</b>	jak wyżej
<b>KCE</b>	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
<b>LBP</b>	ból dolnego odcinka kręgosłupa (ang. <i>low back pain</i> )
<b>mg</b>	Miligram
<b>MPD</b>	<i>Medical Product Database</i>
<b>MSPS</b>	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PBS</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PICO(S)</b>	Populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (typ badania)
<b>PL</b>	placebo

<b>POB</b>	poszerzona ocena bezpieczeństwa
<b>PSUR</b>	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTBB</b>	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>RCT</b>	randomizowane badania kliniczne ( <i>randomized clinical trials</i> )
<b>rż.</b>	Rok życia
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>OA</b>	choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. <i>osteoarthritis</i> )
<b>ODD</b>	<i>Open Drug Database</i>
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>OXY<sub>CR</sub></b>	Oksykodon o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu
<b>OXY<sub>IR</sub></b>	Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu
<b>OXY/NAL</b>	Oksykodon w połączeniu z naloksonem
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SEOM</b>	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SF-36</b>	<i>Short Form 36</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SOWS</b>	Kwestionariusz subiektywnej oceny objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i> )
<b>SQ</b>	Kwestionariusz ocny jakość snu (ang. <i>Sleep Questionnaire</i> )
<b>TAP<sub>ER</sub></b>	Tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu (preparat Palexia retard®)
<b>TAP<sub>IR</sub></b>	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu
<b>TEAEs</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> )
<b>tj.</b>	To jest
<b>tyg.</b>	Tygodnie
<b>tzw.</b>	Tak zwany
<b>TDD</b>	całkowita dzienna dawka (ang. <i>total daily dose</i> )
<b>TLV</b>	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
<b>VAS</b>	<i>Visual Analogue Scale</i>
<b>ww.</b>	Wyżej wymienione
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>VHA</b>	<i>Veterans Health Administration</i>
<b>WOMAC</b>	Skala oceny: bólu, postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych (ang. <i>Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis</i> )



### **3. CEL I METODYKA**

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją produktu leczniczego Palexia retard® (substancja czynna: tapentadol w postaci chlorowodorku; tabletki o przedłużonym uwalnianiu).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono: badanie ankietowe, przegląd najważniejszych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Badanie ankietowe dotyczące leczenia bólu [89] zostało przeprowadzone wśród czołowych polskich ekspertów i autorów wielu publikacji w tej dziedzinie. [REDACTED]

## 4. POPULACJA

### 4.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Palexia retard® (substancja czynna: tapentadol w postaci chlorowodoru; tabletki o przedłużonym uwalnianiu), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Populacją docelową analizy klinicznej dla tapentadolu, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Palexia retard®, stanowią dorośli pacjenci z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [4].

Biorąc pod uwagę charakter bólu przewlekłego oraz wnioskowane wskazania refundacyjne („Nowotwory złośliwe” oraz „Wszystkie zarejestrowane wskazania”) wyniki przeglądu zostaną przedstawiono osobno dla populacji:

- osób dorosłych z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowane jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych oraz
- osób dorosłych z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowane jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Ze względu na specyfikę oraz konstrukcję badań klinicznych należy uwzględnić badania określające populację włączonych pacjentów jako chorych z bólem przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do dużego<sup>1</sup>.

### 4.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Ból (łac. *dolor*, gr. *algos*, *odyne*) uznawany jest za jedno z najczęstszych odczuć pojawiających się w życiu człowieka [91]. Zgodnie z definicją ból jest doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, które jest subiektywnie odbierane jako nieprzyjemne i wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek [6, 7, 5].

Ból spełnia w życiu każdej żywej jednostki rolę ostrzegawczo-obronną, jest sygnałem potencjalnego zagrożenia, wywołując odruchową i behawioralną odpowiedź organizmu w celu ograniczenia do minimum skutków uszkodzenia. Znajduje to odzwierciedlenie w aktualnej definicji

<sup>1</sup> Powszechnie wiadome jest, że skala numeryczna NRS (stosowana w badaniach do oceny stopnia natężenia/nasilenia bólu) jest skalą subiektywnie ocenianą przez pacjenta, a badania kliniczne dotyczące bólu przewlekłego są niezwykle trudne do przeprowadzenia. Powody leżą głównie w złożonym, wielowymiarowym i subiektywnym charakterze bólu przewlekłego. Warty podkreślenia jest przede wszystkim fakt, iż w różnych krajach (ośrodkach) stopień natężenia/nasilenia bólu jest różnie definiowany, np. u Japończyków/Koreańczyków NRS  $\geq 7$  pkt. jest uznawany za ból o dużym nasileniu, a w Polsce NRS powyżej 5 (lub 6) pkt. jest określany jako ból o dużym nasileniu.



bólu podanej przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu (*International Association for the Study of Pain – IASP*): ból jest nieprzyjemnym doznaniem czuciowym i emocjonalnym związanym z aktualnie występującym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek, lub też doznaniem opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia [7, 11].

Definicja ta podkreśla funkcję ostrego bólu, który jest wywołany przez zagrożenie uszkodzeniem, uszkodzenie lub chorobę: skóry, tkanki podskórnej, głęboko położonych struktur somatycznych, skurcz mięśni szkieletowych i gładkich oraz choroby lub zaburzenia funkcji narządów trzewnych. Natomiast według Melzacka ból jest doświadczeniem percepcyjnym, na którego jakość i intensywność wpływa niepowtarzalna historia życia. Ta definicja bardziej ukierunkowana jest na subiektywne odczucie bólu [7]. Cechą charakterystyczną dla bólu są dwie składowe: sensoryczna (zmysłowa), związana z percepcją bólu, która umożliwia jego lokalizację, oraz emocjonalna, wynikająca z reakcji psychicznej chorego na bodziec bólowy [14, 11].

Ból przewlekły to utrzymujące się dłużej niż 3 miesiące uporczywe lub nawracające dolegliwości o różnej etiologii, powodujące cierpienie i obniżające jakość życia [15]. Ból przewlekły to ten, który trwa mimo wygojenia się tkanek. Można go traktować jako samodzielną chorobę. Jest to trudny problem medyczny. Długotrwały ból powoduje szereg wtórnych zjawisk, które dodatkowo komplikują proces patologiczny [88].

Ból jest czynnikiem istotnie obniżającym jakość życia chorych. W sytuacji, gdy nie jest prawidłowo leczony, utrudnia, a wręcz uniemożliwia przystosowanie się do sytuacji choroby i proces leczenia przyczynowego powoduje niepotrzebne cierpienie chorych i ich rodzin. Jest to więc problem społeczny zarówno z uwagi na jego aspekt ilościowy, jak i jakościowy. Występujący przewlekłe może być przyczyną zaburzeń nastroju, powodując lęk, utrzymujące się napięcie, rozdrażnienie, przygnębienie może prowadzić do depresji [91].

Ból nowotworowy odnosi się do bólu spowodowanego jakimkolwiek procesem nowotworowym, będącego konsekwencją leczenia lub obydwu tych sytuacji jednocześnie [13]. W pierwszym etapie uszkodzeń nerwu w wyniku choroby nowotworowej występuje ból neurogenny, a jego następstwem jest ból neuropatyczny [24]. Określenie „ból nowotworowy” jest określeniem zwyczajowym i zgodnie z wieloletnią tradycją ogólnoswiatową odnosi się do wszystkich rodzajów bólu nowotworowego (równorzędne określenie – „ból u chorych na nowotwory”), z uwzględnieniem nie tylko przyczyn somatycznych, ale również psychologicznych, społecznych i duchowych. Oba określenia są używane przede wszystkim do opisanie bólów uporczywych, względnie stałych i przewlekłych, towarzyszących leczeniu przeciwnowotworowemu i zaawansowanym stadiom choroby. Obecnie silny nacisk kładzie się na odczucia i opis chorych – w praktyce bólem jest to, co pacjent tak nazywa [5, 6].

Deklaracja Europejskiej Federacji Oddziałów IASP wskazuje, że ból jest głównym problemem zdrowotnym w Europie. Ból ostry może być wprawdzie uważany jako objaw choroby lub uszkodzenia, natomiast przewlekły i nawracający ból stanowi odrębny problem zdrowotny, chorobę samą w sobie [88]. Ciężar epidemii bólu przewlekłego w kategoriach ludzkiego cierpienia i kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest dobrze znany wśród profesjonalistów zajmujących się bólem przewlekłym. Jednakże nie jest on powszechnie doceniony przez większe grupy biomedyczne,

osoby odpowiedzialne za politykę socjalną i ogół społeczeństwa. Zwrócenie uwagi na ten problem przez rządy krajów będzie z korzyścią dla szerokiej populacji osób cierpiących z powodu bólu przewlekłego w Europie, poprzez:

- skierowanie większej uwagi na ten problem przez specjalistów ochrony zdrowia, co obejmuje również wzrost świadomości i wykorzystanie istniejących możliwości uśmierzania bólu, podniesienie kwalifikacji w opanowywaniu bólu przewlekłego oraz zwiększenie wysiłków skierowanych na badania naukowe, mające na celu odkrycie nowych metod leczenia [88];
- wspieranie wysiłków specjalistów zajmujących się bólem przewlekłym na szczeblu narodowym, by rekrutować więcej osób i środków finansowych do walki z bólem przewlekłym [88].

### **Etiologia i patogeneza oraz obraz kliniczny (klasyfikacja)**

We współczesnej medycynie istnieje wiele różnych klasyfikacji bólu. Najprostszy podział dzieli ból na ostry (trwający krótko i szybko przemijający) i przewlekły (trwający dłużej niż 3 miesiące, wymagający wielokierunkowego leczenia). Granica 3 miesięcy została umownie przyjęta przez naukowców zrzeszonych w Międzynarodowym Towarzystwie Badania Bólu. Stosowana obecnie diagnostyka obrazowa pozwala zaobserwować neurofizjologiczne różnice pomiędzy bólem ostrym i przewlekłym, np. przepływ krwi w niektórych rejonach mózgowia jest większy w bólu ostrym, natomiast w bólu przewlekłym jest zmniejszony. Pozostałe różnice między bólem ostrym i przewlekłym przedstawiono w tabeli poniżej [91].

**Tabela 5.**  
**Ból ostry i przewlekły [91]**

	<b>Ból ostry</b>	<b>Ból przewlekły</b>
<b>początek</b>	nagły	powolny
<b>przyczyna</b>	objaw urazu lub choroby	cierpienie i choroba, najczęściej następstwo urazu bądź choroby
<b>czas trwania</b>	może trwać kilka dni (do miesiąca), zwykle ustępuje po wygojeniu uszkodzeniu tkanek	wg definicji IASP > 3 miesięcy
<b>natężenie</b>	duże	małe-średnie-duże
<b>charakter bólu</b>	kłujący	palący, tępy, rozrywający
<b>chory</b>	przestraszony, zaniepokojony	zamknięty w sobie, z objawami depresji
<b>przykłady</b>	urazy, kolka nerwowa, ból wieńcowy, ból przebijający	choroba nowotworowa, zmiany zwyrodnieniowe

Ból przewlekły (nowotworowy lub nienowotworowy) jest konsekwencją stanu zapalnego, uszkodzenia układu nerwowego, urazu lub choroby. Pojawia się zwykle po jakimś czasie, stwarzając trudności w ustaleniu lokalizacji, miejsca uszkodzenia, a niejednokrotnie i w znalezieniu przyczyny [7]. Wybór sposobu walki z bólem jest zależny od rodzaju bólu. Skuteczność leków jest bardzo różna w poszczególnych rodzajach bólu. Wymaga to znajomości mechanizmu prowadzącego do wystąpienia dolegliwości bólowych u indywidualnego chorego, niezbędnej do postawienia dobrego rozpoznania i właściwego wyboru taktyki walki z bólem [16]. Jedną z przyczyn

niewłaściwej kontroli bólu są mity, dotyczące leczenia środkami opioidowymi (uzależnienie, skrajne nasilone objawy uboczne, zbyt wczesne wyczerpanie skuteczności leków), dlatego lekarz musi umiejętnie korygować te opinie i negatywne nastawienie chorych do opioidów. Lekarz musi także poznać etiopatogenezę bólu u swojego chorego, gdyż jest to kluczowa informacja dla doboru leków przeciwbólowych [9, 10].

Ból ze względu na patomechanizm dzielimy na ból receptorowy i ból niereceptorowy (neuropatyczny). Istotne implikacje lecznicze ma odróżnienie bólu receptorowego od neuropatycznego. Ból receptorowy powstaje w prawidłowo funkcjonującym układzie nocycepcji (wykrywania i modulacji bólu), a neuropatyczne świadczą o uszkodzeniu funkcjonowania układu nerwowego [6, 7, 16].

I. Ból receptorowy (nocyceptywny) – tzw. “ból kliniczny” lub “normalny” powstający w wyniku mechanicznego, termicznego, chemicznego drażnienia receptorów czuciowych np. przez mediatory gromadzące się wokół guza nowotworowego lub innych uszkodzeń tkanek [6, 7, 16]. Bóle receptorowe zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie analgetykami nieopiodowymi i opioidami.

Wyróżnia się dwa typy bólu receptorowego:

- ból somatyczny – dzielony na ból kostny (uciskowa lub samoistna bolesność kości, nasilająca się podczas ruchów, charakterystyczne bóle nocne) oraz ból z uszkodzenia tkanek miękkich (skóra, tkanka podskórna, mięśnie), o charakterze łatwym do opisanego i prostym do zlokalizowania przez pacjenta [6, 7, 16];
- ból trzewny o charakterze rozlanym, pochodzi z narządów wewnętrznych i często jest wynikiem zaburzeń czynnościowych, a nie wynika jedynie z morfologicznych zmian narządowych. Ból trzewny zwykle jest trudny do zlokalizowania z powodu tendencji rzutowania do innych, zdrowych obszarów ciała. Zjawisko to jest spowodowane dopływem do pojedynczego neuronu rdzeniowego informacji czuciowej z różnych struktur organizmu (ze skóry, organów wewnętrznych, mięśni czy szkieletu). Stąd ból spowodowany np. przez ognisko zapalne w trzustce odczuwany jest jako ból pleców, a spowodowany patologią centralnych obszarów przepony jest odczuwany w barkach. Zjawisko to nosi nazwę bólu rzutowanego i odpowiada za nie również fakt, że z trzewi do OUN biegnie tylko 10% neuronów, a 90% pochodzi z naszych powłok. Mądry klinicysta, jeżeli chory zgłasza dolegliwości ze ściany klatki piersiowej lub ściany jamy brzusznej, zawsze najpierw wyklucza trzewne podłoże dolegliwości [7].

II. Ból niereceptorowy (neuropatyczny, deafferentacyjny) - jest przewlekłym bólem spowodowanym uszkodzeniem ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w wyniku urazu, zakażenia, niedokrwienia, niedotlenienia, zaburzeń metabolicznych lub nacieku nowotworowego. Bóle niereceptorowe powstają w wyniku ucisku lub zniszczenia struktur układu nerwowego (nerwy, korzenie, rdzeń kręgowy) np. przez guz, uszkodzone struktury kostne, zwłóknienia okolicznych tkanek, leki lub wirusy. Ból neuropatyczny charakteryzują gwałtowne, napadowe doznania bólowe trwające od kilku sekund do kilku minut o charakterze przerywanym lub stałym i doznaniach palenia, wykręcania, rozrywania, miazdżenia - odczuwanych początkowo w miejscu uszkodzenia, a następnie z mniejszym nasileniem,



w obszarach otaczających - parestezje o typie mrowienia lub klucia, uczucie ciężkości i drętwienia. Bóle neuropatyczne mogą wykazywać „oporność” na leczenie analgetykami i w leczeniu konieczne jest stosowanie leków i/lub metod uzupełniających (adiwantowych) [6, 7, 16].

III. Bóle mieszane – na które składają się obie komponenty, tj. ból o charakterze nocycyptowym i neuropatycznym [18]. W przypadku nowotworu zmiany, które początkowo rozwijają się w określonej tkance lub narządzie, stopniowo rozszerzają się na tkanki sąsiednie, włókna unerwiające dany narząd czy tkankę, a ponadto w rogach tylnych rdzenia kręgowego i innych strukturach ośrodkowego układu nerwowego zachodzą procesy prowadzące do sensytyzacji ośrodkowej i innych zjawisk związanych z tzw. „chronizacją” bólu, wspólnych zarówno dla bólów nocycyptowych, jak i neuropatycznych. Jako przykład można podać bóle kostne, które są tradycyjnie uważane za nocycyptowe, jednak w ich przebiegu dochodzi do uszkodzenia znajdujących się w strukturze kości i szpiku drobnych włókien nerwowych i specyficznych dla tego rodzaju bólu zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Bóle w przebiegu raka trzustki (typowo kwalifikowane jako trzewne) mogą mieć silny komponent neuropatyczny z uwagi na bliskie sąsiedztwo splotu trzewnego [18].

IV. Ból psychogeny (ból o nieustalonej przyczynie, związany z procesem myślenia, stanem emocjonalnym, osobowością, bez uszkodzenia tkanek chociaż opisywany jest w takich kategoriach) – rodzaj bólu niereceptorowego, zawsze powinien być diagnozowany przez lekarza psychiatrę; można postawić diagnozę bólu psychogenego tylko po wykluczeniu innych jego przyczyn [7, 16].

Z uwagi na rodzaj bodźca wywołującego stymulację nocycyptową rozróżnia się ból fizjologiczny z aktywacją nocycyptorów (bez uszkodzenia tkanek) oraz ból kliniczny, który jest konsekwencją uszkodzenia tkanek i uruchomienia mechanizmów sensytyzacji obwodowej i centralnej. Ból kliniczny, charakterystyczny jest między innymi dla bólu pooperacyjnego lub pourazowego [7]. Proces powstawania odczucia bólowego (przetwarzania informacji) nosi nazwę nocycyptacji i obejmuje 4 etapy:

- transdukcję (zamiana informacji energii działającego bodźca na impuls elektryczny),
- transmisję (przewodzenie impulsu do rogów tylnych i dalej do OUN),
- modulację (pobudzanie, hamowanie, sumowanie bodźców),
- percepcję (uświadomienie istnienia bólu, poddanie go ocenie oraz reakcje afektywne i emocjonalne) [7].

Szacuje się, że ból neuropatyczny towarzyszący zaawansowanym nowotworom w 1/3 przypadków występuje w jednym miejscu, w 1/3 – w 2 miejscach, a u pozostałych – w 3 lub więcej miejscach [8]. Rozpoznanie patomechanizmu ma na celu odróżnienie bólu receptorowego od neuropatycznego i ich specjalnych odmian, różniących się symptomatologią i wrażliwością na leczenie [13].

Należy podkreślić, iż ból nowotworowy odnosi się do bólu spowodowanego jakimkolwiek procesem nowotworowym, będącego konsekwencją leczenia lub obydwu tych sytuacji jednocześnie

[13]. W pierwszym etapie uszkodzeń nerwu w wyniku choroby nowotworowej występuje ból neurogenny a jego następstwem jest ból neuropatyczny [24].

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany:

- bezpośrednio przez nowotwór – guz nowotworowy stanowi bezpośrednią przyczynę bólu, np. poprzez ucisk na tkanki lub naciekanie na nerwy albo w wyniku wystąpienia jego powikłań, np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego;
- przez wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego, bólu spowodowanego zaparciami i odleżynami);
- przez leczenie onkologiczne – np. po mastektomii, torakotomii, polineuropatia po chemioterapii, zwłóknienia oraz plexopatie po radioterapii;
- choroby współistniejące – występują u chorych na nowotwór, lecz nie są bezpośrednio związane z chorobą zasadniczą (bóle głowy, bóle krzyża) [5, 8, 13].

Każdy ból przewlekły, którego przyczyny nie udaje się ustalić, większość lekarzy uważa za ból pochodzenia „nerwowego” i tak też sądzi większość pacjentów. Jednak ból przewlekły w chorobach układu nerwowego to przede wszystkim nerwobóle, bóle pochodzenia kręgosłupowego, w przebiegu dyskopatii z uciskiem korzenia i bóle krzyża, bóle w neuropatiach oraz ból ośrodkowy poudarowy, w jamistości rdzenia, w stwardnieniu rozsianym, guzach rdzenia i po urazach rdzenia kręgowego [12].

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej spotykane neurologiczne przyczyny bólu przewlekłego oraz rodzaj bólu.

**Tabela 1.**  
**Najczęstsze neurologiczne przyczyny i postaci bólu przewlekłego [12]**

Przyczyna i postać kliniczna	Rodzaj bólu
Nerwoból trójdzielny i inne nerwobóle czaszkowe	Neurogenny – pozareceptorowy
Nerwobóle nerwów obwodowych	Neurogenny – pozareceptorowy
Neuropatia po półpaścu	Neuropatyczny – pozareceptorowy
Neuropatie z uwięźnięcia	Neuropatyczny – pozareceptorowy
Polineuropatie: cukrzycowa alkoholowa niedokrwienna • inne	Neuropatyczny – pozareceptorowy
Bóle pochodzenia kręgosłupowego: dyskopatia szyjna i lędźwiowa zwichnięcie kanału kręgowego • niespecyficzny ból krzyża	Neuropatyczny – pozareceptorowy Neuropatyczny – pozareceptorowy Neuropatyczny – pozareceptorowy
W chorobach mózgu i rdzenia kręgowego	Ośrodkowy – pozareceptorowy
Bóle głowy pierwotne i wtórne	Receptorowy
Mięśniobóle – fibromialgia	Receptorowy

W przypadkach, w których przyczyna bólu jest nieznaną (np. nerwobóle, bóle głowy), ustąpienie bólu uważa się za wyleczenie. Jeśli przyczyna bólu jest znana, leczenie polega zwykle na usunięciu przyczyny, co nie zawsze jest możliwe. Jeśli można ją usunąć, nie zawsze oznacza to ustąpienie bólu. Dotyczy to, na przykład, bólu pochodzenia ośrodkowego – poudarowego i rdzeniowego, a także neuropatii po półpaścu i bólu neuropatycznego każdego innego pochodzenia.

Poznanie przyczyny nie oznacza przerwania leczenia przeciwbólowego. Często do neurologa trafiają chorzy z innymi postaciami bólu przewlekłego. Do najczęstszych należą: ból mięśniowy, kostno-stawowy spowodowany osteoartrozą i reumatyzmem oraz ból nowotworowy, który w początkowym okresie może nie być rozpoznany. Wśród nich problem stanowią bóle pochodzenia kręgosłupowego, w których nie znajduje się innej przyczyny poza zmianami zwyrodnieniowymi. Obecnie takie bóle, w przypadku których w badaniu neurologicznym skarżącemu się na nie pacjenta nie ma objawów ubytkowych, traktuje się jako niespecyficzne bóle krzyża — obok zmian zwyrodnieniowych stwierdza się wtedy także komponent mięśniowy, nerwowy. Na te komponenty patogenne nakłada się depresja nasilająca ból. W praktyce ambulatoryjnej bardzo częste są różnego rodzaju bóle pochodzenia mięśniowego, a wśród nich fibromialgia, której istnienie wielu klinicystów podważa. Znajduje się ona jednak na liście chorób reumatycznych, ale ponieważ nie stwierdza się żadnych obiektywnych objawów przedmiotowych i laboratoryjnych, chorzy często trafiają do neurologa. Taki pacjent skarży się, że wszystko go boli, co zostaje potwierdzone w badaniach. Fibromialgia jest znacznie częstszą chorobą niż można by sądzić na podstawie częstości jej rozpoznawania; dotyczy 2% populacji (występuje 2 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn) i trudno poddaje się leczeniu [12].

#### **Rozpoznanie (badania przedmiotowe i podmiotowe)**

Rozpoznanie rodzaju bólu (nowotworowego lub nienowotworowego) stanowi niezbędny warunek podjęcia leczenia.

Na rozpoznanie bólu nowotworowego składają się następujące elementy (na podstawie najnowszych wytycznych PTOK 2013) [6]:

- wywiad (początek, czas trwania, czynniki nasilające, czynniki łagodzące, stosowane leczenie, uzyskiwane efekty, działania niepożądane leków);
- ocena natężenia bólu;
- lokalizacja bólu;
- określenie przyczyny bólu (spowodowany nowotworem, powstały w wyniku leczenia przeciwnowotworowego, związany z chorobą nowotworową w sposób pośredni, współistniejący — niezwiązany przyczynowo z chorobą nowotworową);
- określenie patomechanizmu bólu (receptorowy lub niereceptorowy — neuropatyczny);
- ocena innych objawów postępującej choroby nowotworowej;
- ocena wpływu bólu na możliwości funkcjonowania chorego;
- okresowa ocena bólu w trakcie terapii, niezależnie od jej skuteczności (określenie stopnia ustępowania bólu, natężenia, rozpoznanie bólu przebiegającego, weryfikacja wstępnego rozpoznania w zakresie etiologii i patomechanizmu identyfikacja działań niepożądanych stosowanych leków).

W porównaniu z chorymi na nowotwory, u pacjentów z bólem nienowotworowym należy wziąć dotatkowo pod uwagę [5, 9, 30]:

- inne mechanizmy bólu (zazwyczaj wymagające również leczenia nefarmakologicznego);



- zwykle długi czas trwania choroby; u chorego cierpiącego wiele lat bardzo potrzebna jest ocena psychologiczna i wsparcie psychiczne;
- inna sytuację chorego – długi spodziewany okres przeżycia, potrzebę normalnego funkcjonowania, wykonywania pracy zarobkowej, utrzymywania rodziny itp. (np. leczenie opioidami wiąże się w Polsce z koniecznością zaprzestania prowadzenia samochodu),
- konieczność określenia ryzyka uzależnienia od leków oraz ściślejszego monitorowania przyjmowania opioidów [5].

Większość chorych odczuwa jednocześnie kilka niezależnych źródeł i rodzajów bólu. Każdy ból powinien być rozpoznany oddzielnie i leczony odpowiednio do rozpoznania [6, 30, 28].

