



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Fentanyl w postaci do stosowania donosowego
we wskazaniu:**

**ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową,
które w ramach leczenia przewlekłego bólu
nowotworowego poddawane są opioidowej terapii
podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane
przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwanie
działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność
tych leków**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.17.2023
(Aneks do opracowania nr: OT.4320.26.2020)

Data ukończenia: 9 maj 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	7
3.4. Podsumowanie	7
4. Źródła.....	9
5. Załączniki.....	10
5.1. Wykaz leków zawierających fentanyl finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania nr OT.4320.26.2020 z dnia 16 września 2020 r. Na podstawie ww. opracowania z 2020 r. wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 239/2020 z dnia 21 września 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej fentanyl w postaci donosowej we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków.

Dotychczas fentanyl był oceniany jeden raz i otrzymał pozytywną opinię Rady.

Szczegóły dotyczące poprzedniej opinii wydanej przez Radę Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinia RP
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 239/2020 z dnia 21 września 2020 r.*</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną fentanylum w postaci do stosowania donosowego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Ból przebijający u chorych na nowotwory jest definiowany jako przejściowy wzrost natężenia bólu, obserwowany u chorych ze skutecznie leczonym bólem podstawowym, najczęściej przy zastosowaniu analgetyków opioidowych. Ten specyficzny rodzaj bólu cechuje zazwyczaj: znaczne nasilenie (powyżej 5 w skali NRS), krótki czas epizodu (najczęściej ok. 45-60 minut) i szybki (od kilkudziesięciu sekund do kilkudziesięciu minut) najczęściej do 10 minut, wzrost nasilenia bólu.</p> <p>Leczenie bólu przebijającego powinno być wpisane w szerszy, kompleksowy plan postępowania z chorymi na nowotwory, który uwzględnia stan kliniczny i preferencje pacjentów.</p> <p>Zgodnie z treścią zlecenia, ocenianą interwencją są produkty lecznicze zawierające substancję czynną fentanyl w postaci donosowej, we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków. Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, oddziałującym z receptorem opioidowym μ jako jego agonista, wykazujący niskie powinowactwo do receptorów opioidowych δ-i κ. Podstawowym działaniem terapeutycznym jest zniesienie czucia bólu. Wtórnymi działaniami farmakologicznymi są depresja oddechowa, bradykardia, hipotermia, zaparcia, zwężenie źrenic, uzależnienie fizyczne i euforia.</p> <p>W ramach przeprowadzonego przeglądu, odnaleziono przegląd systematyczny biblioteki Cochrane autorstwa Wiffen 2017, dotyczący oceny skuteczności działania przeciwbólowego i występowania działań niepożądanych opioidów, stosowanych w leczeniu bólu związanego z procesem nowotworowym u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 17 lat, w każdych możliwych opcjach terapeutycznych. Jednak w przeglądzie systematycznym Wiffen 2017 nie znaleziono żadnych publikacji z badań pierwotnych, spełniających zakładane kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano również protokołów z trwających badań klinicznych. W związku z powyższym autorzy nie oceniali skuteczności ani niekorzystnych skutków opioidów w leczeniu bólu, związanego z rakiem u dzieci i młodzieży.</p> <p>Odnaleziono także publikację, będącą opisem badania retrospektywnego Coombes 2017, w którym oceniano skuteczność fentanylu o szybkim czasie reakcji wraz ze stosowaną podstawową terapią przeciwbólową, opartą o doustne preparaty morfiny, w leczeniu bólu przebijającego związanego z chorobą nowotworową u dzieci.</p> <p>Podstawowym ograniczeniem badania Coombes 2017 był jego typ; była to retrospektywna analiza przypadków z jednego ośrodka oraz wielkość próby. Forma fentanylu w postaci aerozolu donosowego stosowana była przez jedną pacjentkę w wieku 6 lat.</p> <p>Odnaleziono również pracę przeglądową Triarico 2019, która nie została włączona do głównej części analizy, ze względu na fakt, że nie zamieszczono w publikacji danych dotyczących metodologii. Podstawowym celem przeglądu była analiza aspektów klinicznych, dotyczących opioidów donosowych stosowanych u dzieci z bólem przebijającym, towarzyszącym chorobom nowotworowym, wraz z opisem czynników anatomicznych, fizjologicznych związanych z lekiem oraz wyrobami medycznymi. Autorzy pracy wskazują, że donosowa forma podania fentanylu jest zatwierdzona do leczenia przebijającego bólu nowotworowego u dorosłych, gdyż profil farmakokinetyczny podania donosowego wydaje się podobny jak po podaniu dożylnym. Biodostępność fentanylu po podaniu donosowym szacuje się na około 70-80%. Ponadto, autorzy powołują się na przegląd systematyczny Cochrane z 2014 r., dotyczący donosowego podania fentanylu poprzez atomizer, w którym</p>

Nr i data wydania	Opinia RP
	<p>wykazano, że może być skutecznym środkiem przeciwbólowym w leczeniu pacjentów z ostrym, umiarkowanym i silnym bólem, z minimalnym narażeniem dla dzieci. W badaniu wykazano, że fentanyl w postaci donosowej zapewnia porównywalną kontrolę bólu przebijającego u dzieci z chorobami nowotworowymi.</p> <p>Autorzy badania Coombes raportują działania niepożądane jako wyniki zbiorcze dla całej grupy pacjentów przyjmujących wszystkie formy fentanylu o szybkim początku działania (doustna, przezskórna, donosowa). Wśród działań niepożądanych najczęściej były raportowane senność [2 przypadki (8%)] i nudności [2 przypadki (8%)]; odnotowano również po jednym przypadku wymiotów, suchości ust, zaburzeń odczuwania smaku. Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych ani incydentów związanych ze stosowaniem fentanylu o szybkim początku działania.</p> <p>Odnaleziono 6 rekomendacji, dotyczących postępowania w ostrym lub przebijającym bólu u dzieci z zastosowaniem substancji czynnej fentanylu: polskie PTBB z 2017 r. oraz wytyczne Ministerstwa Zdrowia z 2019 r., brytyjskie NICE 2016 oraz APPM 2020, francuskie HAS 2000, jak również amerykańskie CDC 2016. Część wytycznych nie odnosi się bezpośrednio do fentanylu (leki opioidowe), jako możliwości terapeutycznej lub nie zaleca zastosowania tej substancji czynnej we wnioskowanej populacji.</p> <p>Zastosowanie fentanylu u dzieci, jeżeli jest opisywane, to ma miejsce w wyjątkowych sytuacjach klinicznych lub w dawkach stosowanych do uśmierzania bólu urazowego. Wytyczne wskazują na istotny proces miareczkowania, jako rekomendowanego sposobu określania skutecznej dawki wywołującej efekt przeciwbólowy. W populacji pediatrycznej dawki określa się w odniesieniu do masy ciała, uznając za wartość referencyjną 1-2 µg/kg m.c. (APPM 2020), z możliwością zwiększenia dawki w kolejnych epizodach bólu przebijającego.</p> <p>W rekomendacjach podkreślony jest fakt ograniczonych dowodów oraz możliwości potencjalnego negatywnego wpływu na dzieci i młodzież w postaci kształtowania się uzależnienia od substancji psychoaktywnych.</p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla fentanylu w ocenianych wskazaniach.</p> <p>Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. we wnioskowanym wskazaniu jakim jest leczenie bólu przebijającego u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków obecnie nie ma refundowanych żadnych substancji czynnych.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet, odstąpiono od oszacowania kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego, związanego z finansowaniem wnioskowanej technologii, z uwagi na brak danych dotyczących dawkowania oraz spodziewanej częstości podania fentanylu u dzieci.</p>

* https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_38_310_21092020_o_239_fentanylum_off-label.pdf [data dostępu: 26.04.2023 r.]

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26.04.2023 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2020 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Badania Bólu, PTBB <https://ptbb.pl/>
- Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, PTMP <http://www.medycynapaliatywna.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne, PTO <https://pto.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK <https://ptok.pl/>
- World Health Organization, WHO <https://www.who.int/publications/i>
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE <https://www.nice.org.uk/guidance>
- The Association of Paediatric Palliative Medicine, APPM <https://appm.org.uk/>
- European Society for Medical Oncology, ESMO <https://www.esmo.org/>
- European Association of Palliative Care, EAPC <https://eapcnet.eu/>
- European Oncology Nursing Society, EONS, <https://cancernurse.eu/>
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN <https://www.nccn.org/>
- American Society of Clinical Oncology, ASCO <https://www.asco.org/>
- Centers for Disease Control and Prevention, CDC <https://www.cdc.gov/>
- GIN <https://g-i-n.net/international-guidelines-library>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- cancer pain/breakthrough pain/ból przebijający;
- guideline/management/consensus/recommendation/wytyczne/zalecenia/rekomendacje.