Monitorowanie prowadzonej terapii jest koniecznym warunkiem efektywnej walki z uciążliwym bólem, zarówno nowotworowym, jak i nienowotworowym [25, 30], dlatego w trakcie prowadzonego leczenia (po około miesiącu), niezależnie od jego skuteczności obowiązuje dokonywanie okresowych, ponownych ocen polegających na [13, 30]:

- określeniu stopnia ustępowania bólu (natężenie bólu);
- rozpoznaniu bólu przebijającego;
- weryfikacji wstępnego określenia etiologii i patomechanizmu;
- identyfikacji działań ubocznych stosowanych leków;
- stan psychiczny chorego;
- jakość życia chorego.

### **Ocena natężenia bólu**

Ocena natężenia bólu jest niezbędnym elementem diagnozy. Istnieje wiele narzędzi pomagających określić natężenie odczuwanego bólu. Prawidłowa ocena natężenia bólu jest podstawą racjonalnej farmakoterapii. Problem z oceną wynika z faktu, że jest ona oparta na słownej relacji chorego, która ma charakter subiektywny i podlega wpływom jego emocji i odczuć [91]. Chory leczony przeciwbólowo powinien dokonywać oceny podczas każdej wizyty lekarskiej. Wynik powinno się odnotować w historii choroby. Do samooceny bólu przez chorego należy używać prostych i jasnych metod [6].

1. Skale jednowymiarowe - głównym celem skali jednowymiarowej jest ustalenie stopnia nasilenia bólu w różnych punktach czasowych oraz skuteczności stosowanego leczenia przeciwbólowego. Skala ta ocenia zatem tylko sensoryczny aspekt bólu. Najczęściej stosuje się skalę numeryczną, skalę wzrokowo-analogową oraz skalę słowne [17]:

- **Skala numeryczna** (ang. *Numerical Rating Scale*; NRS): łatwa do zastosowania, wykazała także jej dużą czułość i wiarygodność w porównaniu z innymi skalami pomiaru bólu. Skala zawiera 11 stopni nasilenia bólu – od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból. Skala ta cechuje się znaczną powtarzalnością wyników i jest przydatna w zastosowaniach naukowych. Ze względu na jej zrozumiałość dla pacjentów i łatwość stosowania jest obecnie polecana w praktyce

klinicznej zarówno do oceny bólu ostrego, jak i przewlekłego [17]. Skalę tę m.in. zastosowano w Krótkim Inwentarzu Bólu. Zgodnie ze *Stanowiskiem dotyczącym postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory* skala NRS jest najczęściej stosowana. W porównaniu do innych skal jest bardziej zrozumiała i przystosowana również dla chorych z upośledzeniem widzenia. Przyjmuje się, że już  $NRS > 5$  (lub w niektórych publikacjach od 6 pkt.) określa ból o znacznym/dużym nasileniu [8, 9, 89].

- **Skala wzrokowo-analogowa** (ang. *visual analogue scale*; VAS). Metoda VAS jest graficzną skalą opisową. Chory określa stopień natężenia bólu na linijce o długości 100 mm (0 – ból nieobecny, 100 – ból najsilniejszy do wyobrażenia). W historii choroby lekarz odnotowuje długość wskazanego przez chorego odcinka i opisuje ból (np. VAS 30 – pokazany punkt znajduje się 30 mm od początku odcinka). Wartości w zakresie VAS 0–30 wskazują na prawidłowo prowadzone leczenie, natomiast VAS powyżej 70 oznacza ból bardzo silny i niemożliwy do wytrzymania oraz konieczność natychmiastowej interwencji. Zaletą skali VAS jest możliwość umiejscowienia opisu bólu w każdym jej punkcie [6].



Analogowa, wizualna skala oceny bólu jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia bólu. Cyklicznie powtarzane pomiary intensywności bólu za pomocą skali VAS umożliwiają ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego [17]. Skala VAS pozwala mierzyć ból o małym natężeniu lub kiedy chorzy nie odczuwają bólu, co jest istotne zwłaszcza podczas porównywania efektów analgetycznych różnych leków, bądź tego samego leku w różnych dawkach. Wady: nie zawsze rozumiana przez chorych (zwłaszcza przez starszych pacjentów), nie może być stosowana u chorych z nasiloną sennością i zaburzeniami świadomości, konieczność zachowania prawidłowych funkcji motorycznych i narządu wzroku. Stosując skalę VAS niezbędne jest postępowanie dwustopniowe, tzn. ocena bólu dokonywana przez chorego, a następnie pomiar wyniku dokonywany przez badacza [25].

- **Skala słowna** (ang. *verbal rating scale*; VRS): jest metodą umożliwiającą opisową ocenę bólu. Choremu przedstawia się szereg kolejno ustawionych cyfr z przypisanymi do nich określeniami nasilenia bólu [17]. Najczęściej składa się ona z czterech lub pięciu stopni (skala Likkerta): 0 – brak bólu, 1 – ból słaby, 2 – ból umiarkowany, 3 – ból silny i niekiedy 4 – ból bardzo silny (niemożliwy do zniesienia). Skala ta jest często stosowana i zalecana przez wielu autorów, jednak jej wadą są trudności w interpretowaniu określeń bólu oraz rzadkie wybieranie skrajnych wartości [6].



Wartościom skali słownej można przyporządkować odpowiednie wartości skali VAS i skali NRS. W oparciu o wyniki badań klinicznych zakłada się, że u 85% chorych ból o słabym natężeniu dotyczy VAS w zakresie 0-29 mm, ból umiarkowany odpowiada wartościom VAS 30-54 mm, ból silny i bardzo silny jest odpowiednikiem w skali VAS wartości powyżej 54 mm. Według innej analizy przyjęto, że ból o słabym natężeniu odpowiada 1-4 punktom w skali numerycznej (NRS), umiarkowany 5-6 punktom, silny 7-10 punktom. Za istotny efekt przeciwbólowy danego leku przyjmuje się zmniejszenie natężenia bólu co najmniej o 2 punkty w skali numerycznej lub zmniejszenie natężenia bólu co najmniej o 30%, w porównaniu do wartości początkowej [25].

II. **Skale wielowymiarowe:** skale wielowymiarowe są przedstawione w postaci kwestionariuszy, służących równocześnie do oceny stopnia nasilenia bólu oraz wpływu bólu przewlekłego na różne aspekty funkcjonowania chorego, aktywność fizyczną, samopoczucie i jakość życia zależną od stanu zdrowia. Ich wielowymiarowość pozwala na dobór adekwatnej metody terapeutycznej, zapewnia jednocześnie lepszą ocenę skuteczności leczenia w porównaniu ze skalami jednowymiarowymi [17]:

- **Karta Oceny Bólu Memorial** (ang. *Memorial Pain Assessment Card – MPAC*): MPAC stanowi zagiętą kartę o wymiarach 14×21 cm (format A5), która obejmuje cztery strony. Znajdują się na nich trzy skale VAS, służące do oceny natężenia bólu (strona 1), ulgi w bólu (strona 3), nastroju chorego (strona 4). Na stronie 2 znajduje się kategorierna skala *Tursky’ego*, w skład której wchodzi osiem przymiotników określających natężenie bólu, od braku bólu do bólu rozdzierającego, spośród których chory zakreśla jeden wybrany przymiotnik. Przeprowadzone badania potwierdziły trafność, rzetelność i czułość MPAC. Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich [25, 26].
- **Krótki Inwentarz Bólu** (ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*): Krótki Inwentarz Bólu, obejmuje dwie części. I. - 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Pytanie 1. - występowanie bólu w dniu wypełniania kwestionariusza (odpowiedź tak lub nie), 2.- zaznaczenie na rysunku sylwetki obszaru występowania i miejsca najsilniejszego bólu. Pytania 3-6 - zaznaczenie natężenia bólu na skalach numerycznych od 0 do 10 (0 - brak bólu, 10 - ból najsilniejszy, jaki chory może sobie wyobrazić). Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz nasilenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. Pytanie 7. - dotyczy sposobów leczenia bólu i leków przeciwbólowych. Pytanie 8. - procentowa ulga w bólu, pod wpływem stosowanego leczenia w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena ulgi w bólu jest dokonywana w procentach, przy czym lewy koniec skali (0%) opisano jako brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%), jako całkowitą ulgę w bólu. W II. części

kwestionariusza znajdują się punkty (A-G) pytania nr 9, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność (A), nastrój (B), zdolność chodzenia (C), prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem jak i wykonywania prac domowych) (D), relacje z innymi ludźmi (E), sen (F) i zadowolenie z życia (G). Są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 jest określone jest jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ. Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich [25].

- **Kwestionariusz ODI** (ang. *Oswestry Disability Index*) został opracowany w celu oceny stopnia niepełnosprawności spowodowanej bólem kręgosłupa w odcinku piersiowo-lędźwiowym. Jest to obecnie standardowy kwestionariusz oceniający wpływ bólu kręgosłupa na funkcjonowanie pacjenta w codziennych czynnościach; ocenia także efektywność zastosowanego leczenia. Pacjent wypełnia kwestionariusz samodzielnie, udzielając odpowiedzi na 10 pytań dotyczących: nasilenia bólu i zmienności w czasie, podnoszenia przedmiotów, siedzenia, spania, podróżowania, pielęgnacji, chodzenia, stania, życia towarzyskiego oraz zmiany nasilenia bólu. W każdej z sekcji kwestionariusza pacjent wybiera tylko jedną, najlepiej opisującą aktualne dolegliwości odpowiedź, punktowaną w zależności od ciężkości w zakresie od 0 do 5 pkt. Maksymalna liczba punktów wynosi zatem 50. Dodatkowo, stosując odpowiednią formułę zawartą w opisie kwestionariusza, można określić stopień niepełnosprawności pacjenta w procentach, co pozwala dobrać odpowiednie leczenie [17].
- **Kwestionariusz RMDQ** (ang. *Roland Morris Disability Questionnaire*) opracowano w celu oceny wpływu bólu dolnego odcinka kręgosłupa na funkcjonowanie pacjenta. Kwestionariusz zawiera sformułowania, zwykle używane przez pacjentów do opisu swojego codziennego życia z bólem dolnego odcinka kręgosłupa. Składa się z 24 zdań, dotyczących czynności dnia codziennego, których wykonywanie może zaburzać ból. Pacjent wypełnia kwestionariusz samodzielnie poprzez wybranie zdań najlepiej opisujących jego funkcjonowanie w dniu wypełniania kwestionariusza (maksymalnie może wybrać 24 zdania). Skala ta pozwala również oceniać skuteczność zastosowanego leczenia [17].
- **Skala WOMAC** (ang. *Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*) służy do oceny bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych, ale może być również stosowana u pacjentów z innymi schorzeniami narządu ruchu. Skala służy do oceny postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego. Jest to jeden z najczęściej stosowanych kwestionariuszy w ocenie schorzeń narządu ruchu, a jego wypełnienie zajmuje około 12 minut. Pacjent może wypełniać kwestionariusz samodzielnie, oceniając w 24 pytaniach następujące trzy aspekty:
  - nasilenie bólu (5 pytań) – podczas chodzenia, wchodzenia po schodach, w nocy, podczas odpoczynku, obciążania stawu
  - sztywność zajętych stawów (2 pytania) – sztywność poranna, w ciągu dnia



- funkcjonowanie fizyczne (17 pytań) – czynności codzienne: chodzenie po schodach, wstawanie, pochylanie się, stanie, chodzenie, wsiadanie do samochodu i wysiadanie z samochodu, robienie zakupów, ubieranie i zdejmowanie skarpet, wstawanie z łóżka, leżenie w łóżku, wchodzenie do wanny/wychodzenie z wanny, siedzenie, korzystanie z toalety, ciężkie prace domowe, lekkie prace domowe.

Stopień ciężkości bólu w każdym z elementów kwestionariusza może być oceniany w skali 0–4, stąd maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosi 96: nasilenie bólu 20, sztywność 8, funkcjonowanie fizyczne 68 [17].

- **Kwestionariusz MPQ** (ang. *McGill Pain Questionnaire*) opracowano w celu oceny ilościowej i jakościowej doznań bólowych. Jest kwestionariuszem wielowymiarowym i pozwala na określenie emocjonalnego aspektu doznań pacjenta, umożliwiając całościową ocenę stanu pacjenta z uwzględnieniem elementów funkcjonowania psychicznego. Jest to jeden z najczęściej stosowanych kwestionariuszy w specjalistycznych poradniach leczenia bólu. Pozwala również nadzorować przebieg leczenia pacjenta z bólem przewlekłym, włącznie ze zmianami emocjonalnymi. Kwestionariusz składa się z rysunku bólu, skali NRS oraz 74 przymiotników odnoszących się do sensorycznego, emocjonalnego i poznawczego ocenego aspektu doznań bólowych [17].
- **Kwestionariusz SF-36**. Jest to obecnie najczęściej używany kwestionariusz służący do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Stosuje się go zwykle do porównywania różnych metod leczenia. Składa się z 36 pytań odnoszących się do sprawności fizycznej, odczuwanego bólu, poziomu energii, nastroju oraz wpływu stanu zdrowia na codzienne funkcjonowanie pacjenta. Wypełnienie kwestionariusza zajmuje około 5–10 minut [17].

Dla rzetelnego pomiaru natężenia bólu, należy wykorzystać więcej niż jedno narzędzie, z uwagi na wpływ na wynik pomiaru stanu emocjonalnego chorego oraz wielu czynników zewnętrznych. W podobny sposób przy użyciu wszystkich wymienionych skal, oprócz zastosowania diagnostycznego, można oceniać wyniki stosowanego leczenia. Zamiast wartości opisujących nasilenie bólu, umieszczamy określenia oceniające stopień zmiany jego nasilenia (np. brak ulgi, ulga niewielka, znaczna, całkowita ulga w bólu). Po rozpoczęciu leczenia, ocenę natężenia bólu, należy przeprowadzać regularnie. W zależności od efektów terapii wskazane jest umożliwienie stałego kontaktu chorego z lekarzem [22].

### 4.3. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

#### **Rozpowszechnienie i zapadalność**

Ból przewlekły, podobnie jak każdy ostry ból, jest objawem, jednak po ustąpieniu przyczyny staje się chorobą, której leczenie polega na jego usunięciu.

Jak wykazują badania epidemiologiczne, rozpowszechnienie bólu przewlekłego jest duże [12, 91] - w krajach europejskich ten rodzaj bólu występuje u prawie 20% populacji [91]. Według badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w Izraelu i krajach europejskich, szacuje się, że ból przewlekły występuje u 19% populacji (zakres 10–30%). W Stanach Zjednoczonych około 50 milionów osób cierpi z powodu bólu przewlekłego, z czego u blisko połowy jest on przyczyną niesprawności fizycznej [12]. Częstość tego typu bólu narasta wraz ze starzeniem się i w populacji po 65. roku życia dotyczy już 80%, a po 80. roku życia sięga nawet 100% [12, 91]. Mimo znacznego postępu w tej dziedzinie sukcesy terapeutyczne są niewielkie i 40% leczonych wykazuje niezadowolenie z terapii. W Polsce każdego roku 34 miliony osób cierpi z powodu bólu, z tego u 7 milionów występuje ból nawracający, przewlekły, u 43% – bóle kręgosłupa, a 30% – bóle reumatyczne [12].

Dane przedstawione podczas debaty eksperckiej w Ministerstwie Zdrowia z dn. 27.03.2014 r. mówią, że [87]:

- 80% populacji świata otrzymuje niedostateczne leczenie bólu i nie ma dostępu do potrzebnej im medycyny paliatywnej;
- Co roku 5,5 miliona nieuleczalnie chorych wciąż cierpi z powodu bólu o nasileniu od średniego do silnego z którym nie są w stanie w żaden sposób sobie poradzić;
- Dziesiątki milionów osób doświadczają nieuśmierzonego bólu wywołanego różnymi chorobami i schorzeniami innymi niż nowotwór, a tym samym potrzebują dostępu do leków (w większości kontrolowanych) w celu jego uśmierzenia;
- jeden na pięciu dorosłych Europejczyków cierpi z powodu chronicznego (przewlekłego) bólu;
- 35% doświadczają bólu każdego dnia;
- 16% pacjentów mówi, że bywają dni, kiedy ból powoduje, że chcieliby umrzeć;
- dla 26% chorych ból miał wpływ na ich kariery zawodowe, podczas gdy cierpiący żyją średnio siedem lat z chronicznym bólem;
- 28% cierpiących twierdzi, że ich zdaniem lekarze nie wiedzieli jak kontrolować ból;
- tylko 2% zostało skierowanych do specjalistów zajmujących się zarządzaniem bólem.

Najbardziej znamiennym jest, że 40% nie osiągnęło odpowiedniej kontroli nad bólem, u 21% zdiagnozowano depresję wywołaną bólem, a 19% straciło pracę z powodu bólu. Bariery w dostępie do analgetyków opioidowych są ciągle obecne i obejmują m.in.: regulacje prawne, brak znajomości standardów i aktualnej wiedzy medycznej, lęki i uprzedzenia społeczne (stygmatyzacja narkomanów), kwestie ekonomiczne [87].

Problem bólu nowotworowego dotyczy 75% chorych na zaawansowane nowotwory, co w Polsce oznacza konieczność stosowania przeciwbólowego leczenia u 50 000–64 000 nowych chorych na nowotwory złośliwe rocznie. Jednocześnie w Polsce żyje około 200 000 osób, którzy wymagają leczenia z powodu bólu nowotworowego – problem ma charakter społeczny pod względem ilościowym i jakościowym. Standardowe leczenie farmakologiczne, oparte na zasadach opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) w 1986 roku, pozwala uzyskać satysfakcjonujące efekty leczenia bólu przewlekłego u 80–90% chorych [6].



Niestety, brak jest aktualnych danych epidemiologicznych (w zakresie zapadalności) dotyczących występowania bólu przewlekłego u osób dorosłych w Polsce. Ostatnie i zarazem pierwsze badanie przeglądowe, którego celem było określenie chorobowości (ang. *prevalence*) na zespoły bólu przewlekłego w Europie (w tym także w Polsce) łącznie z oceną wpływu bólu na jakość życia oraz oceną metod leczenia zostało przeprowadzone w roku 2003 przez firmę Mundipharma [90]. Pierwsza część badania obejmowała grupę 46 394 osób z całej Europy (w tym 3 812 osób z Polski), z którymi kontaktowano się telefonicznie. Do kolejnej, szczegółowej części ankiety zakwalifikowano 4 839 Europejczyków, w tym 300 Polaków. W 2004 roku opublikowano opracowanie wyników ankiety odnoszących się do występowania bólu przewlekłego u osób dorosłych w Polsce [23]. Z badania wynika, że 27% dorosłej populacji polskiej odczuwa przewlekły ból nienowotworowy o nasileniu dużym (chorobowość). Jedna trzecia osób z przewlekłym bólem nienowotworowym zażywa leki przeciwbólowe, z czego słabe lub silne opioidy przyjmuje odpowiednio 28% i 4% chorych. Szczególnie zagrożone bólem przewlekłym są kobiety w średnim wieku. Lokalizacja bólu to głównie plecy, najczęstsza przyczyna to osteoartroza. Ból przewlekły wpływa negatywnie na codzienne funkcjonowanie badanych. Pacjent z bólem przewlekłym jest w Polsce leczony głównie przez lekarza rodzinnego, a tylko 1% przez specjalistę leczenia bólu. Tolerancja bólu w Polsce jest znacznie niższa, pacjenci bardziej krytycznie oceniają kompetencje lekarza leczącego ból. Polscy pacjenci dwukrotnie częściej niż pozostali stosują NLPZ, chętniej stosują leki bez recepty (OTC) i metody nefarmakologiczne. Mimo, że w badaniu można doszukać się błędów metodologicznych, jest to pierwsze tego typu badanie dotyczące epidemiologii bólu przewlekłego nienowotworowego w Europie i Polsce [23].

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Dzierżanowski 2010*, 80% pacjentów w schyłkowym okresie choroby nowotworowej doznaje bólu, a w 36-51% przypadków przebiega on z komponentą neuropatyczną. Ponadto ból neuropatyczny rzadko występuje w postaci izolowanej, bez komponenty nocyceptywnej (receptorowej), zaledwie w 5 do 10 przypadkach na 100 [20]. Dane te są zgodne z wynikami opublikowanego w 2012 raporcie Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (*International Association for the Study of Pain, IASP*), według którego 39,1% bólu nowotworowego ma mechanizm neuropatyczny [21]. Dane epidemiologiczne na temat chorób nowotworowych w Polsce oparte o Krajowy Rejestr Nowotworów stanowiący część Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów przy Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, wskazują iż liczba pacjentów onkologicznych leczonych paliatywnie w Polsce wynosi obecnie ponad 90 000 [19]. Na podstawie powyższych informacji szacuje się, że około 70 000 pacjentów doznaje bólu w schyłkowym okresie choroby nowotworowej.

Pełne oszacowanie populacji docelowej zostało przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) [97] oraz w załączniku 12.3.

#### **4.4. Istniejąca praktyka (leczenie)**

Ból przewlekły oraz jego leczenie stanowi poważny problem zdrowotny w Polsce. Prawidłowe i dostępne leczenie bólu przewlekłego jest podstawowym humanitarnym prawem każdego chorego, co zostało jasno określone w *Deklaracji Montrealskiej International Association for the Study of*

Pain z 2010 r. W Deklaracji tej jednym z fundamentalnych punktów jest prawo każdego człowieka do dostępności leczenia bólu bez jakiegokolwiek dyskryminacji [37].

Podstawowe warunki skutecznego leczenia bólu to [5, 6, 8, 9, 27, 28, 30]:

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

Zasady leczenia farmakologicznego bólu przewlekłego (nowotworowego i nienowotworowego) opierają się na trójstopniowej drabinie analgetycznej [5, 6, 9, 30]. Dobór i zasady podawania leków opracowane przez ekspertów WHO stały się światowym standardem postępowania. W Polsce zasady te znane są pod nazwą „trójstopniowej drabiny analgetycznej” lub „schematu WHO”. Zgodnie ze schematem WHO leczenie zaczyna się od pierwszego stopnia, a w przypadku braku ustąpienia lub nasilenia bólu przechodzi się do stopnia wyższego [5, 6, 9, 30]:

- I stopień drabiny
  - analgetyki nieopiodowe (np. paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne) ± leki uzupełniające (koanalgetyki);
- II stopień drabiny
  - słaby opioid (np. tramadol, kodeina, dihydrokodeina, morfina oraz oksykodon w niskich dawkach) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub ± leki uzupełniające (koanalgetyki);
- III stopień drabiny
  - silny opioid (np. tapentadol, morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub ± leki uzupełniające (koanalgetyki).

Jedną z podstawowych zasad terapii przeciwbólowej jest podawanie coraz silniejszych leków (wyższy stopień drabiny), kiedy tylko racjonalnie dawkowane słabsze leki przestają być skuteczne (ból nie ustąpił lub nasila się). Jeśli nieopiodowe leki przeciwbólowe przestają być skuteczne, należy dodać lek z grupy słabych opioidów (np. kodeinę lub tramadol). Po wyczerpaniu dawek leków II stopnia podaje się silny lek opioidowy. Leki III stopnia teoretycznie mogą być podawane w nieograniczonych dawkach. Oprócz stosowania wymienionych leków przeciwbólowych zazwyczaj konieczne jest uzupełnienie leczenia lekami wspomagającymi (tj. leki uzupełniające). Leki te, chociaż nie są zaliczane do leków przeciwbólowych, wykazują własną aktywność analgetyczną, nasilają działanie opioidów lub są niezbędne do zwalczania towarzyszących bólom objawów [27, 30].

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi WHO leczenie od umiarkowanego do silnego bólu opiera się na stosowaniu silnych opioidów. Leki te powinny być podawane u chorego w wygodnej do stosowania formie, drogą nieinwazyjną, nie powinny powodować objawów niepożądanych, powinny być bezpieczne przy długotrwałym podawaniu i nie powinny obniżać jakości życia pacjenta chorego, u którego sama choroba podstawowa i jej leczenie przyczynowe może powodować znaczne upośledzenie codziennego funkcjonowania [37].

Opioidowe leki przeciwbólowe były przez długi czas zastrzeżone do leczenia bólu przewlekłego w przebiegu choroby nowotworowej. Obecnie zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa

Badania bólu w procesie leczenia nie rozróżnia się bólu nowotworowego i nienowotworowego, wobec czego oba typy bólu powinny być leczone według tych samych zasad. Opioidowe leki przeciwbólowe mogą i powinny być stosowane w leczeniu bólu o pochodzeniu nienowotworowym. Warunkiem ich zastosowania są silne stany bólowe, które nie poddają się leczeniu NLPZ albo przypadki, gdy stosowane leki dają powikłania systemowe. Za każdym razem jednak, podejmując decyzję o podaniu choremu leków opioidowych, należy uwzględnić podane powyżej wytyczne oraz rozważyć indywidualny przypadek chorego cierpiącego [28].

### Rodzaje leków przeciwbólowych

Większość leków przeciwbólowych (analgetycznych) można zaliczyć do jednej z następujących grup:

- analgetyki nieopiodowe (paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne);
- słabe opioidy, czyli opioidy wykazujące efekt pułapowy;
- silne opioidy.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2.**  
**Rodzaje leków przeciwbólowych: stopień I, II, III drabiny analgetycznej według WHO [6]**

Analgetyki nieopiodowe				
Substancja	Dawkowanie			Uwagi
Paracetamol	500 mg co h lub 1000 mg co 6–8h			Lek z wyboru w przypadku przeciwwskazań do niesteroidowych leków przeciwzapalnych
Ibuprofen	200–600 mg co 4h			Nieznaczne działania niepożądane; umiarkowane działanie przeciwbólowe
Diklofenak	50–100 mg co 8h; tabl. o przedłużonym działaniu 1–2xdziennie			Przydatny w leczeniu bólów kostnych; umiarkowana toksyczność
Ketoprofen	2x100 g; tabl. o przedłużonym działaniu 1x200mg			Stosunkowo wysoka toksyczność; lek często nadużywany przez chorych
Metamizol	500–1000 mg co 4h lub doraźnie			Przydatny jako lek dodatkowy (interwencyjny), szczególnie w bólach kolkowych i bólach przebijających
Słabe opioidy				
Substancja	Dawko- wanie	Dawka początkowa (dobowa)	Dawki maksymalne (dobowe)	Uwagi
Dihydrokodeina (tabl. SR)	Co 12h	60–120 mg	240 mg	Silne działanie przeciwkaszlowe
Kodeina	Co 4h	30–60 mg	240 mg	Działanie przeciwkaszlowe
Tramadol (tabl. SR)	Co 12h lub co 24h	50–100 mg	400 mg	Złożony mechanizm działania; możliwość interakcji; przeciwwskazany łącznie z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi
Tramadol	Co 4–6h	50–100 mg	400 mg	jw.

Silne opioidy				
Substancja	„Siła” analgetyczna*	Dawka początkowa (dobowa)	Dawki maksymalne (dobowe)	Uwagi
Morfina o natychmiastowym uwalnianiu (postaci doustne: roztwór wodny, tabletki)	1	20–40 mg	Nie określa się dawki maksymalnej	Stosowane w leczeniu bólów niestabilnych przebijających, przy wstępnym miareczkowaniu dawek opioidów; czas działania ok. 4h
Morfina (roztwór do iniekcji: podskórnie, dożylnie)	2–3	10–24 mg Dawki jednorazowe (1–2 mg co 4h)	-	-
Morfina do stosowania doustnego (tabl. SR)	1	20–40 mg	Nie określa się dawki maksymalnej	Czas działania 12h lub 24h
Fentanyl (plastry o kontrolowanym uwalnianiu leku)	100	Rozpocząć od najmniejszego plastra, uwalniającego 12 lub 12,5 µg/h	Nie określa się dawki maksymalnej	Plaster zmienia się co 72h
Fentanyl (podawany przezśluzówkowo)	100	Dawkowanie indywidualne	-	Leczenie bólów przebijających; preparat stosowany jedynie jako lek ratunkowy, doraźnie, w razie bólu
Metadon do stosowania doustnego	Zmienne	10 mg	Nie określa się dawki maksymalnej	Sposób dawkowania zmienny
Oksykodon (tabl. SR)	1,5–2	20 mg	Nie określa się dawki maksymalnej	Podawać co 12h

\* w porównaniu z morfiną podawaną doustnie

Przy obecnym stanie wiedzy trudno jest jednoznacznie umiejscowić preparaty buprenorfiny w schematach leczenia. Wytyczne EAPC lokują przezskórną buprenorfinę na równi z fentanylem (leki alternatywne dla opioidów podawanych doustnie). Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) wskazują na użyteczność buprenorfiny u chorych z niewydolnością nerek. Oprócz wymienionych wyżej, w leczeniu bólu nowotworowego stosowane są także inne leki, które wzmagają efekt przeciwbólowy analgetyków, wykazują działanie przeciwbólowe w niektórych rodzajach bólu lub redukują objawy nasilające odczuwanie bólu. Wymienione (najczęściej stosowane – tabela 3) leki określa się jako uzupełniające (koanalgetyki/ leki adjuwantowe). Leki przeciwbólowe nieopioioidowe oraz słabe i silne opioidy (tab. 2) stanowią kolejne etapy leczenia (tzw. drabina analgetyczna). Obecnie przeważa pogląd, że nie jest konieczne wykorzystywanie leków kolejnych stopni drabiny. Słabe opioidy mogą być zastępowane małymi dawkami silnych opioidów. Leki przeciwbólowe i ich dawkowanie powinno się dobrać odpowiednio do natężenia bólu i ich skuteczności [6].



**Tabela 3.**  
**Leki uzupełniające w leczeniu przeciwbólowym (koanalgetyki) [6]**

Grupa leków	Substancja	Dawkowanie	Uwagi
Leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina	Stosować w dawkach wzrastających, 25–75 mg na noc	Stosowane w każdym rodzaju bólu neuropatycznego; mogą być kojarzone z opioidami i lekami przeciwdrgawkowymi. Dawkę terapeutyczną należy osiągać stopniowo ze względu na występowanie objawów ubocznych – suchość w jamie ustnej, tachykardia, retencja moczu, zaparcia
	Imipramina	25–50 mg, 2 x dziennie	-
	Mianseryna	30–90 mg na noc	-
Leki przeciwdrgawkowe	Kwas walproinowy	200 mg, 3 x dziennie lub 500 mg/noc	W bólu neuropatycznym opisywany jako palący, szarpiący, napadowy. Możliwe działanie supresyjne w stosunku do szpiku – konieczna comiesięczna kontrola obrazu białokrwinkowego
	Amizepin	200–800 mg dziennie	-
	Klonazepam	4–8 mg dziennie	-
	Gabapentyna	300–2400 mg dziennie	-
	Pregabalina	Dawki wzrastające od 150 mg dziennie	-
Glikokortykosteroidy	Deksametazon	4–12 mg lub więcej dziennie	W bólu neuropatycznym, w celu zmniejszenia obrzęku (ucisku) opony, rdzenia kręgowego, mózgu przy konieczności odstawienia po dłuższym stosowaniu uzasadniona jest stopniowa redukcja dawki
Inne lek	Ketamina	Dożylnie lub podskórnie 0,2–1,5 mg/kg/	W bólu neuropatycznym, niedokrwinnym, zapalnym, źle kontrolowanym dużymi dawkami opioidów. Niepożądane działania psychomimetyczne można zredukować, podając benzodiazepiny

### **Miareczkowanie silnego opioidu**

Miareczkowanie „silnego” opioidu po przejściu z II stopnia drabiny analgetycznej zwykle przeprowadza się z użyciem doustnych preparatów o natychmiastowym uwalnianiu substancji czynnej lub o zmodyfikowanym jej uwalnianiu. Najczęściej wykorzystuje się do tego celu morfinę, oksykodon, hydromorfon. Wybór pomiędzy miareczkowaniem z użyciem preparatu morfiny o natychmiastowym albo kontrolowanym uwalnianiu zależy w dużej mierze od preferencji chorego, ale także od samej sytuacji klinicznej. Miareczkowanie z użyciem preparatu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu jako metoda wprowadzania silnych opioidów po przejściu z II stopnia drabiny analgetycznej wydaje się szczególnie wskazana u chorych cierpiących z powodu nieuśmierzzonego bólu, między innymi dlatego, że efekt przeciwbólowy zaczyna się ujawniać już po 30 minutach od podanie leku i trwa ~4h. Jeśli leczenie morfiną rozpoczyna się po próbie leczenia słabymi opioidami, to zazwyczaj początkowo stosuje się dawki 5-10mg co 4h p.o. oraz dawki ratunkowe (tzn. dodatkowe dawki leku w celu uśmierzzenia bólu ostrego) w razie potrzeby. Zazwyczaj dawka ratunkowa jest równa dawce stosowanej co 4h lub o połowę mniejsza. Należy podkreślić, iż w miareczkowaniu nie ma z góry określonej dawki maksymalnej. Dochodzenie do dawki regularnej trwa zazwyczaj kilka dni. Po uzyskaniu zadowalającej i stabilnej kontroli bólu

za pomocą miareczkowania np. morfiną o natychmiastowym uwalnianiu przechodzi się do stosowania preparatów o przedłużonym uwalnianiu – doustnej morfiny lub oksykodonu [5, 8].

Czasami rozpoczyna się miareczkowanie silnego opioidu z pominięciem II stopnia drabiny analgetycznej. Dotyczy to na przykład sytuacji, w której bólowi w przebiegu choroby nowotworowej towarzyszy duszność spoczynkowa (morfinę uważa się za opioid pierwszego wyboru w objawowym leczeniu duszności). W takim wypadku rozpoczyna się leczenie od bardzo niskich dawek morfiny w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu (np. 2,5 mg co 4 godz. doustnie), stosując metodę klasycznego miareczkowania [8].

U niektórych chorych istnieje potrzeba zamiany na inny, alternatywny opioid. Wskazaniami do takiej zmiany mogą być trudne do kontrolowania działania niepożądane, niekorzystny wskaźnik: efekt przeciwbólowy/działania niepożądane oraz rozwój tolerancji na pierwszy opioid. Należy z dużą ostrożnością podchodzić do tablic dawek równoważnych, a szczególnie gdy wskazaniem jest rozwój tolerancji lub gdy pierwszy opioid podawany jest już w wysokich dawkach. Zaleca się rozpoczynanie od 1/2–1/4 obliczonej dawki równoważnej [8].

Równocześnie z regularnie podawanymi dawkami opioidów należy zabezpieczyć chorego na wypadek bólu przebijającego (zdaniem klinicystów jest to rodzaj bólu ostrego) w dawki ratunkowe silnego opioidu o natychmiastowym uwalnianiu – te dawki również wymagają indywidualnego miareczkowania, ale najczęściej wynoszą 1/12-1/6 ustalonej dobowej dawki morfiny (lub innego stosowanego opioidu w przeliczeniu na morfinę) [5]. Istotnym jest fakt, że epizody bólu przebijającego występują u ponad 50% wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową. Niestety, ponad 30% polskich pacjentów nie otrzymuje krótko działających leków przeciwbólowych. W związku z tym należy uznać, że epizody bólu przebijającego stanowią problem, któremu nie poświęca się należytej uwagi [29].

### **Leczenie wspomagające podczas leczenia przeciwbólowego**

Leczenie przeciwbólowe wiąże się z działaniami niepożądanymi, które są wpisane w charakterystykę farmakologiczną stosowanych leków. W niektórych sytuacjach działanie niepożądane leków przeciwbólowych i uzupełniających jest podstawą doboru preparatów stosowanych w leczeniu bólu, czego przykładem są:

- dihydrokodeina i kodeina – działanie przeciwkaszłowe;
- morfina – korzystny efekt objawowy w duszności;
- glikokortykosteroidy – działanie anaboliczne i przeciwwymiotne;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne – działanie przeciwgorączkowe.

Niepożądane działania leczenia stanowią jednak – w większości sytuacji klinicznych – ograniczenie i istotny powód niepowodzenia skutecznej terapii przeciwbólowej. Do charakterystycznych działań niepożądanych leków przeciwbólowych należą zaparcia, nudności, wymioty, zaburzenia ilościowe i jakościowe świadomości po opioidach oraz uszkodzenie błon śluzowych górnego odcinka przewodu pokarmowego po lekach niesteroidowych (tabela 4 – zestawienie najczęstszych działań niepożądanych i postępowania w razie ich wystąpienia). W przypadku braku możliwości opanowania objawów ubocznych skutecznego leczenia



przeciwbólowego zasadna jest zmiana sposobu terapii, w czym pomocne są ogólnodostępne tabele równoważności leków przeciwbólowych.

**Tabela 4.**  
**Najczęstsze działania niepożądane leków przeciwbólowych [6]**

Grupa terapeutyczna	Niepożądane działania	Postępowanie
Opioidy	Zaparcia stolca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dołączenie preparatów makrogoli — raczej niewskazane jest stosowanie laktulozy ze względu na towarzyszące wzdęcie, ale niekiedy (osoby starsze, łagodniejszy efekt przeczyszczający) jest zasadne;</li> <li>Ocena innych przyczyn zaparcia (odwodnienie, nadużywanie leków przeciwwymiotnych);</li> <li>Podanie obwodowo działających antagonistów receptorów opioidowych (w Polsce dostępny metylonaltrekson — iniekcje podskórne).</li> </ul>
	Nudności, wymioty	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leki przeciwwymiotne i prokinetyczne;</li> <li>Rotacja opioidów;</li> <li>Redukcja dawki leków opioidowych (np. przez dołączenie niesteroidowego leku przeciwzapalnego lub koanalgetyku).</li> </ul>
	Zaburzenia świadomości	<ul style="list-style-type: none"> <li>Redukcja dawki leków opioidowych (np. przez dołączenie niesteroidowego leku przeciwzapalnego lub koanalgetyku albo zmniejszenie dawki podstawowej na rzecz wyższych dawek stosowanych do opanowania bólu przebijającego);</li> <li>Rotacja opioidów.</li> </ul>
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Dyspepsja, zapalenie błony śluzowej żołądka i przełyku	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dołączenie inhibitorów pompy protonowej (zasadne jest stosowanie profilaktyczne przy spodziewanym przedłużonym leczeniu);</li> <li>Zmiana na preparat o działaniu ośrodkowym (paracetamol) lub na preparat o mniejszym wpływie na śluzówkę przewodu pokarmowego (ibuprofen);</li> <li>Uwaga: leki w formie czopków doodbytniczych (diklofenak) wykazują także działanie na błonę śluzową żołądka.</li> </ul>

**Postępowanie w bólu nowotworowym na podstawie polskich wytycznych PTOK 2013 [6]**

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2013r (PTOK 2013) strategia leczenia przeciwbólowego (nowotworowego) zakłada [6]:

- stosowanie leków silniejszych (wyższego stopnia), kiedy słabsze przestają być skuteczne;
- regularne podawanie leków, zgodnie z właściwościami farmakologicznymi, w celu zapewnienia stałego stężenia terapeutycznego w zwalczaniu bólów stałych (ból podstawowy);
- zmiany opioidu na inny, podany w równoważnej dawce w przypadku utraty skuteczności lub nasilania działań niepożądanych (tzw. „rotacja opioidów” — równoważne dawki opioidów wyliczane orientacyjnie przez porównanie siły działania z wzorcem, czyli morfina);
- dodatkowe stosowanie ratujących dawek leków w przypadkach dodatkowych bólów (bóle przebijające);
- kojarzenie różnych leków przeciwbólowych i przeciwbólowych z lekami uzupełniającymi;
- zapobieganie i leczenie niepożądanych działań leków przeciwbólowych (przede wszystkim zaparcć);

- wybieranie najbardziej dogodnej drogi podania leków (współdecydowanie chorego w kwestii sposobu leczenia);
- jednoczesne zwalczanie wszystkich dolegliwości związanych z chorobą;
- zapewnienie troskliwej i wszechstronnej opieki zarówno choremu, jak i jego rodzinie;
- każdorazowe wyjaśnianie i uzyskiwanie akceptacji chorego dla planu terapii.

Na każdym etapie leczenia przeciwbólowego należy uwzględnić możliwości leczenia przeciwnowotworowego oraz zastosowanie innych — nefarmakologicznych — sposobów zwalczania bólu [6]. Należy podkreślić, iż zgodnie z opinią Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Badania Bólu z dnia 3.04.2013 r każdy bez wyjątku silny lek opioidowy powinien podlegać refundacji dla populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu w przebiegu choroby nowotworowej [37].

### ***Polskie wytyczne dotyczące stosowanie opioidów w bólu nienowotworowym [5,9,28,30]***

W populacji chorych na nowotwory stosowanie silnych opioidów w celu łagodzenia bólu, pod warunkiem właściwego leczenia zgodnego ze standardami WHO, nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem uzależnienia. U chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym, jeszcze przed włączeniem opioidów, częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się depresję, lęk, somatyzację, a także uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Na podstawie wywiadu lekarz musi określić, czy istnieją czynniki zwiększające ryzyko uzależnień. Ponadto lekarz musi uzyskać od chorego zobowiązanie, że podda się regułom monitorowania leczenia (jeden lekarz, jedna apteka, prowadzenie dzienniczka obserwacji, zgoda na niezapowiedziane badanie moczu na obecność substancji uzależniających itp.). Zgodnie z polskimi wytycznymi silne opioidy (opisane powyżej) można zastosować w bólu nienowotworowym, gdy [5, 9, 28, 30]:

- ból jest stały, przewlekły (>3 miesiące) i o dużym natężeniu (VAS, NRS >5/10);
- dotychczasowe metody leczenia farmakologicznego są nieskuteczne lub powodują poważne objawy niepożądane;
- program leczenia wielodyscyplinarnego nie daje dostatecznie dobrych wyników;
- nie ma innych możliwości leczenia np. chirurgicznego;
- ból w znacznym stopniu wpływa negatywnie na życie chorego (utrata pracy, rodziny, możliwości poruszania się) [5, 9, 28, 30].

Silne opioidy powinno się stosować, gdy zawiodły inne metody leczenia bólu przewlekłego, a decyzję o podjęciu takiego leczenia lekarz podejmuje wspólnie z pacjentem i jego rodziną. Zaleca się stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu w formie doustnej lub przezskórnej, a unikanie, o ile to możliwe, preparatów o natychmiastowym uwalnianiu. Pacjent musi być szczegółowo poinformowany [5, 9, 28, 30]:

- na czym polega leczenie opioidami,
- jak powinno być dawkowane,
- jaki jest mechanizm ich działania,
- jakie mogą występować skutki uboczne i jak im zapobiegać [5, 9, 28, 30].

Zaleca się, aby przewlekłe leczenie opioidami było prowadzone przez jednego lekarza, najlepiej specjalistę w tej dziedzinie. Chory musi wyrazić zgodę na monitorowanie zachowań, które mogą świadczyć o ryzyku uzależnienia lub o uzależnieniu [5, 9, 28, 30].

Najczęstszymi zespołami bólu przewlekłego są bóle związane z narządem ruchu: bóle krzyża, bóle pleców, a w grupie chorób reumatycznych choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoartroza – OA) i reumatoidalne zapalenie stawów. Leczenie tych schorzeń trwa zazwyczaj długo, nieraz miesiącami i latami, dlatego lekarz musi myśleć o tym, jaki wpływ na zdrowie chorego będzie miało długotrwałe stosowanie odpowiedniego leczenia, również z zastosowaniem silnych opioidów [30].

Zgodnie z opinią prezesa Polskiego Towarzystwa Badania Bólu każdy chory w Polsce z bólem o znacznym nasileniu ma prawo do zastosowania w leczeniu silnego leku przeciwbólowego, także opioidowego, jeżeli nie ma przeciwwskazań do jego podania. Dotyczy to nie tylko pacjentów w stanie terminalnym chorych na nowotwór, ale także pacjentów z bólem ostrym np. pooperacyjnym, pourazowym, jak również pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego [31].

#### **4.5. Wytyczne praktyki klinicznej – polskie i zagraniczne**

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej został przeprowadzony dla przedmiotowego wskazania klinicznego tj.: bólu przewlekłego o dużym nasileniu (silnym natężeniu).

Przeszukano i przeanalizowano strony internetowe następujących organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie i/lub zidentyfikowano następujące publikacje:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- publikacja Ciałkowska-Rysz et al. 2014 (Polska);
- *European Association of Urology (EAU)*;
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*;
- *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*;
- *European Association for Palliative Care (EAPC)*;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*;
- *American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP)*;
- *American Medical Directors Association (AMDA)*;
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*;
- *Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN)*;
- *American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASATFChPM/ ASRAPM)*;
- *British Pain Society (BPS)*;
- *Veterans Health Administration (VHA)*;
- *British Society of Rheumatology (BSR)*;

- publikacja Wordliczek et al. 2011 (Polska);
- American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM);

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono najbardziej aktualne wytyczne obejmujące okres do 5-6 lat wstecz (czyli lata 2008-2014). W tabeli poniżej przedstawiono pozycję tapentadolu w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej.

**Tabela 5.**  
**Pozycja tapentadolu w wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia przewlekłego bólu o dużym nasileniu**

Rodzaj bólu przewlekłego	Organizacja/ kraj	Rok wydania rekomendacji	Referencja	Kierunek rekomendacji
<b>Ból nowotworowy oraz nienowotworowy<sup>^</sup></b>	Ciałkowska-Rysz et al. / Polska	2014	Ciałkowska-Rysz 2014 [102]	NU
	PTOK/ Polska	2013	PTOK 2013 [6]	NU
<b>Ból nowotworowy</b>	PTBB (opinia)/ Polska	2013	PTBB 2013 [37]	NU
	EAU/ Europa	2013	EAU 2013 [47]	NU
	KCE/ Belgia	2013	KCE 2013 [48]	NU
	NCCN/ Stany Zjednoczone	2014	NCCN 2014 [50]	<b>Pozytywny</b>
	SEOM/ Hiszpania	2012	SEOM 2012 [49]	<b>Pozytywny</b>
	EAPC/ Europa	2012	EAPC 2012 [51]	NU
	ESMO/ Europa	2012	ESMO 2012 [52]	NU
	NICE/ Wielka Brytania	2012	NICE 2012 [53]	NU
	SING/ Szkocja	2008	SIGN 2008 [54]	NU
	BPS/ Wielka Brytania	2010	BPS 2010 [61]	NU
	<b>Nienowotworowy ogółem*</b>	SING/ Szkocja	2013	SIGN 2013 [55]
ASIPP/ Stany Zjednoczone		2012	ASIPP 2012 [56]	NU
AMDA/ Stany Zjednoczone		2012	AMDA 2012 [57]	<b>Pozytywny</b>
GAIN/ Szkocja		2011	GAIN 2011 [58]	NU
ASATFChPM i ASRAPM/ Stany Zjednoczone		2010	ASATFChPM i ASRAPM 2010 [59]	NU
BPS/ Wielka Brytania		2010	BPS 2010 [62]	NU
VHA/ Stany Zjednoczone		2010	VHA 2010 [63]	NU
<b>Ból dolnego odcinka kręgosłupa</b>	NICE/ Wielka Brytania	2009	NICE 2009 [64]	NU
<b>Ból zwyrodnieniowy stawów</b>	BSR/ Wielka Brytania	2012	BSR 2012 [65]	NU
<b>Ból neuropatyczny</b>	NICE/ Wielka Brytania	2013	NICE 2013 [66]	<b>Pozytywny</b>
	Wordliczek et al./Polska	2011	Wordliczek 2011 [67]	NU
	ANNEM/ Stany Zjednoczone	2011	ANNEM 2011 [68]	NU
	AHRQ/ Stany Zjednoczone	2011	AHRQ 2011 [60]	<b>Pozytywny</b>

<sup>^</sup>Dotyczy leczenia bólu u pacjentów chorych na nowotwory niezależnie od stadium choroby oraz osób wymagających opieki paliatywnej, niezależnie od choroby podstawowej tj. innej przewlekłej, postępującej, zagrażającej życiu choroby;

\*Dotyczy takich rodzajów bólu nienowotworowego jak: ból dolnego odcinka kręgosłupa, ból zwyrodnieniowy stawów, bóle neuropatyczny;

NU – nie uwzględniono



Jak można zaobserwować na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej tapentadol jest zalecany do stosowania w leczeniu bólu przewlekłego (ból nowotworowy – SEOM 2012 oraz NCCN 2014; ból nienowotworowy ogółem – AMDA 2012 oraz ból neuropatyczny – NICE 2013 oraz AHRQ 2011). Brak uwzględnienia tapentadolu w pozostałych zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej może wynikać z faktu jego krótkiej obecności na rynku leków.

Wskazaniem rejestracyjnym dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu jest leczenie bólu przewlekłego o dużym nasileniu, u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. W związku z powyższym, w tabelach poniżej na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono leki (opioidy), które są zalecane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu. Kolorem szarym zaznaczono te substancje czynne, które są najczęściej zalecane do stosowania w przedmiotowych wskazaniach w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej.

**Tabela 6**  
Leki rekomendowane w leczeniu przewlekłego bólu – ból nowotworowy o dużym nasileniu, na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej [6, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 61, 102]

Nazwa substancji	Organizacja i rok wydania rekomendacji										
	Ciałkowska-Rysz 2014	PTOK 2013	EAU 2013	KCE 2013	SEOM 2012	NCCN 2014	EAPC 2012	ESMO 2012	NICE 2012	SIGN 2008	BPS 2010
Tapentadol					+	+					
Morfina	+***	+*, **, ***	+	+	+	+	+	+	+***	+	+
Diamorfina										+	+
Fentanyl	+ #	+***	+	+	+^,^^	+	+^	+	+^	+	+
Metadon	+	+	+	+	+	+		+		+	+
Oksykodon	+***	+***	+	+	+	+	+	+		+	+
Buprenorfina	+ #		+	+	+^,^^	+	+^	+	+^	+	+
Hydromorfon			+	+	+	+	+	+		+	+
Alfentanyl								+		+	
Heroina								+			
Leworfanol								+			
Oksymorfon						+		+			
Hydrokodon						+					
Kodeina						+					+

\*O natychmiastowym uwalnianiu; \*\* W postaci roztworu do iniekcji; \*\*\* O przedłużonym/ kontrolowanym uwalnianiu; #W postaci plastrów;  
^Pacjenci, u których występują trudności w przełykaniu; ^^Pacjenci, którzy nie tolerują morfiny lub mają problemy z przyjmowaniem doustnych leków przeciwbólowych;  
Wytyczne Ciałkowska-Rysz 2014, SIGN, KCE oraz NCCN dot. leczenia bólu o nasileniu od umiarkowanego do dużego.

W leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego, o dużym nasileniu najczęściej zalecanymi lekami są:

- morfina (PTOK 2013, Ciałkowska-Rysz et. al. 2014, EAU 2013, KCE 2013, SEOM 2012, NCCN 2014; EAPC 2012, ESMO 2012, NICE 2012, SIGN 2008, BPS 2010),

- oksykodon (PTOK 2013, Ciałkowska-Rysz et. al. 2014, EAU 2013, KCE 2013, SEOM 2012, NCCN 2014, EAPC 2012, ESMO 2012, NICE 2012, SIGN 2008, BPS 2010),
- fentanył (PTOK 2013, Ciałkowska-Rysz et. al. 2014, EAU 2013, KCE 2013, SEOM 2012, NCCN 2014, EAPC 2012, ESMO 2012, NICE 2012, SIGN 2008, BPS 2010),
- metadon (PTOK 2013, Ciałkowska-Rysz et. al. 2014, EAU 2013, KCE 2013, SEOM 2012, NCCN 2014, ESMO 2012, SIGN 2008, BPS 2010),
- buprenorfina (EAU 2013, KCE 2013, SEOM 2012, NCCN 2014, EAPC 2012, ESMO 2012, NICE 2012, SIGN 2008, BPS 2010) oraz
- hydromorfon (EAU 2013, KCE 2013, SEOM 2012, NCCN 2014, EAPC 2012, ESMO 2012, SIGN 2008, BPS 2010).

Warto również mieć na uwadze opinię Zarządu Polskiego Towarzystwa Badania Bólu wydaną w dniu 3.04.2013 r., zgodnie z którą koniczne jest wnioskowanie, aby każdy bez wyjątku silny lek opioidowy podlegał refundacji dla pacjentów cierpiących z powodu bólu w przebiegu choroby nowotworowej [37].