Nie odnaleziono bardziej aktualnych tj. opublikowanych po wrześniu 2020 r. rekomendacji klinicznych dla analizowanego wskazania, niż zalecenia przedstawione w raporcie z 2020 roku. Odnaleziono natomiast międzynarodowe wytyczne WHO z 2018 r., nie przedstawione w raporcie OT.4320.26.2020, odnoszące się do farmakologicznego i radioterapeutycznego postępowanie w bólu nowotworowym u dorosłych i młodzieży. Zgodnie z zaleceniami WHO 2018 ból przebijający należy leczyć lekiem ratunkowym, którym powinien być opioid, taki jak morfina, w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Zgodnie z drabiną analgetyczną WHO morfina jest analgetykiem opioidowym III stopnia (opiod „silny”). Fentanyl należy do opioidów silnych, który podawany przezśluzówkowo (donosowo, podpoliczkowo, podjęzykowo) stanowi produkt o szybkim początku działania przeciwbólowego.¹

W 2020 roku przedstawiono 6 rekomendacji dotyczących postępowania w ostrym lub przebijającym bólu z zastosowaniem substancji czynnej fentanyl: polskie PTBB z 2017 r. oraz wytyczne Ministerstwa Zdrowia z 2019 r., brytyjskie NICE 2016 oraz APPM 2020, francuskie HAS 2000, jak również amerykańskie CDC 2016. Wytyczne APPM 2020 oraz NICE 2016 zalecają opioidy przezśluzówkowe w przypadku bólu w opiece paliatywnej u dzieci. Polskie wytyczne PTBB 2017 nie odnosiły się do populacji pediatrycznej, jednak wskazywały na zastosowanie fentanylu w preparatach przezśluzówkowych w leczeniu bólów przebijających. Należy przy tym zaznaczyć, że polskie wytyczne PTOK 2018¹ również zalecają fentanyl podawany przezśluzówkowo w leczeniu bólu przebijającego u chorych na nowotwory z bólem. W zaleceniach MZ 2019 wskazano na możliwość zastosowania fentanylu dożylnie lub doustnie w leczeniu bólu u dzieci o etiologii zarówno urazowej jak i nieurazowej, natomiast w wytycznych HAS 2000 w leczeniu silnego bólu u dzieci zalecono podanie fentanylu dożylnie. Z kolei, zalecenia CDC 2016 dotyczące przepisywania opioidów na receptę w leczeniu bólu przewlekłego nie rekomendują stosowania opioidowych leków przeciwbólowych u dzieci i młodzieży. W rekomendacjach podkreślony jest fakt ograniczonych dowodów oraz możliwości potencjalnego negatywnego wpływu na dzieci i młodzież w postaci kształtowania się uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

¹ Źródło: Wordliczek, J. (2018). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem. *Varia Medica*, 2(3), 262-275. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_17_Postepowanie_w_bolach_nowotworowych_20190214.pdf [data dostępu: 4.05.2023 r.]

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających fentanyl w leczeniu bólu przebijającego u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków. Wyszukiwanie przeprowadzono w 04.05.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 09.09.2020 r. tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4320.26.2020.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci z przebijającym bólem związanym z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków.

Interwencja: fentanyl w postaci donosowej.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fentanylu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

3.4. Podsumowanie

W ramach aktualizacji opracowania nr OT.4320.26.2020 nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fentanylu w postaci donosowej w bólu przebijającym u dzieci z chorobą nowotworową.

Wyniki badań przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji nie pozwoliły wyciągnąć silnych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fentanylu w postaci donosowej we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z przeglądem systematycznym Wiffen 2017, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa opioidów w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową u dzieci i młodzieży nie znaleziono żadnych publikacji spełniających zakładane kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano również protokołów z trwających badań klinicznych. Natomiast w pracy przeglądowej Triarico 2019, wskazano, że u pacjentów pediatrycznych fentanyl podawany donosowo zapewnia równoważną kontrolę bólu w porównaniu z dożylną i doustną morfiną lub ketaminą przy korzystniejszym profilu działań niepożądanych, jednak powołano się na przegląd systematyczny, w którym populacja nie odpowiadała ocenianej i odnosiła się do pacjentów z ostrym bólem. W zakresie bezpieczeństwa, zgodnie z wynikami retrospektywnego badania Commbes 2017 podczas stosowania fentanylu o szybkim czasie reakcji zgłoszono bardzo niewiele działań niepożądanych, z których najczęstszymi były