**Tabela 7**

**Leki rekomendowane w leczeniu przewlekłego bólu – ból nienowotworowy (ogółem) o dużym nasileniu, na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej [55, 56, 57, 58, 59, 62, 63, 102]**

Nazwa substancji	Organizacja i rok wydania rekomendacji							
	Ciałkowska-Rysz 2014 <sup>1</sup>	SIGN 2013	ASIPP 2012	AMDA 2012	GAIN 2011	ASATFChPM/ASRAPM 2010#	BPS 2010	VHA 2010
Tapentadol				+				
Morfina	+^^	+	+	+	+^^^	+	+	+^^^ ^
Diamorfina		+			+		+	
Hydromorfon		+	+	+	+^^^		+	
Oksykodon	+^^	+	+	+	+^^^	+	+	+^^^ ^
Oksykodon + nalokson					+			
Fentanył	+†	+	+	+	+		+	
Buprenorfina	+†	+	+				+	
Metadon	+	+	+	+	+		+	+
Hydrokodon			+	+				
Oksymorfon				+				
Tramadol							+	
Kodeina						+	+	
Dihydrokodeina							+	
Alfentanil					+			
Dipipanone							+	
Pentazocine							+	
Petydyna							+	
Dekstropropoxyfen							+	
Meptazinol							+	

<sup>1</sup> - dotyczy leczenia osób wymagających opieki paliatywnej, niezależnie od choroby podstawowej, czyli przewlekłej, postępującej, zagrażającej życiu choroby;

#W wytycznych wymieniono jako przykładowe opioidy stosowane w leczeniu przewlekłego bólu;

^O natychmiastowym uwalnianiu; ^^O przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu; † W postaci plastrów;



**Tabela 8**

**Leki rekomendowane w leczeniu przewlekłego bólu – ból dolnego odcinka kręgosłupa<sup>1</sup>, ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów<sup>2</sup>, ból neuropatyczny<sup>3</sup>– o dużym nasileniu, na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej cz.2 [64, 65, 66, 67, 68]**

Nazwa substancji	Organizacja i rok wydania rekomendacji					
	NICE 2009 <sup>1</sup>	BSR 2012 <sup>2</sup>	NICE 2013 <sup>3</sup>	Wordliczek et al. 2011 <sup>3</sup>	ANNEM 2011 <sup>3</sup>	AHRQ 2011 <sup>3</sup>
Tapentadol			+			+
Morfina			+	+		
Diamorfina	+					
Hydromorfon						
Oksykodon	+			+^^^		
Oksykodon + nalokson			+			
Fentanyl	+		+			
Buprenorfina	+		+			
Metadon						
Hydrokodon						
Oksymorfon						
Tramadol			+#	+^^^	+	+
Dekstrometorfan					+	
Ko-kodamol			+			
Ko-dydramol			+			
Dihydrokodeina			+			
Słabe opioidy (nie podano dokładnie jakie)		+				
Silne opioidy (nie podano dokładnie jakie)		+				+

\*Uwzględniono wytyczne praktyki klinicznej dla bólu przewlekłego: dolnego odcinka kręgosłupa<sup>1</sup>, zwyrodnieniowego stawów<sup>2</sup>, neuropatycznego<sup>3</sup>. ^Zalecany w neuralgii popółpaścowej. ^^Zalecany w polineuropatii cukrzycowej. ^^^Zalecany w bólu po urazie rdzenia kręgowego. #Jeśli konieczne jest zastosowanie „terapii ratunkowej”.

Należy podkreślić, iż w przypadku wytycznych AHRQ 2011 w tabeli powyżej przedstawiono jedynie leki rekomendowane w terapii czwartego rzutu tj. opioidy, tramadol oraz tapentadol. Powyższe wytyczne (AHRQ 2011) w leczeniu bólu neuropatycznego rekomendują także: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; na terapię drugiego rzutu wskazują leki przeciwdrgawkowe, gabapentyna i pregabalina, natomiast lekami rekomendowanymi w terapii trzeciego rzutu są: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, które wykazały efektywność w leczeniu bólu neuropatycznego, oraz podawana miejscowo lidokaina.

Najczęściej zalecanymi lekami w leczeniu przewlekłego bólu (dolnego odcinka kręgosłupa, ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów, ból neuropatyczny oraz innej przewlekłej, postępującej, zagrażającej życiu choroby) o dużym nasileniu są:

- morfina (Ciałkowska-Rysz et. al. 2014, SIGN 2013, NICE 2013, ASIPP 2012, AMDA 2012, GAIN 2011, Wordliczek et al. 2011, ASATFChPM/ ASRAPM 2010, BPS 2010, VHA 2010),

- oksykodon (Ciałkowska-Rysz et. al. 2014, SIGN 2013, ASIPP 2012, AMDA 2012, GAIN 2011, Wordliczek et al. 2011, ASATFChPM/ ASRAPM 2010, BPS 2010, VHA 2010, NICE 2009),
- fentanył (Ciałkowska-Rysz et. al. 2014, SIGN 2013, NICE 2013, ASIPP 2012, AMDA 2012, GAIN 2011, BPS 2010, NICE 2009),
- metadon (Ciałkowska-Rysz et. al. 2014, SIGN 2013, ASIPP 2012, AMDA 2012, GAIN 2011, BPS 2010, VHA 2010),
- buprenorfina (Ciałkowska-Rysz et. al. 2014, SIGN 2013, ASIPP 2012, BPS 2010, NICE 2009, NICE 2013).

Ponadto, zgodnie z opinią ekspertów medycznych dostępnymi w Polsce lekami stosowanymi w leczeniu bólu przewlekłego o dużym nasileniu są zwykle: buprenorfina, fentanył, metadon, morfina i oksykodon [89].

Dodatkowo, należy w tym miejscu omówić również najnowsze polskie wytyczne leczenia bólu opracowane przez konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny paliatywnej Aleksandrę Ciałkowską-Rysz oraz Tomasza Dzierżanowskiego (opublikowane w czerwcu 2014r.) [102]. Niniejsze wytyczne (zalecenia) opracowano na podstawie aktualnych rekomendacji uznanych towarzystw naukowych tj.: *European Association for Palliative Care* z 2012 r., *European Society for Medical Oncology* z 2012 r., Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2009 r. oraz najnowszych przeglądów systematycznych. Ich celem było dostarczenie prostych instrukcji postępowania ułatwiających decyzje kliniczne przede wszystkim lekarzom niebędącym specjalistami w dziedzinie medycyny paliatywnej [102]. Zalecenia odnoszą się do leczenia bólu zarówno u pacjentów chorych na nowotwory niezależnie od stadium choroby, jak i osób wymagających opieki paliatywnej, niezależnie od choroby podstawowej. Podkreśla się w nich, że nie wolno ograniczać dostępu do skutecznego leczenia przeciwbólowego w żadnym wypadku, w tym w zależności od rozpoznania choroby podstawowej. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu przedstawione w omawianych wytycznych [102] zalecają, że:

1. U każdego pacjenta należy dokonać diagnostyki bólu, określając co najmniej jego lokalizację, natężenie (łagodny, umiarkowany, silny), dynamikę i charakter, a następnie niezwłocznie rozpocząć jego leczenie;
2. Należy wybrać lek w zależności od natężenia bólu i konkretnej sytuacji klinicznej oraz uwzględnić dotychczas stosowane leczenie i preferencje pacjenta;
3. W przypadku bólu łagodnego należy zastosować niesteroidowy lek przeciwzapalny lub paracetamol (jeśli nie ma przeciwwskazań);
4. Ból o natężeniu umiarkowanym można leczyć słabym opioidem (tramadol, dihydrokodeina, kodeina) lub małą dawką silnego opioidu; należy jednak unikać maksymalnych dawek słabych opioidów;
5. W przypadku bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego należy zastosować silny opioid:
  - a. Jako lek pierwszego wyboru zaleca się morfinę lub oksykodon podawane doustnie, (najlepiej w formie tabletek o kontrolowanym uwalnianiu);

- b. Alternatywnie, w przypadku stabilnego bólu, zaleca się zastosowanie buprenorfiny lub fentanylu w plastrze (efekt przeciwbólowy pierwszego plastra może wystąpić po ok. 12h, a pełną skuteczność preparaty te osiągają po 2–5 zmianach plastrów – w tym czasie należy podawać leki o krótkim czasie działania);
  - c. Metadon zaleca się stosować jedynie przez doświadczonych specjalistów.
  - d. Stosowanie petydyny oraz pentazocyny w bólu nowotworowym jest przeciwwskazane.
5. Leczenie silnymi opioidami należy rozpocząć od małych dawek i zwiększać (miareczkować) do minimalnych dawek skutecznych (miareczkowanie dawki może odbywać się poprzez stosowanie zarówno szybko, jak i wolno uwalnianych doustnych form morfiny, oksykodonu i hydromorfonu). Zaznaczono, że silne opioidy nie mają dawki maksymalnej.
  6. Do leku o długim czasie działania podawanego w regularnych odstępach czasu zaleca się zawsze dołączyć jednocześnie lek ratunkowy o krótkim czasie działania w celu uśmierzania zaostrzeń bólu;
  7. W przypadku bólu neuropatycznego do opioidu należy dodać lek przeciwdrgawkowy;
  8. W przypadku bólu opornego na leczenie (niesatysfakcjonującej analgezji pomimo wysokich dawek), sytuacji wystąpienia działań niepożądanych wymagających odstawienia stosowanego opioidu należy rozważyć zmianę drogi podania lub zamianę opioidu na inny;
  9. Opioidy, podobnie jak inne leki, powodują działania niepożądane, takie jak nudności i wymioty, senność, zawroty głowy, zwykle łagodne i przemijające, nie zawsze wymagające leczenia. Jedynym działaniem niepożądanym, które nie przemija, ale nasila się wraz ze stosowaniem opioidów, jest zaparcie stolca, istotnie obniżające jakość życia i mogące prowadzić do poważnych następstw. Zawsze wraz z rozpoczęciem stosowania opioidu zaleca się przyjmować lek przeczyszczający. Alternatywą jest zastosowanie analgetyku opioidowego w połączeniu z antagonistą.
  10. Należy uwzględnić sytuacje szczególne związane ze stanem klinicznym chorego;
  11. Zaleca się poinformowanie pacjenta i jego opiekunów o sposobie leczenia, konieczności regularnego stosowania leków, objawach niepożądanych i możliwościach ich łagodzenia [102].

W wytycznych podkreśla się, że prawo do godnego życia bez bólu należy do podstawowych praw człowieka, a niesienie ulgi w bólu jest jednym z zadań, jakie wynikają z Kodeksu etyki lekarskiej (art. 2.1). Ponadto ustalono, że jedną z barier w leczeniu bólu jest obawa przed opioidami wynikająca z nieznajomości zasad stosowania tej grupy leków. Przybliżenie zasad farmakoterapii opioidami w oparciu o sporządzone wytyczne oraz dostarczenie prostych instrukcji wydaje się być krokiem w kierunku poprawy jakości leczenia przeciwbólowego w Polsce [102].

## 5. INTERWENCJA OCENIANA [4]

### 5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Palexia retard® (substancja czynna: tapentadol w postaci chlorowodorku; tabletki o przedłużonym uwalnianiu).

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) tapentadol należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwbólowe; opioidy, inne opioidy; kod ATC: N02AX06 [4]. W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencja będzie określana w skrócie jako tapentadol ER (TAP<sub>ER</sub>). Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**  
Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Palexia retard® (ChPL Palexia retard® 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg) [4]

Informacje	Dane
<b>Nazwa handlowa</b>	Palexia retard®
<b>Substancja czynna</b>	Tapentadol w postaci chlorowodorku
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
<b>Postać leku</b>	<p>Palexia retard® 50 mg: białe tabletki powlekane o podłużnym kształcie (6,5 mm x 15 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H1” z drugiej strony.</p> <p>Palexia retard® 100 mg: bładożółte tabletki powlekane o podłużnym kształcie (6,5 mm x 15 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H2” z drugiej strony.</p> <p>Palexia retard® 150 mg: bladoróżowe tabletki powlekane o podłużnym kształcie (6,5 mm x 15 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H3” z drugiej strony.</p> <p>Palexia retard® 200 mg: bladopomarańczowe tabletki powlekane o podłużnym kształcie (7 mm x 17 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H4” z drugiej strony.</p> <p>Palexia retard® 250 mg: brązowo czerwone tabletki powlekane o podłużnym kształcie (7 mm x 17 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H5” z drugiej strony.</p>
<b>Zawartość opakowania</b>	<p>Blistry PVC/ PVDC/ Aluminium/ papier/ PET w tekturowym pudełku. Opakowania po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Blistry perforowane z folii PVC/ PVDC/ Aluminium/ papier/ PET „unit-dose”. Opakowania po 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.</p>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	24 maja 2011 r.
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL</b>	6 września 2013 r.
<b>Numer dopuszczenia do obrotu*</b>	18192 (Palexia retard® 50 mg), 18193 (Palexia retard® 100 mg), 18194 (Palexia retard® 150 mg), 18195 (Palexia retard® 200 mg), 18196 (Palexia retard® 250 mg)
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwbólowe, opioidy, inne opioidy
<b>Kod ATC</b>	N02AX06

\*Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Palexia reatrd®, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją.



Produkt leczniczy Palexia retard® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 24 maja 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma *Grünenthal GmbH*. Palexia retard® dostępna jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu [4].

## 5.2. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palexia retard® jest wskazany do leczenia bólu przewlekłego o dużym nasileniu u dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych [4].

## 5.3. Mechanizm działania

Produkt leczniczy Palexia retard® należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwbólowe; opioidy, inne opioidy; kod ATC: N02AX06. Lek zawiera substancję czynną: tapentadol [4].

Tapentadol jest silnie działającą substancją przeciwbólową, posiadającą w jednej cząsteczce dwójakie działanie: agonistyczne na receptor opioidowy  $\mu$  i hamujące wychwyt zwrotny noradrenaliny. Tapentadol wywołuje działania przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów [4].

Tapentadol jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy farmakologicznej leków przeciwbólowych, zwanej MOR-NRI (agonista receptora opioidowego  $\mu$  i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny). Oba mechanizmy działania (MOR i NRI) uzupełniają się wzajemnie zapewniając skuteczność tapentadolu w leczeniu bólu nocyceptywnego i neuropatycznego. Na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) tapentadol hamuje przewodzenie impulsów bólowych poprzez aktywację pre- i postsynaptycznych receptorów opioidowych  $\mu$ . Ponadto aktywuje zwrotny wychwyt noradrenaliny, zwiększając w ten sposób stężenie noradrenaliny w szczeliny synaptycznej i aktywuje receptory alfa 2 w błonie postsynaptycznej. Prowadzi to do zahamowania przewodzenia impulsów bólowych do wyższych partii OUN. Połączenie tych dwóch mechanizmów działania w jednej cząsteczce leku jest szczególnie korzystne w bólu mających komponentę nocyceptywną i neuropatyczną (np. silny ból przewlekły dolnego odcinka kręgosłupa). Oba mechanizmy (MOR i NRI) działają synergistycznie, co przyczynia się do mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z klasycznymi opioidami, takimi jak oksykodon [92, 96].

Wykazano skuteczność tapentadolu w modelach przedklinicznych w leczeniu bólu nocyceptywnego, neuropatycznego, trzewnego i zapalnego. Skuteczność została zweryfikowana w badaniach klinicznych tapentadolu w postaci tabletek powlekanych obejmujących leczenie bólu nienowotworowego nocyceptywnego i przewlekłego bólu neuropatycznego jak również przewlekłego bólu nowotworowego. Badania dotyczące bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową oraz przewlekłego bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej wykazały porównywalne działanie przeciwbólowe tapentadolu do silnego opioidu, użytego jako odnośnika. W badaniach nad bolesną,

obwodową neuropatią cukrzycową, tapentadol miał działanie różne od placebo użytego jako odnośnika [4].

#### Działanie na układ krążenia

W dokładnych badaniach nad wpływem tapentadolu na odstęp QT u ludzi, nie wykazano żadnego wpływu wielokrotnych dawek terapeutycznych ani superterapeutycznych na odstęp QT. Podobnie, tapentadol nie miał istotnego wpływu na inne parametry EKG (częstotliwość rytmu serca, odcinek PR, zespół QRS, morfologię fali T i U) [4].

## **5.4. Dawkowanie i sposób podania**

### ***Dawkowanie***

Schemat dawkowania powinien być dostosowany indywidualnie do nasilenia dolegliwości bólowych, wcześniejszego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta. Produkt leczniczy Palexia retard® powinien być stosowany dwa razy na dobę, co około 12 godzin [4].

### ***Rozpoczęcie leczenia***

Rozpoczęcie terapii u pacjentów, którzy obecnie nie przyjmują opioidowych leków przeciwbólowych: pacjenci powinni rozpocząć leczenie, przyjmując dwa razy na dobę pojedynczą dawkę 50 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu [4].

Podczas zmiany z leków opioidowych na produkt leczniczy Palexia retard® i wybierania dawki początkowej, należy wziąć pod uwagę rodzaj uprzednio stosowanego leku, schemat jego dawkowania oraz dawkę dobową. Może to bowiem wymagać zastosowania większych dawek początkowych produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów, którzy aktualnie przyjmują opioidowe leki przeciwbólne w porównaniu do pacjentów, którzy przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Palexia retard® wspomnianych leków nie przyjmowali [4].

W praktyce klinicznej (zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów klinicznych) miareczkowanie tapentadolu najczęściej będzie odbywać się przy udziale preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (preparat Palexia®) [94], gdzie po ustaleniu zapotrzebowania dobowego można zastosować preparat o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu podawany dwa razy dziennie [89, 92]. Dawka leku powinna być dobierana indywidualnie w zależności od stopnia nasilenia bólu, stosowanej wcześniej terapii opioidami oraz możliwości monitorowania pacjenta. Dawka początkowa tapentadolu: tabletki o natychmiastowym uwalnianiu (TAP<sub>IR</sub>) 50 mg przyjmowana co 4-6 godzin doustnie. Wyższe dawki początkowe mogą być konieczne u pacjentów z silnym bólem i powinny być szacowane w zależności od wcześniejszego zapotrzebowania na inne opioidy (o ile były stosowane). Dodatkowa dawka tapentadolu, jeżeli nie uzyskano satysfakcjonującej ulgi w bólu, może być przyjęta nie wcześniej niż po 1 godzinie od zażycia dawki początkowej. Miareczkowanie tapentadolu powinno być prowadzone do momentu uzyskania odpowiedniej ulgi w bólu lub wystąpienia objawów niepożądanych. Nie badano dawek dobowych większych niż 700 mg tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu pierwszego dnia leczenia i podtrzymujących dawek

dobowych większych niż 600 mg TAP<sub>IR</sub>, w związku z czym nie zaleca się ich stosowania [94]. Po ustaleniu zapotrzebowania dobowego można zastosować preparat o kontrolowanym uwalnianiu podawany dwa razy dziennie. Nagłe zaprzestanie podawania tapentadolu może wywołać objawy odstawienia, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku aż do zupełnego wycofania [92].

### **Dobieranie dawki i jej utrzymanie**

Po rozpoczęciu terapii, dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie do poziomu, który zapewnia właściwy efekt analgetyczny i minimalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, pod ścisłą kontrolą ze strony lekarza [4].

Doświadczenia wynikające z badań klinicznych wykazało, że schemat dawkowania przy zwiększaniu po 50 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowanej dwa razy na dobę co 3 dni było właściwe do osiągnięcia adekwatnego łagodzenia bólu u większość pacjentów [4].

Stosowanie całkowitej dawki dobowej produktu leczniczego Palexia retard® większej niż 500 mg tapentadolu nie zostało jeszcze zbadane i dlatego nie jest zalecane [4].

Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów [4]:

- *z zaburzeniem nerek* – u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest wymagane dostosowywanie dawki; produktu leczniczego Palexia retard® nie badano w testach skuteczności klinicznej z grupą kontrolną, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów [4];
- *z zaburzeniami wątroby* – u pacjentów z łagodnym zaburzeniem wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki; produkt leczniczy Palexia retard® powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby; leczenie u tych pacjentów powinno się rozpocząć od możliwie najmniejszej dostępnej dawki (np. 50 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu) stosowanej nie częściej niż raz na 24 godzin; na początku leczenia nie zaleca się stosowania dawki dobowej większej niż 150 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu; dalsze leczenie należy prowadzić, zachowując uzyskanie dostatecznej analgezji przy akceptowalnej tolerancji; nie badano produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów [4];
- *w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)* – w zasadzie nie jest konieczne dostosowywanie dawki w tej grupie pacjentów; jednakże, w przypadku pacjentów w wieku podeszłym, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzonej czynności nerek i wątroby w związku z czym należy zachować ostrożność przy doborze dawki według zaleceń [4];
- *pediatrycznych (dzieci i młodzież)* – nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Palexia retard® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w związku z czym nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów [4].

### **Sposób podania**

W celu utrzymania przedłużonego mechanizmu uwalniania, tabletki produktu leczniczego Palexia retard® należy przyjmować w całości, nie należy ich dzielić ani żuć. Tabletki produktu

lecniczego Palexia retard® należy przyjmować popijając wystarczającą objętością płynu. Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub niezależnie od posiłków [4].

### **Przerwanie leczenia**

Po nagłym przerwaniu stosowania tapentadolu mogą pojawić się objawy odstawienia. Jeżeli pacjent nie wymaga już dłuższego leczenia tapentadolem, właściwym może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawiennych [4].

### **Dawki ekwianalgetyczne**

Przeprowadzono badania porównujące siłę działania tapentadolu w stosunku do innych, stosowanych od wielu lat silnych opioidów. W modelu doświadczalnym bólu nocyceptywnego u myszy i szczurów stwierdzono, że morfina działa 2 do 3 krotnie silniej od tapentadolu, natomiast efekt analgetyczny tapentadolu jest 3 do 4,5 krotnie silniejszy od tramadolu [92]. Dane z opublikowanych w 2013 roku badań klinicznych zalecają w razie konieczności rotacji opioidów zastosowanie przelicznika 1:3,3 w przypadku zamiany morfiny na tapentadol [93].

W poniższej tabeli przedstawiono dane udostępnione przez firmę zlecającą określające dawki równoważne (dawki ekwianalgetyczne) dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu względem morfiny oraz oksykodonu o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu [98]. W celu oszacowania ww. przelicznika, oprócz wskazanej powyżej publikacji *Mercanadante 2013* [93], korzystano z takich badań klinicznych, jak: *Galvez 2013* [99], *Lange 2010* [100] oraz *Steigerwald 2013* [101].

**Tabela 10.**  
**Równoważne dawki opioidów (dawki ekwianalgetyczne): TAP<sub>ER</sub> oraz MOR<sub>CR</sub> i OXY<sub>CR</sub> [93, 98, 99, 100, 101]**

Lek*	Morfina (p.o.) TDD	Tapentadol (p.o.) TDD	Oksykodon (p.o.) TDD
<b>Dawki ekwianalgetyczne</b>	40 mg ⇔	100 mg ⇔	20 mg ⇔
	80 mg ⇔	200 mg ⇔	40 mg ⇔
	120 mg ⇔	300 mg ⇔	60 mg ⇔
	160 mg ⇔	400 mg ⇔	80 mg ⇔
	200 mg ⇔	500 mg ⇔	100 mg ⇔

TDD - całkowita dzienna dawka (ang. *total daily dose*); \*leki podawane co 12h

## **5.5. Specjalne ostrzeżenia, środki ostrożności, przeciwwskazania, przedawkowania**

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Produkt leczniczy Palexia retard® ma potencjał uzależniający i może być nadużywany. Należy rozważyć przepisywanie lub wydawanie produktu leczniczego Palexia retard® w sytuacjach, gdzie istnieje obawa zwiększonego ryzyka niewłaściwego zastosowania, nadużywania, uzależnienia lub innych nieprawidłowości. Wszyscy pacjenci, którzy zażywają leki z grupy agonistów receptora opioidowego  $\mu$  muszą być uważnie monitorowani, czy nie występują u nich oznaki nadużywania i uzależnienia [4];



- Podczas stosowania dużych dawek lub u pacjentów wrażliwych na działanie leków z grupy agonistów receptora opioidowego  $\mu$ , produkt leczniczy Palexia retard® może powodować zależną od dawki depresję oddechową. Tym samym należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów z zaburzeniami czynności oddechowych [4];
- Produkt leczniczy Palexia retard® nie powinien być stosowany u pacjentów szczególnie wrażliwych na wewnątrzczaszkowy efekt retencji dwutlenku węgla, takich jak pacjenci z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzeniami świadomości lub śpiączką. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów po urazie głowy i z guzami mózgu [4];
- Nie oceniano systematycznie produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów z napadami drgawek, ponieważ tacy pacjenci byli wykluczani z badań klinicznych. Jednakże, tak jak w przypadku innych leków z grupy agonistów receptora opioidowego  $\mu$ , nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek [4];
- Nie badano produktu leczniczego Palexia retard® w kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego też nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów [4];
- W badaniu klinicznym u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono odpowiednio 2-krotny i 4,5-krotny wzrost ekspozycji układowej na tapentadol w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Należy zachować ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby umiarkowanego stopnia, szczególnie po rozpoczęciem terapii. Nie badano stosowania produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów [4];
- Substancje czynne z grupy agonistów receptora opioidowego  $\mu$  mogą powodować skurcz zwieracza Oddiego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów z chorobami dróg żółciowych, w tym z ostrym zapaleniem trzustki [4];
- Produkt leczniczy Palexia retard® należy stosować ostrożnie z lekami o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opioidowych  $\mu$  (jak pentazocyna, nalbufina) lub częściowymi agonistami receptora opioidowego  $\mu$  (jak buprenorfina) [4];
- Produkt leczniczy Palexia retard® tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę. Nie powinien być on stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy [4].

### **Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Palexia retard® jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na tapentadol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (rdzeń tabletki – hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian; otoczka tabletki – opadry II white 33G28488, hypromeloza, laktoza jednowodna, talk, makrogol 6000, glikol propylenowy, tytanu dwutlenek) [4];
- w sytuacjach, w których przeciwwskazane są leki z grupy agonistów receptora opioidowego  $\mu$  np. u pacjentów z istotną depresją oddechową (w ponieszczeniach pozbawionych nadzoru medycznego lub przy braku sprzętu resuscytacyjnego) oraz u pacjentów z ostrą lub ciężką astmą oskrzelową lub hiperkapnią [4];
- u pacjentów z niedrożnością lub podejrzeniem niedrożności jelit [4];
- u pacjentów z ostrym zatruciem alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi lub psychotropowymi [4].

### **Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania tapentadolu u ludzi są bardzo ograniczone. Dane z badań przedklinicznych pozwalają przypuszczać, że należy oczekiwać objawów podobnych jak po zatruciu innymi ośrodkowo działającymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi, będącymi agonistami receptora opioidowego  $\mu$ . Zasadniczo, do tych objawów klinicznych zalicza się: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść krążeniową, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie oddychania aż do całkowitego jego zatrzymania [4].

Leczenie przedawkowania powinno być ukierunkowane na leczenie objawów pobudzenia receptora opioidowego  $\mu$ . Przede wszystkim, w razie podejrzenia zatrucia tapentadolem należy zapewnić drożność dróg oddechowych, podtrzymywać oddychanie metodą wentylacji wspomaganiej lub kontrolowanej [4].

Leki z grupy czystych antagonistów receptora opioidowego, takie jak nalokson, są specyficznymi odtrutkami w razie depresji oddechowej spowodowanej przez przedawkowanie opioidu. Depresja oddechowa po przedawkowaniu może trwać dłużej niż czas działania antagonisty receptora opioidowego. Zastosowanie antagonisty receptora oddechowego po przedawkowaniu opioidu nie zastępuje ciągłego nadzoru nad drożnością dróg oddechowych, oddychaniem i krążeniem. W razie jedynie suboptymalnego lub zbyt krótkiego działania antagonisty receptora opioidowego należy zastosować dodatkową dawkę antagonisty (np. nalokson) według wskazań właściwego podmiotu odpowiedzialnego [4].

W celu usunięcia niewchłoniętego leku można przeprowadzić opróżnienie żołądka. Wykonanie płukania żołądka lub podanie węgla aktywnego należy rozważyć w czasie do 2 godzin po spożyciu tapentadolu. Przed wykonaniem płukania żołądka należy zapewnić drożność dróg oddechowych [4].

Działania niepożądane uwzględnione w ChPL Palexia retard® przedstawiono w Analizie Klinicznej (Poszerzona analiza bezpieczeństwa).

## 5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwy handlowe preparatów ją zawierających (Palexia retard<sup>®</sup>, Palexia SR<sup>®</sup>, Palexia LP<sup>®</sup>, Yantil retard<sup>®</sup>, Nucynta CR<sup>®</sup>). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.08.2014, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (12.1).

Rekomendacje refundacyjne dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu odnaleziono na stronach: SMC (Szkocja), AWMSG (Walia), HAS (Francja) PBAC (Australia), oraz CADTH (Kanada). Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne (SMC, AWMSG, PBAC) oraz dwie negatywne (HAS, CADTH) rekomendacje dla ocenianej interwencji w leczeniu przewlekłego bólu o dużym nasileniu. Informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Rekomendacje refundacyjne dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu**

Organizacja/ kraj	Rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Produkt lecniczy	Komentarz
<b>SMC/ Szkocja [69]</b>	Maj 2011	Pozytywna (ograniczona)	Palexia SR <sup>®^</sup>	Rekomendują stosowanie produktu leczniczego Palexia SR <sup>®</sup> u pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu po zastosowaniu siarczanu morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu lub u których nie jest on tolerowany.
<b>AWMSG/ Walia [70]</b>	Listopad 2011	Pozytywna (ograniczona)		
<b>HAS/ Francja [71]</b>	Czerwiec 2014	Negatywna	Palexia LP <sup>®^</sup>	Wg HAS brak wystarczających dowodów wykazujących, że korzyści kliniczne przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Założenie to wg HAS jest słabo uzasadnione w różnych modelach przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego.
<b>PBAC/ Australia [72]</b>	Listopad 2013	Pozytywna	Palexia SR <sup>®^</sup>	Rekomenduje stosowanie ocenianej interwencji u pacjentów z przewlekłym silnym bólem, którzy nie odpowiadają na nieopioidowe analgetyki.
<b>CADTH/ Kanada [73]</b>	Wrzesień 2011	Negatywna	Nucynta CR <sup>®^</sup>	Nie rekomendują stosowania leku u pacjentów dorosłych z bólem od umiarkowanego do silnego natężenia, którzy wymagają leczenia przez kilka lub więcej dni.

<sup>^</sup>Inna nazwa handlowa produktu leczniczego Palexia retard<sup>®</sup>.

## 5.7. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla wnioskowanej interwencji – tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwy

handlowe preparatów ją zawierających (Palexia retard®, Palexia SR®, Palexia LP®, Yantil retard®, Nucynta CR®).

Przeszukano i przeanalizowano strony internetowe następujących organizacji zajmujących się między innymi wydawaniem decyzji rekomendacyjnych dotyczących finansowania nowych technologii:

- Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)*;
- *Danish Medicines Agency (DMA)*;
- *Medical Product Database (MPD)*;
- *Open Drug Database (ODD)*;
- *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique (CBIP)*;
- *Agenzia Italiana del Farmac (AIF)*;
- *Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)*;
- *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*;
- *Health Canada (HC)*.

Odnalezione rekomendacje dotyczące tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu zostały zebrane i krótko omówione w poniższych tabelach.

**Tabela 12.**  
Decyzje refundacyjne dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w przedmiotowym wskazaniu (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 14.08.2014 r.)

Organizacja/ kraj	Produkt leczniczy	Status refundacyjny	
BIL (lub aktualne obwieszczenie MZ)/ Polska [38, 74]	Palexia Retard®	NIE	
NICE/ Wielka Brytania [75]		NIE	
TLV/ Szwecja [76]		NIE	
MPD/ Finlandia [78]		NIE	
ODD/ niemiecka część Szwajcarii [79]		TAK	
CBIP/ Belgia [80]		NIE	
AIF/ Włochy*		TAK	
MSPS/ Hiszpania*		TAK	
HAS/ Francja [82]		Palexia LP®^	NIE
Dania*		Palexia® o przedłużonym uwalnianiu	TAK
Niemcy*			TAK
Irlandia*	TAK		
Norwegia*	TAK		
PHARMAC/ Nowa Zelandia [84]	Palexia Retard®	NIE	
PBS/ Australia [85]	Palexia SR®^	NIE	
HC/ Kanada [86]	Nucynta CR®^	TAK	

TAK – refundowany; NIE – nierefundowany; ^Inna nazwa handlowa produktu leczniczego Palexia Retard®; \*Informacje uzyskane na podstawie raportu HAS 2014 [71].



Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że tapentadol o przedłużonym uwalnianiu jest aktualnie refundowany w przedmiotowym wskazaniu w: niemieckiej części Szwajcarii, we Włoszech, Hiszpanii, Danii, Niemczech, Irlandii, Norwegii oraz Kanadzie.

Zgodnie z aktualnym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r.* [38] preparat Palexia retard® nie jest obecnie refundowany.

## 6. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 6.1. Wybór i uzasadnienie wyboru komparatorów

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2,3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi [2] i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] – w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych, spośród których wskazano również leki najczęściej stosowane.

#### **Stan aktualny oraz aspekt społeczny**

Ból jest czynnikiem istotnie obniżającym jakość życia chorych. W sytuacji, gdy nie jest prawidłowo leczony, utrudnia, a wręcz uniemożliwia przystosowanie się do sytuacji choroby i proces leczenia przyczynowego powoduje niepotrzebne cierpienie chorych i ich rodzin. Jest to więc problem społeczny zarówno z uwagi na jego aspekt ilościowy, jak i jakościowy. Występujący przewlekłe może być przyczyną zaburzeń nastroju, powodując lęk, utrzymujące się napięcie, rozdrażnienie, przygnębienie może prowadzić do depresji [91].

Każdy chory na nowotwór ma prawo oczekiwać i domagać się, aby bóle towarzyszące jego chorobie były starannie leczone i aby jego problemy zmagania się z chorobą spotykały się ze zrozumieniem ze strony najbliższych, pracowników medycznych jak i całego społeczeństwa [22]. Należy jednak zaznaczyć, iż problem bólu przewlekłego nie dotyczy tylko pacjentów z chorobą nowotworową. Ból przewlekły nienowotworowy dotyka co czwartego dorosłego Polaka, a najczęstszymi jego przyczynami są zmiany zwyrodnieniowe stawów, napięciowe bóle głowy, choroby krążka międzykręgowego, urazy, reumatoidalne zapalenie stawów, migreny, uszkodzenie nerwów i przebyte operacje [95].

Podstawową metodą leczenia bólu jest farmakoterapia. Wiodącą rolę w terapii bólu (zarówno nowotworowego jak i nienowotworowego) o średnim i dużym stopniu natężenia odgrywają analgetyki opioidowe. Szacuje się, że około 90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie [91]. Zdaniem ekspertów, nie kładzie się jednak równie silnego nacisku na zapewnienie pełnego dostępu do substancji opioidowych do celów medycznych, co w odniesieniu do naszego kraju dotyczy szczególnie pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym [91]. Ważnym powodem zbyt rzadkiego stosowania opioidów w leczeniu bólu przewlekłego nienowotworowego jest ograniczenie refundacji analgetyków [30]. Światowa Organizacja Zdrowia alarmuje, że korzyści zdrowotne, jakie mogą przynieść preparaty zawierające substancje kontrolowane, pozostają dla większości ludzi na świecie niedostępne a poziom

konsumpcji opioidowych leków przeciwbólowych nie pokrywa się z potrzebami ochrony zdrowia, także w Polsce [91].

Temat stosowania opioidowych terapii przeciwbólowych w Polsce został poruszony na debacie eksperckiej, która odbyła się 27 marca 2014 r. w Ministerstwie Zdrowia. Podczas spotkania omówiono problem dostępu pacjentów do leków uśmierzających ból. Skupiono się na identyfikacji barier, które utrudniają stosowanie nowoczesnych metod leczenia bólu, pomimo iż zwiększył się zakres refundacji leków opioidowych. Podkreślono, że część problemów z dostępem do leczenia bólu jest wciąż spowodowana ograniczeniami prawnymi, lecz wiele z nich np. tzw. różowe recepty, zostało już zniesionych. Podsekretarz stanu Igor Radziewicz-Winnicki wyraził opinię, że duże znaczenie ma „brak wiedzy lekarzy i pacjentów na temat leków opioidowych, co jest związane ze sposobem myślenia o nich i własnymi przekonaniami”, gdyż badania naukowe dowodzą, że możliwość uzależnienia się od opioidów stosowanych według zaleceń lekarza jest naprawdę nieznaczna. Na debacie zaznaczono także, że problemy z dostępem do leczenia bólu zgłaszane przez pacjentów nie są związane z sytuacją ekonomiczną płatnika. Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Artur Fałek wyjaśnił, że chociaż „rocznie wydajemy na leki przeciwbólne około 100 mln zł rocznie, co stanowi około 1 procentu budżetu refundacyjnego, to nawet gdyby wydatki na te leki zwiększyły się dwukrotnie, ich sfinansowanie nie stanowi problemu” [87].

### **Terapie zgodne z wytycznymi klinicznymi**

Zasady leczenia bólu (zarówno nowotworowego jak i nienowotworowego) opierają się na trójstopniowej drabinie analgetycznej WHO, zgodnie z którą leczenie zaczyna się od pierwszego stopnia, a w przypadku braku ustąpienia lub nasilenia bólu przechodzi się do stopnia wyższego [5, 6, 9, 30]:

- I stopień drabiny
  - analgetyki nieopiodowe (np. paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne) + ± leki uzupełniające (koanalgetyki);
- II stopień drabiny
  - słaby opioid (np. tramadol, kodeina, dihydrokodeina, morfina oraz oksykodon w niskich dawkach) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub ± leki uzupełniające (koanalgetyki);
- III stopień drabiny
  - silny opioid (np. tapentadol, morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub ± leki uzupełniające (koanalgetyki).

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi WHO leczenie od umiarkowanego do silnego bólu opiera się na stosowaniu silnych opioidów [37, 102]. Należy podkreślić, iż prawidłowe i dostępne leczenie bólu przewlekłego jest podstawowym humanitarnym prawem każdego chorego, co zostało jasno określone w Deklaracji *Montrealskiej International Association for the Study of Pain* z 2010r. W Deklaracji tej jednym z fundamentalnych punktów jest prawo każdego człowieka do dostępności leczenia bólu bez jakiegokolwiek dyskryminacji [37].

Oceniana interwencja, tapentadol (produkt Palexia retard®) jest silnie działającą substancją przeciwbólową, posiadającą w jednej cząsteczce dwojake działanie: agonistyczne na receptor opioidowy  $\mu$  i hamujące wychwyt zwrotny noradrenaliny. Jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy farmakologicznej leków przeciwbólowych, zwanej MOR-NRI, łączącym dwa mechanizmy działania (MOR i NRI) w jednej cząsteczce leku, dzięki czemu zapewnia skuteczność w leczeniu bólu nocycyptywnego i neuropatycznego oraz przyczynia się do mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z klasycznymi opioidami [4, 92, 96].

Uwzględniając wskazanie rejestracyjne ocenianej interwencji („Leczenie bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych” [4]) jako potencjalne komparatory dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu rozważano inne opioidowe leki przeciwbólwe. Biorąc pod uwagę fakt, iż tapentadol należy do silnych opioidów (III stopień drabiny analgetycznej WHO) [4] oraz stosowanie zaleceń praktyki klinicznej (dotyczących zarówno bólu nienowotworowego jak i nowotworowego) [5, 6, 9, 30] przyjęto, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji powinien być również silny opioid o przedłużonym uwalnianiu. Potwierdziły to również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie leczenia bólu w Polsce [89].

Obecnie na polskim rynku dostępne są takie silne opioidy jak: morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon oraz połączenie oksykodonu z naloksonem. Lek stanowiący połączenie oksykodonu z naloksonem nie posiada obecnie refundacji dla chorych na nowotwór, mimo iż oksykodon jest silnym opioidem, natomiast pozostałe silne leki opioidowe taką refundację posiadają. Z czego w ramach technologii refundowanych jedynie morfina oraz oksykodon są silnymi lekami opioidowymi podawanymi podobnie jak oceniana interwencja doustnie w postaci tabletek (lub kapsułek) o przedłużonym uwalnianiu.

Dodatkowo zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w ramach analizy efektywności klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanych wskazaniach. W związku z powyższym w pierwszej kolejności poszukiwano potencjalnych komparatorów (opiodów) wśród technologii refundowanych. Ponadto, uwzględniono jedynie te leki, których forma podania jest zbieżna z formą podania tapentadolu (postacie stałe o przedłużonym/kontrolowanym uwalnieniu).

### **Leki w Polsce (wielkość sprzedaży silnych opioidów w Polsce) [32]**

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości stosowania silnych opioidów (postacie stałe o przedłużonym/kontrolowanym uwalnieniu), stanowiące potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji (obliczenia własne na podstawie danych NFZ za okres od maja 2013 r. do kwietnia 2014 r.) [32].



**Tabela 13.**  
**Wielkość sprzedaży silnych opioidów (postacie stałe o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu) leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – liczba opakowań w sztukach, dane NFZ za okres maj 2013-kwiecień 2014 r.) [32]**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Dane NFZ	
		Wielkość sprzedaży (liczba opakowań w szt.)	Wielkość sprzedaży (liczba DDD)
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg lub 30 mg lub 60 mg lub 100 mg	65 763	1 239 931
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg lub 30 mg lub 60 mg lub 100 mg lub 200 mg		
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg lub 30 mg lub 60 mg lub 100 mg lub 200 mg		
Oxycodonum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg lub 10 mg lub 20 mg lub 40 mg lub 80 mg	63 125	1 180 084
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg lub 10 mg lub 20 mg lub 40 mg lub 80 mg		

Powyższe dane wskazują, że oceniany lek (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu) będzie w praktyce klinicznej zastępował: morfinę lub oksykodon o przedłużonym uwalnianiu. A zatem to one stanowią potencjalną konkurencję dla ocenianej przez nas interwencji.

#### **Zestawienie informacji dotyczących wyboru komparatora**

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie informacji w ramach wyboru komparatorów do porównania z tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu stosowanym w leczeniu bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Zastosowano ocenę punktową (przyznaną przez analityka IA) w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („++” to 2 punkty; „+” to 1 punkt; „+/-” to 0,5 punktu; „-” to 0 punktów). W zależności od kategorii oceniających użyto następujących skal:

- czy opioid ma identyczną/ zbliżoną formę podania jak tapentadol (skala od „+” do „-”; „+” wskazuje na taką samą formę podania, „-” wskazuje na inną formę podania);
- czy opioid ma to samo wskazanie rejestracyjne co tapentadol (skala od „++” do „-”; „++” wskazuje na identyczne wskazanie rejestracyjne; „+” wskazuje na częściowo zgodne wskazanie rejestracyjne; „-” wskazuje na wskazanie niezgodne z analizowanym);
- czy opioid jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez ekspertów klinicznych (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);
- czy opioid jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu w zidentyfikowanych polskich wytycznych praktyki klinicznej (skala od „++” do „-”; „++” tak we wszystkich lub w większości zidentyfikowanych, „+” tak, ale w niektórych, „-” nie);

- czy opioid jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu w zidentyfikowanych zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (skala od „++” do „-”; „++” tak we wszystkich lub większości zidentyfikowanych, „+” tak, ale w niektórych, „-” nie);
- czy opioid jest refundowany ze środków publicznych w Polsce do stosowania w przedmiotowym wskazaniu (skala od „++” do „-”; „++” tak, „+” tak, ale w wskazaniach częściowo zgodnych ze wskazaniem przedmiotowym, „+/-” tak, ale we wskazaniach niezgodnych z przedmiotowym, „-” nie);
- wielość zużycia na podstawie danych NFZ (skala od „++” do „-”; „++” bardzo duże lub duże, „+” średnie, „-” małe) – załącznik Tabela 13.
- dostępność pierwotnych badań klinicznych (typu RCT) bezpośrednio porównujących zastosowanie interwencji wnioskowanej z potencjalnym komparatorem (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);

Maksymalna liczba punktów, którą dany lek może otrzymać wynosi – 13.

**Tabela 14.**  
Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać	Rodzaj leku	Zarejestrowane wskazanie	Polska praktyka kliniczna (na podstawie opinii ekspertów klinicznych)		Polska praktyka kliniczna (na podstawie wytycznych praktyki klinicznej)		Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	Refundacja w Polsce (we wskazaniu)	Wielkość sprzedaży (NFZ)	Dostępność opublikowanych badań RCT (porównanie bezpośrednie)	Wynik
					Zarejestrowane wskazanie	Zarejestrowane wskazanie	Zarejestrowane wskazanie	Zarejestrowane wskazanie					
<b>Tapentadol [interwencja wntoskowana]</b>	Palaxia Retard®	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Silny opioid	Leczenie bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być wiaślawie opianowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.	nd	Nie uwzględniono <sup>1,2,3</sup>	Tak <sup>4,5,12,19</sup>	Nie	nd	nd	nd	nd	
	Doltard®	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu (+)		W leczeniu silnego i przewlekłego bólu (++)	Tak (+)	Tak <sup>1,2,3</sup> (++)	Tak <sup>4,5,11-16,19</sup> (++)	Tak (częściowa zgodność <sup>†</sup> ) (+)	Duża# (++)	Nie (-)	11/13		
<b>Morphinum</b>	MST	Tabletka powleczona o zmodyfikowanym uwalnianiu (+)	Silny opioid	Do zwalczania średnio natężonych i silnych bólów nieustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu. W zwalczaniu silnych bólów pooperacyjnych od drugiego dnia po operacji (++)	Tak (+)	Tak <sup>1,2,3</sup> (++)	Tak <sup>4,5,11-16,19</sup> (++)	Tak (częściowa zgodność <sup>†</sup> ) (+)	Duża# (++)	Nie (-)	11/13		
	Continus®	Tabletka powleczona o zmodyfikowanym uwalnianiu (+)		Do zwalczania średnio natężonych i silnych bólów nieustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu. W zwalczaniu silnych bólów pooperacyjnych od drugiego dnia po operacji (++)	Tak (+)	Tak <sup>1,2,3</sup> (++)	Tak <sup>4,5,11-16,19</sup> (++)	Tak (częściowa zgodność <sup>†</sup> ) (+)	Duża# (++)	Nie (-)	11/13		

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać	Rodzaj leku	Zarejestrowane wskazanie	Polska praktyka kliniczna (na podstawie opinii ekspertów klinicznych)	Polska praktyka kliniczna (na podstawie wytycznych praktyki klinicznej)	Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	Refundacja w Polsce (we wskazanlu)	Wielkość sprzedaży (NFZ)	Dostępność opublikowanych badań RCT (porównanie bezpośrednie)	Wynik
Oxycodonom	Vendal retard®	Tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu (+)	Silny opioid	w długotrwałym łagodzeniu silnych i bardzo silnych bólów (takich jak bóle towarzyszące chorobom nowotworowej), opornych na słabiej działające środki przeciwbólowe (++)	Tak <sup>1,2,3</sup> (++)	Tak <sup>1,4,6,8-17</sup> (++)	Tak (++)	Tak (++)	Duża# (++)	Tak (+)	13/13
	OxyContin® Oxydolar®	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu (+)	Silny opioid	Ból od umiarkowanego do silnego nasilenia. Silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi. (++)	Tak (+)	Tak <sup>1,4,6,8-17</sup> (++)	Tak (++)	Tak (++)	Duża# (++)	Tak (+)	13/13

nd - nie dotyczy; †Morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu są refundowane w ramach analizowanego wskazania jedynie w populacji pacjentów nowotworowych (zakres wskazań objętych refundacją dla morfiny o przedłużonym uwalnianiu podawanej w postaci doustnej to: Nowotwory złośliwe; Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobojowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaudalgia). A zatem brak refundacji w zakresie populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym; ^Leczenie bólu przewlekłego (nasilenie duże): ból nowotworowy - PTOK 2013<sup>1</sup>, Cialkowska-Rysz et. al. 2014<sup>2</sup>; ból nienowotworowy - dotyczy leczenia osób wymagających opieki paliatywnej; niezależnie od choroby podstawowej, czyli przewlekłej, postępującej, zagrażającej życiu choroby - Cialkowska-Rysz et. al. 2014<sup>2</sup>; ból nienowotworowy (neuropatyczny) - Wordliczek et al. 2011<sup>3</sup>; ^^Leczenie bólu przewlekłego (nasilenie duże): ból nowotworowy - EAU 2013<sup>1</sup>, KCE 2013<sup>2</sup>, SEOM 2012<sup>3</sup>, NCCN 2014<sup>4</sup>, EAPC 2012<sup>5</sup>, ESMO 2012<sup>6</sup>, NICE 2012<sup>7</sup>, SIGN 2008<sup>8</sup>, BPS 2010<sup>9</sup>; ból nienowotworowy (ogółem) - SIGN 2013<sup>10</sup>, ASIPP 2012<sup>11</sup>, AMDA 2012<sup>12</sup>, GAIN 2011<sup>13</sup>, ASATFChPM/ ASRAPM 2010<sup>14</sup>, BPS 2010<sup>15</sup>, VHA 2010<sup>16</sup>; #Na podstawie danych NFZ za okres maj 2013-kwiecień 2014 r. zwyrodnieniowy stawów - BSR 2012<sup>18</sup>; ból neuropatyczny - NICE 2013<sup>19</sup>; #Na podstawie danych NFZ za okres maj 2013-kwiecień 2014 r.



Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można zaobserwować, że najwięcej punktów w przeprowadzonym zestawieniu uzyskał oksykodon o przedłużonym uwalnianiu. Wybrany komparator (OXY<sub>CR</sub>) zdobył maksymalną liczbę punktów (13/13 pkt.). Morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu zdobyła 11 punktów, z uwagi na brak opublikowanych badań oraz częściową refundację w zakresie wnioskowanego wskazania.

### Wybrane komparatory

Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie leczenia bólu w Polsce oraz formę podania leku (postacie stałe o przedłużonym/kontrolowanym/modyfikowanym uwalnianiu), zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leku ze środków publicznych w Polsce, specyfikę problemu zdrowotnego, a także stopień wykorzystania leku (dane NFZ), jako ostateczne komparatory do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano:

- oksykodon o przedłużonym uwalnianiu;
- morfinę o przedłużonym uwalnianiu.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory zestawiono poniżej.

**Tabela 15.**  
**Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem**

Wskazanie	Uzasadnienie
<b>Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (zarówno w populacji pacjentów nowotworowych, jak i nienowotworowych);</li> <li>• stosowany w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL);</li> <li>• lek z grupy silnych opioidów;</li> <li>• identyczna forma podania (postać stała - doustna, tabletki o przedłużonym uwalnianiu);</li> <li>• rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu;</li> <li>• jako lek z grupy silnych opioidów mogący zostać zastąpiony przez wnioskowaną interwencję (potwierdzone opinią ekspertów medycznych na podstawie badania ankietowego);</li> <li>• często stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu;</li> <li>• duży stopień wykorzystania (na podstawie danych NFZ);</li> <li>• możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych.</li> </ul>
<b>Morfina o przedłużonym uwalnianiu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częściowo refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe; Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia);</li> <li>• stosowany w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL);</li> <li>• lek z grupy silnych opioidów;</li> <li>• identyczna forma podania (postać stała - doustna, tabletki o przedłużonym uwalnianiu);</li> <li>• rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu;</li> <li>• lek z grupy silnych opioidów, który może zostać zastąpiony przez wnioskowaną interwencję (potwierdzone opinią ekspertów medycznych na podstawie badania ankietowego);</li> <li>• najczęściej stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu;</li> <li>• duży stopień wykorzystania (na podstawie danych NFZ);</li> <li>• najtańszy w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.</li> </ul>

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2,3], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, leki najczęściej stosowane w Polsce, będące silnymi opioidami, podawanymi doustnie w formie tabletek lub kapsułek) [1]. Należy również podkreślić, iż wybrane powyżej komparatory mogą zostać zastąpione (na podstawie opinii ankietowanych ekspertów medycznych) przez nową interwencję tj. tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®).

Charakterystykę poszczególnych leków, stanowiących technologie opcjonalne wobec ocenianej, w tym sposób i poziom finansowania produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne, przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

## 6.2. Oksykodon (o przedłużonym uwalnianiu)

Grupa farmakoterapeutyczna: Naturalne alkaloidy opium. Kod ATC: N02AA05

### **Mechanizm działania**

Oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów kappa, mi i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych. Jest on agonistą receptorów opioidowych niewykazującym działania antagonistycznego. Wykazuje działanie przeciwbólowe i uspokajające. Działanie terapeutyczne polega głównie na znieczuleniu i uspokojeniu. Opioidy mogą powodować klinicznie istotne zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu lub zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu. Oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu uwalnia się dwufazowo, z początkowym krótkim  $t_{1/2}$  wynoszącym 0,6h w odniesieniu do ok. 40% substancji czynnej oraz dłuższym  $t_{1/2}$  wynoszącym 6,9h w odniesieniu do ok. 60% substancji czynnej.  $t_{max}$  wynosi 3h, dostępność biologiczna – 42–87%.  $t_{1/2}$  w okresie eliminacji wynosi 4–6 h, pozorny  $t_{1/2}$  eliminacji postaci o przedłużonym uwalnianiu wynosi 4,5 h, stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu ok. doby. Standardowy posiłek nie wpływa na wchłanianie oksykodonu. Wiąże się z białkami w 45%. Metabolizowany jest w jelicie i w wątrobie z udziałem enzymów cytochromu P-450 do noroksykodonu i oksymorfonu oraz do różnych związków sprzężonych z kwasem glukuronowym. Metabolity nie przyczyniają się w istotny sposób do ogólnego działania farmakodynamicznego oksykodonu. Oksykodon i jego metabolity wydalane są z moczem i kałem. Lek przenika przez łożysko i do mleka matki [39, 40, 41].

### **Wskazania**

- Bólu od umiarkowanego do silnego nasilenia [41];
- Silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi [40].

### **Dawkowanie [40, 41]**

Produkty lecznicze zarejestrowane do stosowania w leczeniu bólu dostępne są w następujących mocach (oksykodon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu): 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.

Dawkowanie zależy od intensywności bólu i indywidualnej wrażliwości pacjenta na leczenie. Zazwyczaj zaleca się następujące dawkowanie:

- Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i więcej):
  - Dostosowanie dawki (dawka początkowa): zazwyczaj dawka początkowa dla pacjentów nie zażywających wcześniej opioidów wynosi 10 mg oksykodonu chlorowodoru podawana co 12 godzin. Niektórzy pacjenci mogą odpowiadać na dawkę początkową 5 mg, co zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych. Pacjenci przyjmujący już opioidy mogą rozpocząć leczenie większymi dawkami, biorąc pod uwagę ich uprzednie doświadczenie z leczeniem opioidami. Według kontrolowanych badań klinicznych 10 – 13 mg oksykodonu chlorowodoru w postaci o przedłużonym uwalnianiu odpowiada około 20 mg siarczanu morfiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Z uwagi na indywidualne różnice we wrażliwości na różne opioidy, zaleca się rozpoczynać leczenie kolejno od oksykodonu chlorowodoru, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, po zmianie terapii z innych opioidów, w wysokości 50-75% wyliczonej dawki oksykodonu.
  - Ustalenie dawkowania: produkty lecznicze (Oxydolor®, OxyContin®), tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie są zalecane do leczenia bólu przebijającego, ostrego bólu i (lub) szybkiego zniesienia bólu. Niektórzy pacjenci leczeni przewlekłe opioidami o kontrolowanym uwalnianiu wymagają podawania leku przeciwbólowego o natychmiastowym uwalnianiu, doraźnie, w celu leczenia bólu przebijającego. Pojedyncza dawka leku przyjmowanego doraźnie powinna odpowiadać jednej szóstej dawki dobowej leku przeciwbólowego w równoważnej dawce. Konieczność zastosowania więcej niż dwóch dawek leku doraźnie w ciągu doby zazwyczaj wskazuje na potrzebę zwiększenia dawki podstawowej preparatu (Oxydolor®, OxyContin®) o kontrolowanym uwalnianiu. Dawkę tę powinno się zwiększać nie częściej niż co 1 lub 2 dni, aż do czasu osiągnięcia stabilnej dawki przyjmowanej co 12 godzin. Poza zwiększeniem dawki o 10 do 20 mg co 12 godzin, należy ją zwiększać w przybliżeniu o jedną trzecią, aż do uzyskania pożądanego efektu leczniczego. Celem takiego dawkowania jest ustalenie właściwej dla pacjenta dawki leku podawanego co 12 godzin, która wywołuje odpowiednie działanie przeciwbólowe, przy możliwych do zaakceptowania przez pacjenta działaniach niepożądanych oraz minimalnym stosowaniu dodatkowego leku doraźnie w czasie kiedy konieczne jest leczenie bólu.

Większość pacjentów wymaga podawania równych dawek leku co 12 godzin (ta sama dawka rano i wieczorem), u niektórych przypadkach korzystniejsze może być dostosowanie dawki leku do zmian natężenia bólu w czasie i podawanie innej dawki rano i wieczorem. Zasadniczo należy wybierać najmniejszą skuteczną dawkę przeciwbólową. W przypadku bólu nienowotworowego wystarcza na ogół dawka dobową 40 mg, chociaż może wystąpić konieczność zastosowania większych

dawek. Pacjenci z bólem nowotworowym mogą wymagać zastosowania dawek większych od 80 do 120 mg, a w pojedynczych przypadkach nawet do 400 mg.

Dostosowanie dawki należy przeprowadzić w zgodzie z indywidualnym stanem klinicznym pacjenta.

- Dzieci (w wieku poniżej 12 lat): oksykodon o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na niewystarczające dane o jego bezpieczeństwie i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej;
- Pacjenci w podeszłym wieku: pacjenci w podeszłym wieku, o ile nie mają objawów zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, zazwyczaj nie wymagają dostosowania dawki;
- Pacjenci z grupy podwyższonego ryzyka: na przykład z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, niską masą ciała lub spowolnionym metabolizmem produktów leczniczych, nie zażywający wcześniej opioidów, powinni otrzymać połowę dawki początkowej dla dorosłych. Dlatego najniższa zalecana dawka, tj. 10 mg może nie być odpowiednia jako dawka początkowa.

#### **Sposób podawania [40, 41]**

Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu powinien być przyjmowany dwa razy na dobę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane z posiłkami lub niezależnie od posiłków z wystarczającą ilością płynu. Lek należy połykać w całości, nie rozgryzać, nie żuć, nie dzielić, nie rozkruszać.

#### **Czas trwania leczenia [40, 41]**

Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu nie powinien być stosowany dłużej niż to konieczne. Jeśli konieczna jest terapia długoterminowa z uwagi na typ i ciężkość choroby, zalecany jest uważny i regularny monitoring w celu określenia czy i w jakim stopniu leczenie powinno być kontynuowane. Jeśli terapia z zastosowaniem opioidów nie jest już dłużej wskazana, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej w celu zapobieżenia objawom zespołu odstawiennego.

#### **Przeciwwskazania [40, 41]**

- Nadwrażliwość na oksykodonu chłorowodorek, soję, orzeszki ziemne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- Ciężka niewydolność oddechowa z niedotlenieniem narządów i tkanek i (lub) hiperkapnią
- Ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc;
- Zespół serca płucnego;
- Ciężka astma oskrzelowa;
- Porażenna niedrożność jelit;
- Ciąża;
- Laktacja;



- Zespół ostrego brzucha, opóźnione opróżnianie żołądka

### **Finansowanie**

Obecnie w wykazie leków refundowanych [38] znajdują się 2 produkty lecznicze zawierające oksykodon (tabletki o przedłużonym uwalnianiu), refundowane w ramach grupy limitowej 150.1 „Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon”; kategoria dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

Analiza problemu decyzyjnego dla tapentadolu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

**Tabela 16.**  
**Produkty lecznicze zawierające oksykodon (tabletki o przedłużonym uwalnianiu), refundowane w Polsce w leczeniu bólu [38]**

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczenia [zł]
<b>Substancja czynna: oxycodolum</b>									
5909990 643905	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	44,47	46,69	53,74	33,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23
5909990 643905	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	44,47	46,69	53,74	33,94	Neuralgia popólpasowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	23
59099906 43943	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	74,4	78,12	88,68	67,88	Neuralgia popólpasowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	24
5909990 643943	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	74,4	78,12	88,68	67,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24
5909990 644001	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	136,09	142,89	157,45	135,75	Neuralgia popólpasowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	24,9
5909990 644001	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	136,09	142,89	157,45	135,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,9
5909990 644025	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	261,82	274,91	293,47	271,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	25,38
5909990 644025	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	261,82	274,91	293,47	271,5	Neuralgia popólpasowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	25,38
5909990 644049	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	505,96	531,26	555,88	543	Neuralgia popólpasowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	19,71
5909990 644049	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	505,96	531,26	555,88	543	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	19,71
5909990 839469	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	28,86	30,3	37,35	33,94	Neuralgia popólpasowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	6,61

Analiza problemu decyzyjnego dla tapentadolu (Palaxia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniu [zł]
5909990 839469	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	28,86	30,3	37,35	33,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,61
5909990 839643	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	57,72	60,61	71,17	67,88	Neuralgia popópaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	ryczałt	6,49
5909990 839643	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	57,72	60,61	71,17	67,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,49
5909990 839780	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	115,42	121,19	135,75	135,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
5909990 839780	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	115,42	121,19	135,75	135,75	Neuralgia popópaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	ryczałt	3,2
5909990 840038	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	230,85	242,39	260,96	260,96	Neuralgia popópaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	ryczałt	3,41
5909990 840038	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	230,85	242,39	260,96	260,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
5909990 840182	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	461,7	484,79	509,41	509,41	Neuralgia popópaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	ryczałt	6,83
5909990 840182	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	461,7	484,79	509,41	509,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83

### 6.3. Morfina (o przedłużonym uwalnianiu)

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium. Kod ATC: N02AA01

#### **Mechanizm działania**

Silnie działający lek przeciwbólowy, pochodna fenantrenowa występująca w opium, o charakterze czystego agonisty, szczególnie w stosunku do receptorów opioidowych typu  $\mu$ . Znacznie słabiej działa na kappa i delta. Oddziałując na OUN wykazuje silne działanie przeciwbólowe i uspokajające; działa depresyjnie na ośrodek oddechowy i kaszlowy w rdzeniu przedłużonym (efekt przeciwkaszlowy występuje przy mniejszych dawkach niż efekt przeciwbólowy); powoduje zwężenie źrenic nawet w ciemności. Zwiększa napięcie mięśni gładkich (z wyjątkiem mięśni gładkich naczyń krwionośnych i macicy), powoduje skurcz odźwiernika, opóźniając opróżnianie żołądkowe; zwiększa napięcie mięśni okrężnych jelit, co skutkuje zahamowaniem czynności propulsywnej i występowaniem zaparć spastycznych; powoduje skurcz zwieracza Oddiego i zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych; silnie kurczy zwieracz pęcherza moczowego i mięśnie gładkie dróg moczowych. Może powodować uwalnianie histaminy z rozszerzeniem naczyń obwodowych lub bez niego. Wpływa na układ hormonalny; zwiększa stężenie prolaktyny, zmniejsza stężenie kortyzolu i testosteronu we krwi. Dostępność biologiczna po podaniu *p.o.* wynosi 20–75% (średnio ok. 30%). Po podaniu *p.o.* podlega efektowi „pierwszego przejścia” i dopiero kolejne dawki ujawniają pełne działanie. Po podaniu *p.o.* preparatu o kontrolowanym uwalnianiu – 1,5 h.  $t_{1/2}$  wynosi ok. 1,5–4 h. Pokarm zwiększa dostępność biologiczną morfiny. Wiąże się z białkami osocza (głównie albuminami) w 35–40%, dobrze przenika do tkanek, słabo zaś do OUN, co jest wynikiem małej lipofilności. Metabolizowana w wątrobie ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym. Wydalana jest w 70% z moczem, głównie w postaci morfino-3-glukuronianu (metabolit ten może być odpowiedzialny za występowanie hiperalgezji), morfino-6-glukuronianu (charakteryzującego się kilkakrotnie silniejszym działaniem analgetycznym w porównaniu z morfiną) i związku macierzystego (10%) oraz z kałem (5–10%). Jej czynny metabolit morfino-6-glukuronian może się kumulować (zwłaszcza w przypadku niewydolności nerek) i wyzwać objawy neurotoksyczne [42, 43].

#### **Wskazania**

- W leczeniu silnego i przewlekłego bólu [44];
- W długotrwałym łagodzeniu silnych i bardzo silnych bólów (takich jak bóle towarzyszące chorobie nowotworowej), opornych na słabiej działające środki przeciwbólowe [46]
- Do zwalczania średnio natężonych i silnych bólów nieustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu. W zwalczaniu silnych bólów pooperacyjnych od drugiego dnia po operacji [45].

W leczeniu przewlekłych bólów nowotworowych morfina podawana doustnie jest podstawowym silnym analgetykiem opioidowym z wyboru – na III stopniu drabiny analgetycznej wg WHO [42, 43].



### **Dawkowanie [44, 45, 46]**

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz reakcji pacjenta. Istnieją dane na temat znacznych różnic w zapotrzebowaniu i reakcji na stosowane dawki nawet u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek. Leczenie rozpoczyna się od stopniowego zwiększania dawki preparatu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, w celu określenia dawki morfiny pozwalającej na odpowiednią kontrolę bólu. Następnie pacjent jest przestawiany na tę samą dzienną dawkę tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Morfinę należy zażywać w odstępach 12-godzinnych. Dawkowanie zależy od natężenia bólu, wieku pacjenta i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólne. Zazwyczaj zaleca się następujące dawkowanie:

- Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i więcej):
  - Leczenie rozpoczyna się od stopniowego zwiększania dawki preparatu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, w celu określenia dawki morfiny pozwalającej na odpowiednią kontrolę bólu. Następnie pacjent jest przestawiany na tę samą dzienną dawkę tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Bóle przebijające należy łagodzić preparatami morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Preparaty zawierające morfinę należy zażywać w odstępach 12-godzinnych. Dawkowanie zależy od natężenia bólu, wieku pacjenta i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólne.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa: 10-30 mg chlorowodoru morfiny w odstępach 12-godzinnych lub 30-100 mg siarczanu morfiny co 12 godzin. Pacjenci o małej masie ciała (ważący mniej niż 70 kg) wymagają małej dawki początkowej. Należy zachować ostrożność oraz zmniejszyć dawkę początkową u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub czynności nerek. Wzrastająca intensywność bólu wymaga zwiększania dawek morfiny. Prawidłowym dawkowaniem dla danego pacjenta jest takie, które pozwala kontrolować ból przez pełne 12 godzin, przy braku działań niepożądanych lub przy umiarkowanych działaniach niepożądanych. Zasadniczo tabletki 200 mg są przeznaczone do łagodzenia bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej u pacjentów, którzy tolerują morfinę i wymagają dziennej dawki morfiny większej niż 200 mg. Nie należy stosować zbyt wysokiej dawki dziennej u pacjentów leczonych tabletkami o przedłużonym działaniu zamiast morfiny podawanej pozajelitowo.

- Dzieci: przeciwwskazany do stosowania u dzieci, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności oraz dawkowania;
- Pacjenci z niewydolnością wątroby - okres półtrwania produktu wydłużony jest u pacjentów z niewydolnością wątroby. Z tego względu morfina powinna być stosowana z zachowaniem szczególnej ostrożności. Może również okazać się konieczne wydłużenie odstępów między dawkami;

- Pacjenci z niewydolnością nerek: u pacjentów z niewydolnością nerek dawkowanie należy dostosować indywidualnie.
- Pacjenci w podeszłym wieku: leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki początkowej, a następnie zwiększać ją indywidualnie do uzyskania pożądanego działania terapeutycznego. Morfina jest znacznie wolniej metabolizowana w organizmie pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może okazać się konieczne zmniejszenie dobowej dawki leku.

#### **Sposób podawania [44, 45, 46]**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, nie gryźć, nie rozkruszać tabletki. Tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie wolno dzielić ani rozpuszczać przed podaniem, gdyż może to spowodować uszkodzenie systemu przedłużonego uwalniania, prowadząc do szybkiego uwolnienia morfiny i poważnych działań niepożądanych.

#### **Przeciwwskazania [44, 45, 46]**

- Nadwrażliwość na morfinę (siarczan morfiny lub chlorowodorek morfiny), inne opioidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Jednoczesne leczenie z użyciem agonistów/antagonistów morfiny;
- Stany drgawkowe, urazy głowy;
- Porażenna niedrożność jelit lub zaparcie;
- Zahamowanie czynności układu oddechowego, zastój wydzielania śluzu, ciężka astma oskrzelowa lub choroby obturacyjne płuc;
- Równoczesne podawanie inhibitorów oksydazy monoaminowej lub mniej niż dwa tygodnie od przerwania ich stosowania;
- Ciężka niewydolność wątroby, ostra choroba wątroby;
- Zespół ostrego brzucha, opóźnione opróżniania żołądka;

Lek nie jest zalecany w okresie ciąży, w trakcie porodu, w okresie poprzedzającym operację oraz w trakcie pierwszych 24 godzin po operacji chirurgicznej.

#### **Finansowanie**

Obecnie w wykazie leków refundowanych [38] znajdują się 3 produkty lecznicze zawierające morfinę podawaną w postaci tabletek o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu, refundowanych w ramach grupy limitowej: 149.1, *Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu*; kategoria dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

Tabela 17.

Produkty lecznicze zawierające morfinę (tabletki/kapsułki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu), refundowane w Polsce w leczeniu bólu [38]

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczenia [zł]
<b>Substancja czynna: Morphinum</b>									
5909990 724819	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	8,96	9,41	11,41	5,95	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,46
5909990 724819	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	8,96	9,41	11,41	5,95	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielooobajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	ryczałt	8,66
5909990 724918	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	12,64	13,27	17,77	17,77	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
5909990 724918	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	12,64	13,27	17,77	17,77	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielooobajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	ryczałt	3,2
5909990 725014	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	23,33	24,5	31,51	31,51	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
5909990 725014	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	23,33	24,5	31,51	31,51	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielooobajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	ryczałt	3,2
5909990 725113	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	47,63	50,01	59,51	59,51	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
5909990 725113	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	47,63	50,01	59,51	59,51	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielooobajawowy miejscowy zespół bólowy typu I -	ryczałt	3,2

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczenia [zł]
		przedłużonym uwalnianiu					odruchowa dystrofia współzłuzna oraz typu II – kausalgia		
5909990 476237	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	25,92	27,22	31,72	17,85	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	13,87
5909990 476237	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	25,92	27,22	31,72	17,85	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielooobajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzłuzna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	17,07
5909990 476336	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	47,52	49,9	58,9	53,56	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,34
5909990 476336	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	47,52	49,9	58,9	53,56	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielooobajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzłuzna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	8,54
5909990 476435	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	103,14	108,3	121,3	107,12	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	14,18
5909990 476435	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	103,14	108,3	121,3	107,12	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielooobajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzłuzna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	18,02
5909990 476534	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	162,65	170,78	186,78	178,53	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	8,25
5909990 476534	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	162,65	170,78	186,78	178,53	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielooobajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzłuzna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	14,65
5909990	MST Continus, tabl.	149.1, Opioidowe leki	325,3	341,57	361,57	357,06	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	4,51



Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczenia [zł]
476633	powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu							
5909990 476633	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	325,3	341,57	361,57	357,06	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloozbajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	ryczałt	17,31
5909990 743827	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	16,2	17,01	19,76	8,93	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	10,83
5909990 743827	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	16,2	17,01	19,76	8,93	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloozbajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	ryczałt	14,03
5909990 743926	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	17,82	18,71	24,59	24,59	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
5909990 743926	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	17,82	18,71	24,59	24,59	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloozbajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	ryczałt	3,2
5909990 744022	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	30,24	31,75	40,75	40,75	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
5909990 744022	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	30,24	31,75	40,75	40,75	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloozbajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	ryczałt	3,2
5909990 744121	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	54	56,7	68,7	68,7	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0

Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności [zł]	Wysokość dopłaty świadczenia [zł]
5909990 744121	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	54	56,7	68,7	68,7	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloozbajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	ryczałt	3,2
5909990 744220	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	90,72	95,26	111,26	111,26	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
5909990 744220	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	90,72	95,26	111,26	111,26	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloozbajawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	ryczałt	6,4

## 7. WYNIKI ZDROWOTNE

### Cele leczenia i metody oceny wg wytycznych

W wyborze wyników zdrowotnych do analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] wg których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoints, clinically relevant endpoints, patient-important outcomes, patient-oriented endpoints*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Dodatkowo punkty końcowe, które powinny być oceniane w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano na podstawie informacji zamieszczonych w wytycznych EMA zawartych w dokumencie *Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain; EMA/CHMP/970057/2011* [33], a także w oparciu o wytyczne *Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain (ICSI 2013)* [34].

W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe zalecane do oceny w przedmiotowych wskazaniach na podstawie danych EMA [33] oraz ICSI [34].

**Tabela 18.**  
**Punkty końcowe rekomendowane do oceny bólu (na podstawie danych EMA [33], ICSI [34])**

Punkty końcowe	Skala oceny (przykłady z wytycznych i badań)	Komentarz
<b>Skuteczność kliniczna</b>		
<b>Ocena natężenia (nasilenia) bólu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ skala wzrokowo-analogowa VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>);</li> <li>▪ skala numeryczna, NRS (<i>Numeric Rating Scale</i>);</li> <li>▪ skala słowna VDS (<i>Verbal descriptive Scales</i>);</li> <li>▪ skala wzrokowa (<i>Faces Pain Scales</i>).</li> </ul>	Ból przewlekły (ogółem)
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 30\%</math> lub <math>\geq 50\%</math> poprawa w zakresie oceny natężenia bólu</li> </ul>	Ból przewlekły (ogółem)
<b>Wielowymiarowa ocena bólu uwzględniająca różne jej komponenty</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MPQ (<i>McGill Pain Questionnaire*</i>);</li> <li>▪ Krótki Inwentarz Bólu, BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>)</li> </ul>	Przewlekły ból nowotworowy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SF-MPQ (<i>Short-Form McGill Pain Questionnaire*</i>)</li> </ul>	Przewlekły ból nowotworowy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NPS (<i>Neuropathic Pain Scale</i>);</li> <li>▪ NPSI (<i>Neuropathic Pain Symptom Inventory*</i>)</li> </ul>	Przewlekły ból neuropatyczny
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RMDQ (<i>Roland Morris Disability Questionnaire</i>);</li> <li>▪ OLBDI (<i>Oswestry Low Back Disability Index</i>).</li> </ul>	Przewlekły ból dolnego odcinka

Punkty końcowe	Skala oceny (przykłady z wytycznych i badań)	Komentarz
		kregoslupa
	<ul style="list-style-type: none"> <li>WOMAC (<i>Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*</i>)</li> </ul>	Przewlekły ból związany z chorobą zwyrodnieniową stawów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>CPG (<i>Chronic Pain Grade</i>)</li> </ul>	Ból przewlekły (ogółem)
Ogólna ocena korzyści z leczenia (w ocenie pacjenta, klinicysty lub badacza)	<ul style="list-style-type: none"> <li>PGIC (<i>Patients' Global Impression of Change*</i>);</li> <li>PGA (<i>Patient Global Assessments*</i>);</li> <li>IGA (<i>Investigator Global Assessments*</i>)</li> <li>CGI (<i>Clinical Global Impression</i>)</li> </ul>	Ból przewlekły (ogółem)
Wpływ czynników psychologicznych <sup>^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PHQ-9 (<i>Patient Health Questionnaire</i>);</li> <li>SQ (<i>Sleep Questionnaire*</i>)</li> </ul>	Ból przewlekły (ogółem)
Wpływ leczenia na funkcjonowanie chorego (zawodowe, społeczne itp.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>FAQ5 (<i>Physical Functional Ability Questionnaire</i>),</li> <li>GDA7 (<i>Generalized Anxiety Disorder 7</i>)</li> </ul>	Ból przewlekły (ogółem)
Jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> <li>SF-36</li> <li>EQ-5D</li> </ul>	Ból przewlekły (ogółem)
<b>Oceną satysfakcji z leczenia</b>		Ból przewlekły (ogółem)
<b>Koniecznością zastosowania terapii ratunkowej (leczenia doraźnego) lub czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej</b>		Ból przewlekły (ogółem)

<sup>^</sup> np. współwystępowanie lęku, depresji, zmiany bodźca wywołującego ból, zmian nastroju czy zaburzenia snu lub jakość snu;

\*skale zidentyfikowane w innych doniesieniach naukowych (wyszukiwanie przez [www.google.pl](http://www.google.pl))

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie leczenia bólu w Polsce [89], punktami końcowymi jakie należy oceniać w przedmiotowym wskazaniu są: skuteczność kliniczna (wskazując przede wszystkim na ocenę natężenia bólu w skali numerycznej NRS), zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia/badania, jak również jakość życia oraz rozwój tolerancji i uzależnienia.

### Wybrane punkty końcowe i okres obserwacji

Mając na uwadze cytowane powyżej dane literaturowe, opinie ekspertów klinicznych oraz dostępność danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanych jednostek chorobowych, w których stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano:

#### I. Skuteczność kliniczna

- Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS (ang. *Numeric Rating Scale*);
- Odpowiedź na leczenie:
  - $\geq 30\%$  lub  $\geq 50\%$  poprawa w zakresie oceny natężenia bólu;
- Wielowymiarowa ocena bólu uwzględniająca różne jej komponenty:
  - Krótki Inwentarz Bólu – BPI (ang. *Brief Pain Inventory*);
  - ocena w skali WOMAC, ang. *Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*;



- Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta, klinicysty lub badacza:
  - PGIC, ang. *Patients' Global Impression of Change*;
  - PGA ang. *Patient Global Assessments*;
  - IGA ang. *Investigator Global Assessments*;
- Wpływ czynników psychologicznych
  - jakość snu według SQ (ang. *Sleep Questionnaire*);
- Terapia ratunkowa (leczenie doraźne)
  - Konieczność zastosowania leczenia doraźnego, czas jego trwania;
- Jakość życia
  - Kwestionariusze oceny jakości życia:
    - EQ-5D,
    - SF-36 (*short-form*);

## II. Profil bezpieczeństwa

- Zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
- Zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*);
- Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (w tym PAC-SYM, ang. *Patient Assessment of Constipation Symptoms*; BMQ, ang. *Bowel Movement Questionnaire*);
- Nadużywanie lub uzależnienie od stosowanego leku;
- Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (SOWS, ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*) lub kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS, ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*);
- Przerwanie udziału w badaniu;
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych;
- Zgony.

Związek uwzględnionych w niniejszej analizie surogatów (skale oceny natężenia bólu) pomiędzy twardymi punktami końcowymi został potwierdzony w sposób jednoznaczny. Wyniki wielu badań klinicznych dostarczają dowodów na to, iż wystąpienie bólu ma negatywny wpływ na jakość życia pacjenta. Większe natężenie zaobserwowanego bólu, rozpoznanego i monitorowanego przy użyciu narzędzi do jego oceny, prowadzi do większego obniżenia jakości życia [35, 36].

Efektywność kliniczną oceniano w okresie obserwacji wynoszącym  $\geq 4$  tyg. (zakres od 4 do 52 tyg.) W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniano wyniki dodatkowych badań (niespełniających wszystkich kryteriów włączenia analizy głównej – przeglądu systematycznego), obejmujących ocenę bezpieczeństwa w obserwacji  $\geq 12$ -tygodniowej.

## 8. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) włączono, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grup (RCT).

Włączeniu do poszerzonej analizy bezpieczeństwa podlegały również badania:

- RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej – porównania z placebo ( $\geq 12$  tyg.);
- badanie typu *extension* (w tym również przedstawione w postaci posterów/abstraktów konferencyjnych);
- pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy, badania bez grupy kontrolnej);
- badania wtórne (w tym także analizy zbiorcze) ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa (uznane w opinii autorów raportu za istotne);

Włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały zarówno badania opublikowane, jak i niepublikowane – te ostatnie pod warunkiem uzyskania dostępu do pełnego raportu z badania klinicznego (ang. *Clinical Study Report*, CSR), natomiast za wystarczające źródła nie uznawano abstraktów, plakatów, posterów konferencyjnych (ze względu na niemożliwość do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień), ani nierecenzowanych wyników na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Należy zaznaczyć, iż wyniki dostępne na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) zawierają dane nierecenzowane oraz mogące zawierać błędy, dlatego też w opinii autorów analizy nie mogą same w sobie (tzn. bez dodatkowych danych w postaci raportu CSR czy pełno tekstowej publikacji) stanowić podstawy analizy.

Poza przeglądem systematycznym badań pierwotnych przeprowadzono również przegląd opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa poza badaniami uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez URPL, EMA i FDA oraz raport dotyczący okresowej oceny bezpieczeństwa PSUR.

Przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy obserwacyjnych badań IV fazy oceniających skuteczność praktyczną.

## 9. PODSUMOWANIE: PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane wg schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy klinicznej (przegląd systematyczny badań pierwotnych) załączonej do wniosków o refundację produktu leczniczego Palexia retard®, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**  
**Definicja pytania badawczego do analizy klinicznej - schemat PICOS**

Kryteria włączenia	
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z bólem przewlekłym o dużym nasileniu*, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych (osobno dla pacjentów z bólem nowotworowym oraz bólem nienowotworowym).
<b>Interwencja</b>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (ER) – preparat Palexia retard® tabletki o przedłużonym uwalnianiu; droga podania: doustnie ^
<b>Komparatory</b>	<p><b>Komparator</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oksykodon o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu* podawany doustnie w postaci tabletek</li> <li>▪ Morfina o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu* podawana doustnie w postaci tabletek</li> </ul>
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<p><b>Skuteczność</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena natężenia bólu: ocena w skali numerycznej NRS (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>);</li> <li>• odpowiedź na leczenie: ≥30% lub ≥50% poprawa w zakresie oceny natężenia bólu;</li> <li>• wielowymiarowa ocena bólu: Krótka Inwentarz Bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory</i>), skala WOMAC (<i>Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis</i>);</li> <li>• ogólna ocena korzyści z leczenia oraz obserwowanych, klinicznie istotnych efektów leczenia (poprawa leczenia) w ocenie pacjenta lub badacza: PGIC (ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i>), PGA (ang. <i>Patient Global Assessments</i>), IGA (ang. <i>Investigator Global Assessments</i>);</li> <li>• wpływ czynników psychologicznych: jakość snu, SQ, ang. <i>Sleep Questionnaire</i>;</li> <li>• terapia ratunkowa (leczenie doraźne): konieczność zastosowania leczenia doraźnego;</li> <li>• jakość życia: EQ-5D; SF-36;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerwania leczenia/ badania;</li> <li>• zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);</li> <li>• zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>);</li> <li>• działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (w tym PAC-SYM, ang. <i>Patient Assessment of Constipation Symptoms</i>; BFD, ang. <i>Bowel Function Diary</i>);</li> <li>• nadużywanie lub uzależnienie od stosowanego leku (zespół abstynencyjny);</li> <li>• subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (SOWS, ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i>) lub kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS, ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i>);</li> <li>• zgony.</li> </ul>
<b>Typ badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotne badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych</li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania opublikowane;</li> <li>▪ Badania nieopublikowane, dla których uzyskano dostęp do pełnego raportu z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report, CSR</i>);</li> <li>▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.</li> </ul>

### Kryteria wykluczenia

- Populacja inna niż predefiniowana np. populacja pediatryczna (dzieci), pacjenci zdrowi, ból ostry;
- Inna dawka lub droga podania tapentadolu ER niż w kryteriach włączenia, wyłączone stosowanie tapentadolu IR (o natychmiastowym uwalnianiu);
- Badania bez grupy kontrolnej lub z nieadekwatną grupą kontrolną (np. badania z grupą kontrolną placebo);
- Badania, w których oceniano punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, biodostępności lub biochemii leku;
- Badania bez randomizacji, badania przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (*cross-over*), badania wtórne (analizy zbiorcze), badania przedkliniczne;
- Dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery itp.), publikacje typu list, komentarz.

\*Ze względu na konstrukcję badań klinicznych należy uwzględnić również próby kliniczne dotyczące chorych z bólem przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do dużego (szczegółowo opisane w rozdziale 4.1);

# Kontrolowane/przedłużone uwalnianie – wyrazy używane w literaturze wymiennie; W analizach będzie stosowane przede wszystkim sformułowanie: „przedłużone uwalnianie”;

^ dawkowanie zgodnie z ChPL (patrz rozdz. 5.1)

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - opublikowane badania RCT - porównania ocenianej interwencji z placebo,  $\geq 12$  tyg. obserwacji;
  - badanie typu *extension* (w tym również przedstawione w postaci posterów/abstraktów konferencyjnych);
  - pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy, badania bez grupy kontrolnej);
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - uwzględnienie danych z raportu PSUR;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
  - badania wtórne (w tym także analizy zbiorcze) ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa (uznane w opinii autorów raportu za istotne);
- Poszerzona analiza skuteczności praktycznej: pierwotne badania obserwacyjne (IV fazy);
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.



## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyki produktu leczniczego Palexia retard (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu [aktualna ChPL dostarczona przez zlecniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 06/09/2013]
5. Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 2486-2500
6. Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski D, et al. (PTOK 2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Postępowanie w bólach nowotworowych. Viamedica 2013; Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, tom 1:627-637.
7. Filipczak-Bryniarska I., Bryniarski K., Woron J., Mechanizmy przewodzenia bólu. Rola układu odpornościowego w regulacji odczuwania bólu, Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 500-509.
8. Dobrogowski J, Krajnik M, Jassem J, Wordliczek J, Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory, Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 2: 55-68
9. Dobrogowski Jan, Przeklasa-Muszyńska Anna, Kocot-Kępska Magdalena. Farmakologiczne leczenie bólu przewlekłego. Przew Lek 2010; 2: 112-120.
10. Krzemieniecki K, Problematyka leczenia bólu nowotworowego w praktyce onkologa klinicznego, Współczesna onkologia 2005, vol. 9, 1 (30-33)
11. Definicja i epidemiologia bólu nowotworowego. Zasady leczenia bólu nowotworowego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Grupy Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej (EAPC) i polskich standardów.
12. Domżał Teofan M., Ból przewlekły – problemy kliniczne i terapeutyczne. Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (1): 1-8
13. Krzakowski M red., Onkologia Kliniczna, BORGIS, Wydawnictwo Medyczne, tom I, Wyd. II rozszerzone, Warszawa 2006
14. Hilgier M, Jarosz J, Leczenie bólu u chorych na nowotwór - standardy i wytyczne, Terapia, nr 11 (186), listopad 2006; 35-41
15. Dobrogowski J, Zajączkowska R, Patofizjologia i klasyfikacja bólu. Via Medica, Polski Przegląd Neurologiczny 2011, tom 7, 1, 20-30.
16. [http://www.farmklin.am.wroc.pl/wp-content/uploads/2013/Materiały\\_IV\\_Analityka\\_2012\\_Bol\\_leki\\_narkot.pdf](http://www.farmklin.am.wroc.pl/wp-content/uploads/2013/Materiały_IV_Analityka_2012_Bol_leki_narkot.pdf) [Data ostatniego dostępu: 13.05.2014]

17. Magdalena Kocot-Kępska, Konstanty Szuldrzyński. Skale oceny bólu:  
<http://www.mp.pl/bol/wytyczne/show.html?id=91404> [Data ostatniego dostępu: 13.05.2014]
18. Kotlińska-Lemieszek Aleksandra, Bączyk Ewa, Deskur-Śmielecka Ewa, Łuczak Jacek. Bóle u pacjenta z chorobą nowotworową - diagnoza kliniczna jako warunek prawidłowego postępowania. *Nowiny Lekarskie* 2011, 80, 1, 16–21
19. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie. Strona internetowa: <http://www.onkologia.org.pl/>
20. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną, *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 57-66.
21. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, et al, Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review, *PAIN*, 153 (2012) 359–365
22. Jarosz J, Hilgier M, Kaczmarek Z, de Właden-Gałuszko K, Leczenie bólów nowotworowych.
23. Magdalena Kocot-Kępska, Jan Dobrogowski. Ocena badań epidemiologicznych dotyczących bólu przewlekłego nienowotworowego prowadzonych w Europie w 2002 roku przez Mundipharma. *Ból*, 2004, Tom 5, Nr 3.
24. Brzeziński K, Obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią. Część II. Zapobieganie, *Współczesna Onkol* 2012; 16 (3): 262–265.
25. Leppert W, Forycka M, Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory, *Gastroenterologia Polska* 2011, 18 (3): 127-131
26. Leppert W, Majkowicz M, Adaptacja Karty Oceny Bólu *Memorial (Memorial Pain Assessment Card)* do warunków polskich: propozycja standardowego narzędzia służącego do oceny bólu i monitorowania leczenia bólu u chorych na nowotwory – doniesienie wstępne, *Medycyna Paliatywna* 2011; 4: 207–213
27. Hilgier M, Leczenie bólu w chorobie nowotworowej, *Przew Lek* 2006; 4: 36-49
28. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badania Bólu w sprawie stosowania opioidowych leków przeciwbólowych w leczeniu przewlekłych bólów o pochodzeniu nienowotworowym. *Ból*, 2002, Tom 3, Nr 3  
<http://www.if-pan.krakow.pl/bol/pdf/2002/03/55-56.pdf> [Data ostatniego dostępu: 13.05.2014r.]
29. Joanna Rudowska. Bóle przebijające u pacjentów z chorobą nowotworową. *Współczesna Onkol* 2012; 16 (6): 502–505.
30. Maciej Hilgier. Stosowanie silnych opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym. *Przew Lek* 2006; 4: 50-56.
31. Jan Dobrogowski (prezes PTBB) Odpowiedź PTBB dotycząca publikacji nt. leczenia przeciwbólowego w Polsce. [http://www.ptbb.pl/attachments/File/PTBB\\_22\\_VIII\\_2013\\_%284%29.pdf](http://www.ptbb.pl/attachments/File/PTBB_22_VIII_2013_%284%29.pdf) [Data ostatniego dostępu: 13 maj 2014 r.].
32. NFZ, Komunikaty DGL (dane za okres: kwiecień 2013 – marzec 2014)  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092;>  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146;>  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043;>  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951;>  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5905;>  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850;>  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5798;>  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5710;>

<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5680>;  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5619>;  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5553>;  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5505>;  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5465>;  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>  
(Data ostatniego dostępu: 31 lipiec 2014 r.).

33. EMA,

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500143769.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143769.pdf)  
(Data ostatniego dostępu: maj 2014 r.).

34. ICSI, [https://www.icsi.org/\\_asset/bw798b/ChronicPain.pdf](https://www.icsi.org/_asset/bw798b/ChronicPain.pdf) (Data ostatniego dostępu: maj 2014 r.).

35. Boström B, Sandh M, Lundberg D, Fridlund B. A comparison of pain and health-related quality of life between two groups of cancer patients with differing average levels of pain, *Journal of Clinical Nursing* 2003; 12: 726–735.

36. Manca A, Eldabe S, Buchser E, Kumar K, Taylor RS. Relationship between Health-Related Quality of Life, Pain, and Functional Disability in Neuropathic Pain Patients with Failed Back Surgery Syndrome, *Value in Health* Vol 13, Number 1, 2010.

[http://www.ptbb.pl/attachments/File/Opinia\\_Targin\\_MKK.pdf](http://www.ptbb.pl/attachments/File/Opinia_Targin_MKK.pdf) [Data ostatniego dostępu: ]

38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.

39. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Oksykodon – opis substancji. [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=4902](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4902) [Data ostatniego dostępu: 13.05.2014r]

40. Charakterystyka produktu leczniczego Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg (60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu). [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 12/08/13 (dla tabl. 5 mg); 19/06/12 (dla tabl. 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg)]

41. Charakterystyka produktu leczniczego OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg (60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu). [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 15/08/11]

42. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Morfina (siarczan morfiny) – opis substancji. [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=3418](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=3418) [Data ostatniego dostępu: 13.05.2014]

43. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. Morfina (chlorowodorek morfiny) – opis substancji. [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=4900](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4900) [Data ostatniego dostępu: 13.05.2014]

44. Charakterystyka produktu leczniczego Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, (20 tabletek o przedłużonym uwalnianiu) [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 11/2011]

45. Charakterystyka produktu leczniczego MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu) [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 02/11/12]

46. Charakterystyka produktu leczniczego Vendal retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu) [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 26/07/11]

47. Paez Borda A, Charnay-Sonnek F, Fonteyne V, Papaioannou E.G. Guidelines on Pain Management & Palliative Care. European Association of Urology 2013.
48. Eysen M, Benahmed N, Desomer A. Supportive treatment for cancer – Part 3: Treatment of pain: most common practices. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 211. D/2013/10.273/84.
49. SEOM 2012 (Virizueta JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol.* 2012 Jul;14(7):499-504.) na podstawie: Analiza weryfikacyjna AOTM (AOTM-OT-4350-27/2013): "Targin (chlorowodorek oksykodonu+ chlorowodorej naloksonu) we wskazaniu ból nowotworowy".
50. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Adult Cancer Pain Version 1.2014.
51. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):e58-68.
52. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012.
53. NICE, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg140> (stan na: sierpień 2014 r.).
54. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. *A national clinical guideline 2008.*
55. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic pain. *A national clinical guideline 2013.*
56. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part 2 – Guidance. *Pain Physician* 2012; 15:S67-S116.
57. American Medical Directors Association (AMDA). Pain management in the long term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2012. 60 p.
58. GAIN. General Palliative care guidelines for the management of pain at the end of life in adult patients. 2011.
59. No authors listed. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. *Anesthesiology* 2010; 112:1–24
60. AHRQ. Colorado Division of Workers' Compensation. Chronic pain disorder medical treatment guidelines. Denver (CO): Colorado Division of Workers' Compensation; 2011 Dec 27. 110 p. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38441>. (stan na: sierpień 2014 r.).
61. BPS, [http://www.britishpainsociety.org/book\\_cancer\\_pain.pdf](http://www.britishpainsociety.org/book_cancer_pain.pdf). (stan na: sierpień 2014 r.).
62. BPS, [http://www.britishpainsociety.org/book\\_opioid\\_main.pdf](http://www.britishpainsociety.org/book_opioid_main.pdf). (stan na: sierpień 2014 r.).
63. VHA, [http://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/cot/COT\\_312\\_Full-er.pdf](http://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/cot/COT_312_Full-er.pdf) (stan na: sierpień 2014 r.).
64. NICE, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg88> (stan na: sierpień 2014 r.).
65. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1416-25.
66. NICE, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg173#close> (stan na: czerwiec 2014 r.).
67. Wordliczek J, Zajączkowska R, Dobrogowski J. Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2011; 7 (1): 39-48.





93. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, et al. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio wit other opioids. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(6): 661-666.
94. Charakterystyki produktu leczniczego Palexia® (50 mg, 75 mg, 100 mg, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu [aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 06/09/2013, materiały dostarczone przez zleceniodawcę analizy]
95. Dobrogowski J; Co czwarty dorosły Polak cierpi z powodu bólu - Pytania do eksperta - Ból; MP; <http://www.mp.pl/bol/ekspert/show.html?id=90691> (dostęp 16.05.2014)
96. Rejestracja tapentadolu zakończona sukcesem, <http://biotechnologia.pl/archiwum/rejestracja-tapentadolu-zakonczona-sukcesem,10629> (dostęp 16.05.2014).
97. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Kraków 2014. praca niepublikowana.
98. Personal Communications. Grunenthal Ltd. 18/10/11.
99. Galvez R, Schafer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Adv Ther* 2013 Mar;30(3):229-59;
100. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Haufel T, Ashworth J, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010 Jun;27(6):381-99. [Erratum: Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain (*Adv Ther.* (2010) 27 (6) (381-399)). *Adv Ther* 2010;27(12):981].
101. Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, Gebuhr P, Falke D, Hoggart B. Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. *Clin Drug Invest* 2013;33(9):607-19.
102. Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Tomasz Dzierżanowski. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory. *Medycyna Paliatywna* 2014; 6(1): 1-6.
103. Breivik H; Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes; *Annals of Oncology* 20: 1420-1433, 2009.
104. Langley PC. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin.* 2011 Feb;27(2):463-80.
105. Reid KJ, Harker J, Bala MM. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 27, No. 2, 2011, 449-462.
106. Baza Demografia GUS, Prognoza ludności na lata 2008-2035; <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (dostęp 27.02.2014).

## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Najczęstsze neurologiczne przyczyny i postacie bólu przewlekłego [12] .....	13
Tabela 2. Rodzaje leków przeciwbólowych: stopień I, II, III drabiny analgetycznej według WHO [6] .....	23
Tabela 3. Leki uzupełniające w leczeniu przeciwbólowym (koanalgetyki) [6] .....	25
Tabela 4. Najczęstsze działania niepożądane leków przeciwbólowych [6] .....	27
Tabela 5. Pozycja tapentadolu w wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia przewlekłego bólu o dużym nasileniu .....	30
Tabela 6 Leki rekomendowane w leczeniu przewlekłego bólu – ból nowotworowy o dużym nasileniu, na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej [6, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 61, 102] .....	31
Tabela 7 Leki rekomendowane w leczeniu przewlekłego bólu – ból nienowotworowy (ogółem) o dużym nasileniu, na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej [55, 56, 57, 58, 59, 62, 63, 102] .....	32
Tabela 8 Leki rekomendowane w leczeniu przewlekłego bólu – ból dolnego odcinka kręgosłupa <sup>1</sup> , ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów <sup>2</sup> , ból neuropatyczny <sup>3</sup> – o dużym nasileniu, na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej cz.2 [64, 65, 66, 67, 68] .....	33
Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Palexia retard® (ChPL Palexia retard® 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg) [4] .....	36
Tabela 10. Równoważne dawki opioidów (dawki ekwianalgetyczne): TAP <sub>ER</sub> oraz MOR <sub>CR</sub> i OXY <sub>CR</sub> [93, 98, 99, 100, 101] .....	40
Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu.....	43
Tabela 12. Decyzje refundacyjne dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w przedmiotowym wskazaniu (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 14.08.2014 r.) .....	44
Tabela 13. Wielkość sprzedaży silnych opioidów (postacie stałe o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu) leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – liczba opakowań w sztukach, dane NFZ za okres maj 2013-kwiecień 2014 r.) [32] .....	49
Tabela 14. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu .....	51
Tabela 15. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem .....	53
Tabela 16. Produkty lecznicze zawierające oksykodon (tabletki o przedłużonym uwalnianiu), refundowane w Polsce w leczeniu bólu [38].....	58
Tabela 17. Produkty lecznicze zawierające morfinę (tabletki/kapsułki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu), refundowane w Polsce w leczeniu bólu [38] .....	63
Tabela 18. Punkty końcowe rekomendowane do oceny bólu (na podstawie danych EMA [33], ICSI [34]).....	67
Tabela 19. Definicja pytania badawczego do analizy klinicznej - schemat PICOS .....	71
Tabela 20. Leki finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu refundowanych leków będących opioidami [38] .....	94

## 12. ZAŁĄCZNIKI

### 12.1. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła

Wyszukiwarki indeksujące strony agencji HTA
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) - inahta.org</i>
Agencje HTA/inne instytucje wydające rekomendacje dotyczące finansowania leków
<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)</i>
<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)</i>
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>
<i>Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T)</i>
<i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)</i>
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>
<i>Canadian Drug Expert Committee (CDEC)</i>
<i>Dansk Sundhedsinstitut</i>
<i>Deutsche Agentur für Health Technology Assessment/ Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA/DIMDI)</i>
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>
<i>Instituto de Salud Carlos III</i>
<i>Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI)</i>
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>
<i>National Institute for Health and Research (NIHR)</i>
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>
<i>Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU)</i>

Wyszukiwanie uzupełniająca: *google.com*

[Redacted content]

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



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content, likely representing a clinical case or analysis.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

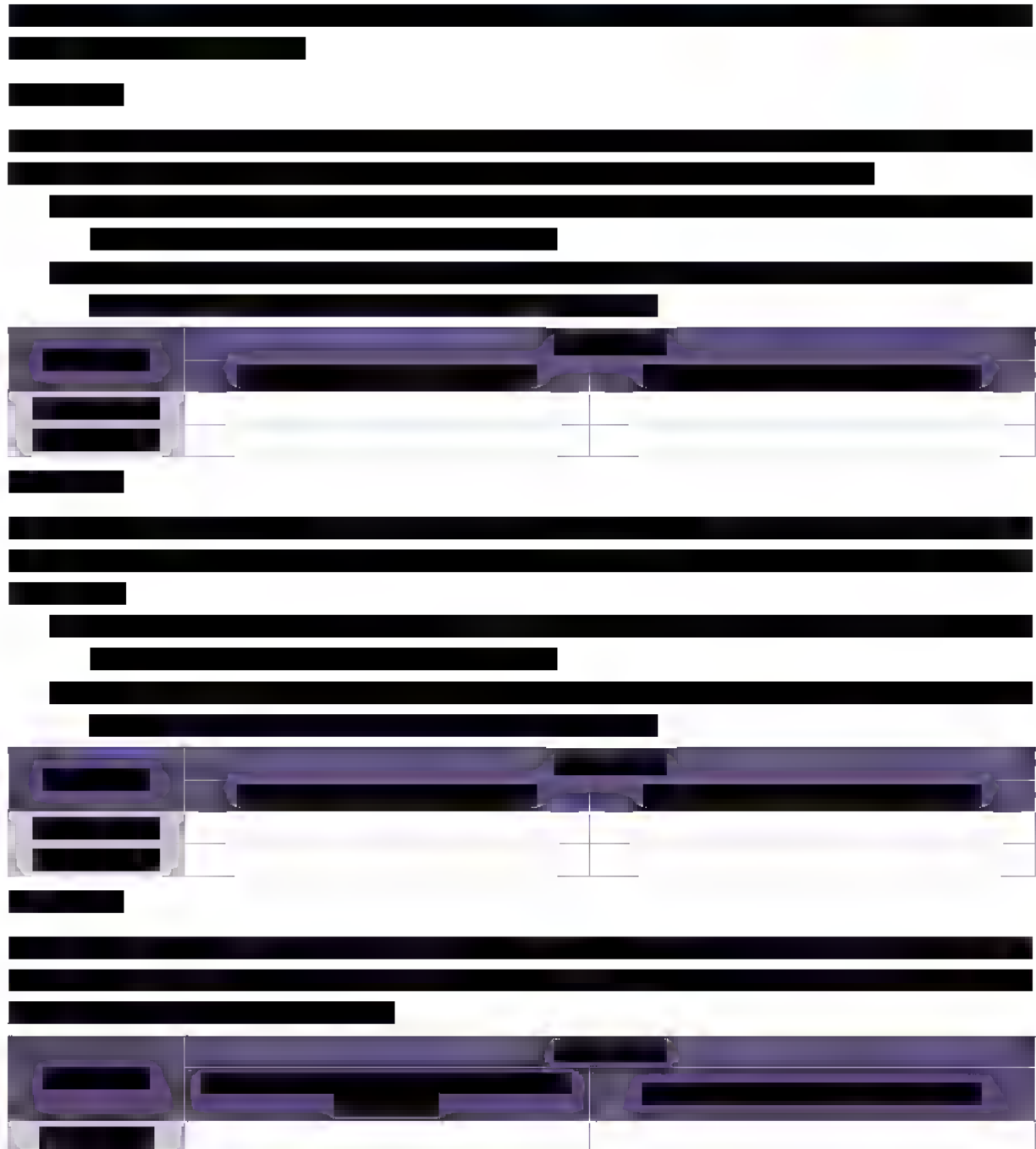
[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]







### 12.3. Oszacowanie populacji (BIA)

#### 12.3.1. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu Palexia retard®

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Palexia retard® stosowanie tapentadolu jest wskazane w leczeniu bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych [4].

Należy mieć na uwadze, iż populacja docelowa niniejszej analizy, tj. osoby dorosłe z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu



opiodowych leków przeciwbólowych jest zgodna z populacją określoną w oparciu o wskazanie rejestracyjne przedmiotowego produktu leczniczego.

Biorąc pod uwagę charakter bólu przewlekłego oraz wnioskowane wskazania refundacyjne populację docelową podzielono na:

- osoby dorosłe z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych oraz
- osoby dorosłe z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

**Dorośli pacjenci z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych**

Według opublikowanych danych [6, 10, 14, 102] w Polsce blisko 200 tys. osób z rozpoznaną chorobą nowotworową wymaga przewlekłego stosowania leków przeciwbólowych. Ocenia się, iż problem leczenia bólu nowotworowego dotyczy 75% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową [6]. W związku z brakiem innych danych dotyczących liczby osób dorosłych z przewlekłym bólem nowotworowym przyjęto, że w latach 2014 – 2016 przyjmie ona stałą wartość (200 tys. osób rocznie).

Zgodnie z opinią eksperta medycznego [redacted]

W europejskim badaniu epidemiologicznym obejmującym 5 084 pacjentów onkologicznych z 12 krajów rozpowszechnienie przewlekłego bólu nowotworowego o nasileniu od umiarkowanego do dużego określono na 56% [103]. Zaznaczono również, że wśród pacjentów stosujących przepisane przez lekarzy analgetyki, leczonych silnymi opioidami jest 41,88% chorych. Z powodu braku dostępności polskich danych dotyczących stosowania silnych opioidowych leków przeciwbólowych wśród pacjentów zmagających się z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, posłużono się odsetkiem (56,85%) pozyskany w wyniku opracowania statystycznego danych z przeprowadzonej wśród ekspertów medycznych ankiety [89].

Sposób i wyniki kalkulacji liczebności populacji osób dorosłych z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych zamieszczono poniżej.

**Tabela 20**  
**Populacja osób dorosłych z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - oszacowanie**

Parametr	Rok		
	2014	2015	2016
Liczba osób dorosłych z nowotworowym bólem przewlekłym [6, 10, 14, 102]	200 000	200 000	200 000
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba osób dorosłych z nowotworowym bólem przewlekłym o dużym nasileniu	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Rok		
	2014	2015	2016
Odsetek pacjentów z nowotworowym bólem przewlekłym stosujących silne opioidy [średnia na podstawie ankiety[89]]			
Liczba dorosłych pacjentów z nowotworowym bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych			

**Dorośli pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych**

W 2011 roku opublikowano wyniki przeprowadzonego na wielką skalę badania ankietowego, którego celem było ocena częstości występowania bólu nienowotworowego w Europie [104]. Analiza obejmowała 53 524 pełnoletnich respondentów z 5 krajów: Wielkiej Brytanii, Francji, Włoch, Niemiec i Hiszpanii. Oceniono, że 20,9% badanych doświadczało przewlekłego bólu w ciągu ostatniego miesiąca. Ból miał nasilenie duże u 22,47%, a umiarkowane u 59,20% chorych. Wśród osób z bólem o dużym nasileniu 88,69% stosowało leczenie przeciwbólowe, z czego ponad 13% przyjmowało silne opioidy (w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi lekami), co stanowiło około 4% populacji pacjentów z bólem. Ponadto, uwzględniając podział pacjentów ze względu na czas trwania leczenia, odsetek pacjentów z bólem o nasileniu dużym leczonych analgetykami III stopnia ponad 3 miesiące wyniósł 19,69%.

W przeglądzie systematycznym [105] zidentyfikowano 12 najbardziej istotnych badań epidemiologicznych dotyczących przewlekłego bólu nienowotworowego w Europie. Występowanie dowolnego bólu przewlekłego oceniono na 17,1%. Za wiarygodną miesięczną chorobowość przewlekłego bólu nienowotworowego o nasileniu od umiarkowanego do dużego uznano wartość 19%.

Należy jednak podkreślić, iż zużycie opioidów w Polsce znacznie odbiega od stopnia wykorzystania silnych opioidów w Europie. Zostało to poruszone na debacie eksperckiej, która odbyła się 27 marca 2014 r. w Ministerstwie Zdrowia [87]. Zgodnie z prezentacją, która została przedstawiona na spotkaniu, wykorzystanie opioidów (morfiny, fentanylu, metadonu i oksykodonu) w Polsce jest na poziomie niższym niż średnia europejska. Z informacji podanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika także, że 80% populacji świata otrzymuje niedostateczne leczenie bólu, a co roku 5,5 miliona nieuleczalnie chorych wciąż cierpi z powodu bólu o nasileniu od średniego do silnego, z którym nie mogą sobie poradzić.

W celu oszacowania wielkości populacji osób dorosłych z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych posłużono się prognozowaną liczebnością populacji osób dorosłych (w wieku  $\geq 18$  lat) w Polsce w latach 2014-2016 zaczerpniętą z opracowania Głównego Urzędu Statystycznego [106] (patrz Tabela 21).



Parametr	Rok		
	2014	2015	2016
Liczba dorosłych pacjentów z nienowotworowym bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych	■	■	■

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej. Uwzględniając podział populacji docelowej, którego kryterium stanowił charakter bólu, skalkulowano odsetki pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym i nienowotworowym.

**Tabela 23**  
**Rozkład populacji docelowej**

Parametr	Rok		
	2014	2015	2016
Liczba dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych	■	■	■
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym*		■	
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym*		■	

\*przyjęto jedną zaokrągloną wartość dla lat 2014-2016

### 12.3.2. Populacja, w której tapentadol o przedłużonym uwalnianiu jest obecnie stosowany

■
■
■
■
■
■

### 12.3.3. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;
- docelowej, wskazanej we wniosku;
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;
- obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana.

**Tabela 24**  
**Zestawienie oszacowań liczebności populacji**

Parametr	Rok 2014 - stan aktualny	Rok 2015	Rok 2016
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	■	■
Populacja docelowa wskazana we wniosku	■	■	■



Parametr	Rok 2014 – stan aktualny	Rok 2015	Rok 2016
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■

\*przedstawiono w postaci liczby rocznych pacjentoterapii

#### 12.4. Aktualny stan finansowania substancji będących opioidami w Polsce

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące leków będących opioidami, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce (na podstawie: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. [38]).

**Tabela 25.**  
**Leki finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu refundowanych leków będących opioidami [38]**

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
<b>Buprenorphinum</b>									
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	5909990351718	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podjęzykowego	27,32	28,69	35,48	35,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,64
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	5909990351718	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podjęzykowego	27,32	28,69	35,48	35,48	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	5909990351817	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podjęzykowego	27,32	28,69	35,48	35,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,64
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	5909990351817	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podjęzykowego	27,32	28,69	35,48	35,48	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Transtec 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5909990966127	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	61,56	64,64	75,28	69,74	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,54
Transtec 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5909990966127	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	61,56	64,64	75,28	69,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,74
Transtec 52,5 µg/h, system transdermalny, 30 mg	5909990966226	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	93,71	98,4	111,5	104,62	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	6,88
Transtec 52,5 µg/h, system transdermalny, 30 mg	5909990966226	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	93,71	98,4	111,5	104,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,08
Transtec 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5909990966325	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	126,44	132,76	147,4	139,49	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	7,91
Transtec 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5909990966325	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	126,44	132,76	147,4	139,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,11
<b>Dihydrocodeinum</b>									
DHC Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	5909990217045	150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina	35,1	36,86	44,89	44,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	30%	13,47

DHC Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	5909990217045	150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina	35,1	36,86	44,89	44,89	44,89	wydania decyzji	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
DHC Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 90 mg	5909990217069	150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina	63,72	66,91	76,94	76,94	67,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	30%	29,8
DHC Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 90 mg	5909990217069	150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina	63,72	66,91	76,94	76,94	67,34	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	bezpłatny	9,6
<b>Fentanylum</b>											
Durogesic, system transdermalny, 12,5 µg/h	5909990053605	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	21,6	22,68	27,47	27,47	18,68	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	ryczałt	11,99
Durogesic, system transdermalny, 25 µg/h	5909990765416	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	36,54	38,37	45,8	45,8	37,36	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	ryczałt	11,64
Durogesic, system transdermalny, 50 µg/h	5909990765515	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	73,07	76,72	87,8	87,8	74,73	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	ryczałt	16,27
Durogesic, system transdermalny, 75 µg/h	5909990765614	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	102,03	107,13	120,56	120,56	112,09	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	ryczałt	11,67
Durogesic, system transdermalny, 100 µg/h	5909990765713	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	126,37	132,69	147,77	147,77	147,77	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzaligia	ryczałt	ryczałt	3,2

Effentora, tabl. podpolczkowe, 100 µg	5909990643004	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podpolczkowego	102,6	107,73	121,62	121,62	121,62	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	12,61
Effentora, tabl. podpolczkowe, 200 µg	5909990643028	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podpolczkowego	102,6	107,73	121,62	121,62	121,62	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	12,61
Effentora, tabl. podpolczkowe, 200 µg	5909990643035	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podpolczkowego	718,2	754,11	785,46	785,46	785,46	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,2
Effentora, tabl. podpolczkowe, 400 µg	5909990643042	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podpolczkowego	102,6	107,73	121,62	121,62	121,62	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do	ryczałt	12,61



Effentora, tabl. podpoliczkowe, 400 µg	5909990643059	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podpoliczkowego	718,2	754,11	785,46	785,46	785,46	stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt 3,2
Effentora, tabl. podpoliczkowe, 600 µg	5909990643066	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podpoliczkowego	102,6	107,73	121,62	112,21	112,21	stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt 12,61
Effentora, tabl. podpoliczkowe, 600 µg	5909990643073	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podpoliczkowego	718,2	754,11	785,46	785,46	785,46	stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt 3,2
Effentora, tabl. podpoliczkowe, 800 µg	5909990643080	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podpoliczkowego	102,6	107,73	121,62	112,21	112,21	stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej	ryczałt 12,61

Effentora, tabl. podpolczkowe, 800 µg	59099900643097	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podpolczkowego	718,2	754,11	785,46	785,46	terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,2
Fenta MX 100, system transdermalny, 100 µg/h	5909990054695	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	135	141,75	156,83	149,45	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	10,58
Fenta MX 25, system transdermalny, 25 µg/h	5909990054589	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	34,56	36,29	43,72	37,36	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	9,56
Fenta MX 50, system transdermalny, 50 µg/h	5909990054626	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	70,2	73,71	84,79	74,73	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	13,26
Fenta MX 75, system transdermalny, 75 µg/h	5909990054664	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	97,2	102,06	115,49	112,09	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	6,6

Fentanyl Actavis 100 µg/h, system transdermalny, 100 µg/h	590999900000098	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	118,28	124,19	139,27	139,27	139,27	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	3,2
Fentanyl Actavis 25 µg/h, system transdermalny, 25 µg/h	590999900000036	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	34,56	36,29	43,72	37,36	37,36	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	9,56
Fentanyl Actavis 50 µg/h, system transdermalny, 50 µg/h	590999900000050	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	63,34	66,51	77,59	74,73	74,73	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	6,06
Fentanyl Actavis 75 µg/h, system transdermalny, 75 µg/h	590999900000081	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	92,88	97,52	110,95	110,95	110,95	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	3,2
Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 0,05 mg/dawkę	59099990699643	152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania donosowego	203,04	213,19	230,93	230,66	230,66	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,47
Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 0,1 mg/dawkę	59099990699735	152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania donosowego	410,4	430,92	453,91	453,91	453,91	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do	ryczałt	3,2

Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 0,2 mg/dawkę	5909990699889	152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania donosowego	822,96	864,11	897,59	897,59	ryczałt	3,2	stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków
Matrifen 100, system transdermalny, 100 µg/h	5909990043330	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	125,28	131,54	146,62	146,62	ryczałt	3,2	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia
Matrifen 12, system transdermalny, 12 µg/h	5909990043163	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	17,28	18,14	22,93	18,68	ryczałt	7,45	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia
Matrifen 25, system transdermalny, 25 µg/h	5909990043279	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	34,56	36,29	43,72	37,36	ryczałt	9,56	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia
Matrifen 50, system transdermalny, 50 µg/h	5909990043385	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	62,64	65,77	76,85	74,73	ryczałt	5,32	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia
Matrifen 75, system transdermalny, 75 µg/h	5909990043224	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	93,96	98,66	112,09	112,09	ryczałt	3,2	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia





Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	5909990724918	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	12,64	13,27	17,77	17,77	17,77	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	5909990724918	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	12,64	13,27	17,77	17,77	17,77	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	3,2
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	5909990725014	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	23,33	24,5	31,51	31,51	31,51	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	5909990725014	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	23,33	24,5	31,51	31,51	31,51	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	3,2
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990725113	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	47,63	50,01	59,51	59,51	59,51	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990725113	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	47,63	50,01	59,51	59,51	59,51	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	3,2
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990404919	149.2, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	10,8	11,34	13,71	13,71	8,23	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,48
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990404919	149.2, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	10,8	11,34	13,71	13,71	8,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,68
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	5909990405015	149.2, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	11,88	12,47	16,46	16,46	16,46	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	5909990405015	149.2, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	11,88	12,47	16,46	16,46	16,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	5909990476237	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	25,92	27,22	31,72	31,72	17,85	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	13,87
MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	5909990476237	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	25,92	27,22	31,72	31,72	17,85	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	17,07

MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	5909990476336	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	47,52	49,9	58,9	53,56	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,34
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	5909990476336	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	47,52	49,9	58,9	53,56	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	8,54
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	5909990476435	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	103,14	108,3	121,3	107,12	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	14,18
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	5909990476435	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	103,14	108,3	121,3	107,12	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	18,02
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	5909990476534	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	162,65	170,78	186,78	178,53	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	8,25
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	5909990476534	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	162,65	170,78	186,78	178,53	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	14,65
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	5909990476633	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	325,3	341,57	361,57	357,06	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	4,51
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	5909990476633	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	325,3	341,57	361,57	357,06	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	17,31
Sevredol, tabl. powł., 20 mg	5909990336425	149.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o niemodyfikowanym uwalnianiu	63,4	66,57	77,73	77,73	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Sevredol, tabl. powł., 20 mg	5909990336425	149.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o niemodyfikowanym uwalnianiu	63,4	66,57	77,73	77,73	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	3,2
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990743827	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	16,2	17,01	19,76	8,93	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	10,83
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990743827	149.1, Opiołdowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	16,2	17,01	19,76	8,93	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy	ryczałt	14,03

Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	5909990743926	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	17,82	18,71	24,59	24,59	24,59	typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	0	0
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	5909990743926	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	17,82	18,71	24,59	24,59	24,59	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	3,2	3,2
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	5909990744022	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	30,24	31,75	40,75	40,75	40,75	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	0	0
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	5909990744022	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	30,24	31,75	40,75	40,75	40,75	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	3,2	3,2
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990744121	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	54	56,7	68,7	68,7	68,7	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	0	0
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990744121	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	54	56,7	68,7	68,7	68,7	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	3,2	3,2
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990744220	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	90,72	95,26	111,26	111,26	111,26	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	0	0
Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990744220	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	90,72	95,26	111,26	111,26	111,26	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	6,4	6,4
<b>Oxycodonum</b>										
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990643905	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	44,47	46,69	53,74	53,74	33,94	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	23	23
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990643905	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	44,47	46,69	53,74	53,74	33,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dźień	23	23



OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990643943	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	74,4	78,12	88,68	67,88	ryczałt	24	wydanie decyzji
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990643943	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	74,4	78,12	88,68	67,88	ryczałt	24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990644001	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	136,09	142,89	157,45	135,75	ryczałt	24,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990644001	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	136,09	142,89	157,45	135,75	ryczałt	24,9	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieleobojawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalna
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990644025	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	261,82	274,91	293,47	271,5	ryczałt	25,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990644025	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	261,82	274,91	293,47	271,5	ryczałt	25,38	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieleobojawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalna
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990644049	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	505,96	531,26	555,88	543	ryczałt	19,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990644049	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	505,96	531,26	555,88	543	ryczałt	19,71	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieleobojawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalna
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	28,86	30,3	37,35	33,94	ryczałt	6,61	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieleobojawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalna

Oxycodol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	28,86	30,3	37,35	33,94	współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	6,61
Oxycodol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	57,72	60,61	71,17	67,88	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieleobojawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	6,49
Oxycodol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	57,72	60,61	71,17	67,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,49
Oxycodol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	115,42	121,19	135,75	135,75	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieleobojawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	3,2
Oxycodol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	115,42	121,19	135,75	135,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Oxycodol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	230,85	242,39	260,96	260,96	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieleobojawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	3,41
Oxycodol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	230,85	242,39	260,96	260,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
Oxycodol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	461,7	484,79	509,41	509,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
Oxycodol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	461,7	484,79	509,41	509,41	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieleobojawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia	ryczałt	6,83

Analiza problemu decyzyjnego dla tapentadolu (Palaxia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opiołdowych leków przeciwbólowych

**Tramadolium**

Adamon SR 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	59099909361137	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	31,83	33,42	39,74	35,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,01
Adamon SR 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	59099909361137	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	31,83	33,42	39,74	35,33	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	4,41
Adamon SR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990936236	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	47,34	49,71	57,94	53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	20,84
Adamon SR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990936236	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	47,34	49,71	57,94	53	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	4,94
Adamon SR 200, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990936335	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	61,79	64,88	74,48	70,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	25,01
Adamon SR 200, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990936335	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	61,79	64,88	74,48	70,67	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,81
Adamon SR 50, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	5909990936038	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,06	16,86	20,91	17,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,54
Adamon SR 50, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	5909990936038	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,06	16,86	20,91	17,67	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,24
Noax Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	5909990570812	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	52,65	55,28	64,38	63,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	19,86
Noax Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	5909990570812	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	52,65	55,28	64,38	63,6	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,78
Noax Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990571086	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,55	18,43	22,98	21,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,14
Noax Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990571086	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,55	18,43	22,98	21,2	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,78

Noax Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990571338	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,1	36,86	43,95	42,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,27
Noax Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990571338	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,1	36,86	43,95	42,4	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,55
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990634354	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,4	5,67	7,7	7,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,75
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990634354	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,4	5,67	7,7	7,07	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,63
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990634378	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,65	17,48	22,05	21,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,21
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990634378	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,65	17,48	22,05	21,2	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,85
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990634392	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	27,76	29,15	35,47	35,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,74
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990634392	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	27,76	29,15	35,47	35,33	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,14
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990634231	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,91	9,36	12,15	10,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,73
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990634231	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,91	9,36	12,15	10,6	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,55
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990634255	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	26,5	27,83	33,77	31,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	11,51
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990634255	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	26,5	27,83	33,77	31,8	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,97
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990634279	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	44	46,2	54,43	53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	17,33



	farmaceutyczne									wydania decyzji		
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990634279	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	44	46,2	54,43	53	1,43	53	54,43	Nowotwory złośliwe	53	1,43
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990634293	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,99	11,54	15,09	14,13	5,2	14,13	15,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	14,13	5,2
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990634293	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,99	11,54	15,09	14,13	0,96	14,13	15,09	Nowotwory złośliwe	14,13	0,96
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990634316	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	32,99	34,64	41,73	41,73	12,52	41,73	41,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	41,73	12,52
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990634316	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	32,99	34,64	41,73	41,73	0	41,73	41,73	Nowotwory złośliwe	41,73	0
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990634330	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	54,48	57,2	66,8	66,8	20,04	66,8	66,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	66,8	20,04
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990634330	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	54,48	57,2	66,8	66,8	0	66,8	66,8	Nowotwory złośliwe	66,8	0
Poltram, kaps., 50 mg	5909990968718	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,8	7,14	9,17	7,07	4,22	7,07	9,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	7,07	4,22
Poltram, kaps., 50 mg	5909990968718	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,8	7,14	9,17	7,07	2,1	7,07	9,17	Nowotwory złośliwe	7,07	2,1
Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	5909990969012	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,37	8,79	11,34	8,01	5,73	8,01	11,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	8,01	5,73
Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	5909990969012	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,37	8,79	11,34	8,01	3,33	8,01	11,34	Nowotwory złośliwe	8,01	3,33
Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	5909990969029	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	65,28	68,54	79,62	76,85	25,83	76,85	79,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	76,85	25,83

Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	5909990969029	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	65,28	68,54	79,62	76,85	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,77
Poltram 100, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990968916	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	6,08	6,38	8,79	8,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,66
Poltram 100, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990968916	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	6,08	6,38	8,79	8,76	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,03
Poltram 50, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990968817	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	4,17	4,38	5,65	4,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,58
Poltram 50, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990968817	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	4,17	4,38	5,65	4,38	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,27
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990967612	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,95	6,25	8,28	7,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,33
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990967612	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,95	6,25	8,28	7,07	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,21
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990967629	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,68	18,56	23,13	21,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,29
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990967629	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,68	18,56	23,13	21,2	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,93
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990967636	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	32,94	34,59	40,91	35,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	16,18
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990967636	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	32,94	34,59	40,91	35,33	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,58
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990967711	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,83	10,32	13,11	10,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,69
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990967711	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,83	10,32	13,11	10,6	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,51

Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990967728	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	28,07	29,47	35,41	31,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,15
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990967728	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	28,07	29,47	35,41	31,8	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,61
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990967735	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	51,84	54,43	62,66	53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	25,56
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990967735	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	51,84	54,43	62,66	53	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	9,66
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990967810	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,47	13,09	16,63	14,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,74
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990967810	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,47	13,09	16,63	14,13	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,5
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990967827	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35	36,75	43,84	42,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,16
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990967827	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35	36,75	43,84	42,4	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,44
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990967834	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	59,94	62,94	72,54	70,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,07
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990967834	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	59,94	62,94	72,54	70,67	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,87
Tramadol SYNTEZA, kaps. twarde, 50 mg	5909990294619	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,78	8,17	10,19	7,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,24
Tramadol SYNTEZA, kaps. twarde, 50 mg	5909990294619	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,78	8,17	10,19	7,07	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,12
Tramadol SYNTEZA, krople doustne, 100 mg/ml	5909990294718	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	10,11	10,62	13,17	8,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,56

		farmaceutyczne							wydatki decyzji		
Tramadol SYNTEZA, krople doustne, 100 mg/ml	5909990294718	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	10,11	10,62	13,17	8,01	5,16	5,16	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,16
Tramal, kaps. twarde, 50 mg	5909990253616	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,94	6,24	8,27	7,07	3,32	3,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,32
Tramal, kaps. twarde, 50 mg	5909990253616	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,94	6,24	8,27	7,07	1,2	1,2	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,2
Tramal, czopki, 100 mg	5909990253715	153.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doodbytniczego	5,16	5,42	7,55	7,55	2,27	2,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,27
Tramal, czopki, 100 mg	5909990253715	153.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doodbytniczego	5,16	5,42	7,55	7,55	0	0	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990253814	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	4,17	4,38	5,65	4,38	2,58	2,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,58
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990253814	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	4,17	4,38	5,65	4,38	1,27	1,27	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,27
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990253821	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	6,05	6,35	8,76	8,76	2,63	2,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,63
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990253821	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	6,05	6,35	8,76	8,76	0	0	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	5909990253913	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	7,56	7,94	10,49	8,01	4,88	4,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,88
Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	5909990253913	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	7,56	7,94	10,49	8,01	2,48	2,48	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,48
Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	5909990253920	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	62,64	65,77	76,85	76,85	23,06	23,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,06
Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	5909990253920	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	62,64	65,77	76,85	76,85	0	0	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0



	farmaceutyczne																	
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990786213	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,56	5,84	7,87	7,07	30%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	2,92									
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990786213	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,56	5,84	7,87	7,07	bezpłatny	Nowotwory złośliwe	0,8									
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990786220	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,69	17,52	22,08	21,2	30%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	7,24									
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990786220	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,69	17,52	22,08	21,2	bezpłatny	Nowotwory złośliwe	0,88									
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990786237	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	27,54	28,92	35,24	35,24	30%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	10,57									
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990786237	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	27,54	28,92	35,24	35,24	bezpłatny	Nowotwory złośliwe	0									
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990786312	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,32	8,74	11,53	10,6	30%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	4,11									
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990786312	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,32	8,74	11,53	10,6	bezpłatny	Nowotwory złośliwe	0,93									
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990786329	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,76	24,95	30,89	30,89	30%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	9,27									
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990786329	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	23,76	24,95	30,89	30,89	bezpłatny	Nowotwory złośliwe	0									
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990786336	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	42,12	44,23	52,46	52,46	30%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	15,74									
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	5909990786336	153.3, Opiołdowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	42,12	44,23	52,46	52,46	bezpłatny	Nowotwory złośliwe	0									

Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990786411	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,08	11,63	15,17	14,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,28
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990786411	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,08	11,63	15,17	14,13	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,04
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990786428	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	33,25	34,91	42	42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	12,6
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990786428	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	33,25	34,91	42	42	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990786435	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	55,43	58,2	67,8	67,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	20,34
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990786435	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	55,43	58,2	67,8	67,8	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	5909990780303	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	2,78	2,92	3,94	3,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,47
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	5909990780303	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	2,78	2,92	3,94	3,53	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,41
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	5909990780334	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,29	8,7	11,49	10,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,07
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	5909990780334	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,29	8,7	11,49	10,6	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,89
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	5909990780341	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	13,86	14,55	18,6	17,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,23
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	5909990780341	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	13,86	14,55	18,6	17,67	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,93
Tramundin, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990947416	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,55	20,53	25,09	21,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,25

Analiza problemu decyzyjnego dla tapentadolu (Palaxia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opianywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

	farmaceutyczne					wydania decyzji	
Tramundin, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990947416	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,55	20,53	25,09	21,2	Nowotwory złośliwe bezpłatny 3,89