nudności (8%) i senność (8%). Należy zaznaczyć, że spośród 26 dzieci, tylko jedno stosowało fentanyl w postaci donosowej.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2018 Wordliczek, J. (2018). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem. *Varia Medica*, 2(3), 262-275. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_17_Postepowanie_w_bolach_nowotworowych_20190214.pdf [data dostępu: 4.05.2023 r.]
- WHO 2018 World Health Organization. (2018). WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390> [data dostępu: 4.05.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Instanyl Charakterystyka Produktu Leczniczego Instanyl (data ostatniej aktualizacji przez URPL 05.03.2015 r.) <https://leki.urpl.gov.pl/files/Instanyl.pdf> [data dostępu: 26.04.2023 r.]
- ChPL PecFent Charakterystyka Produktu Leczniczego PecFent (data ostatniej aktualizacji przez EMA 03.08.2018 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pecfent-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 26.04.2023 r.]
- Raport OT.4320.26.2020 Fentanyl w postaci do stosowania donosowego we wskazaniu: ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.26.2020_Off_label_fentanyl_v.1.pdf [data dostępu: 26.04.2023 r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających fentanyl finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.04.2023 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
152.2 Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania donosowego								
Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	1 but.po 2,9 ml (20 daw.)	05909990699735	355,16	372,92	394,56	394,56	ryczałt	3,20
Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 200 µg/dawkę	1 but.po 5 ml (40 daw.)	05909990699889	716,27	752,08	782,87	782,87	ryczałt	3,20
Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 50 µg/dawkę	1 but.po 1,8 ml (10 daw.)	05909990699643	174,60	183,33	200,40	200,40	ryczałt	3,20
PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	1,55 ml (1 butelka)	05909990955503	139,32	146,29	162,10	162,10	ryczałt	3,20
PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	4 but. po 1,55 ml	05909990955527	561,60	589,68	616,81	616,81	ryczałt	3,20
PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 400 µg/dawkę	1,55 ml (1 butelka)	05909990955541	139,32	146,29	162,10	162,10	ryczałt	3,20
PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 400 µg/dawkę	4 but. po 1,55 ml	05909990955558	561,60	589,68	616,81	616,81	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 04.05.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	fentanyl[MeSH Terms]	17 590
#2	fentanyl[Title/Abstract]	21 455
#3	phentanyl[Title/Abstract]	118
#4	instanyl[Title/Abstract]	11
#5	pecfent[Title/Abstract]	8
#6	"fentanyl citrate"[Title/Abstract]	433
#7	"fentanyl"[MeSH Terms] OR "fentanyl"[Title/Abstract] OR "phentanyl"[Title/Abstract] OR "instanyl"[Title/Abstract] OR "pecfent"[Title/Abstract] OR "fentanyl citrate"[Title/Abstract]	27 945
#8	cancer[MeSH Terms]	3 822 863
#9	cancer*[Title/Abstract]	2 228 895
#10	neoplasm*[Title/Abstract]	309 900
#11	tumor[Title/Abstract]	1 400 091
#12	"neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer*" [Title/Abstract] OR "neoplasm*" [Title/Abstract] OR "tumor" [Title/Abstract]	4 763 619
#13	pain*[Title/Abstract]	844 972

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	associated[Title/Abstract] OR related[Title/Abstract]	6 877 242
#15	("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "pain"[Title/Abstract]	131 036
#16	((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "associated"[Title/Abstract] OR "related"[Title/Abstract]) AND "pain"[Title/Abstract])	148 618
#17	((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "pain"[Title/Abstract] OR ((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "associated"[Title/Abstract] OR "related"[Title/Abstract])) AND "pain"[Title/Abstract])	238 496
#18	"cancer pain"[MeSH Terms]	2 270
#19	((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "pain"[Title/Abstract] OR ((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "associated"[Title/Abstract] OR "related"[Title/Abstract])) AND "pain"[Title/Abstract] OR "cancer pain"[MeSH Terms])	238 654
#20	((("fentanyl"[MeSH Terms] OR "fentanyl"[Title/Abstract] OR "phentanyl"[Title/Abstract] OR "instanyl"[Title/Abstract] OR "pecfent"[Title/Abstract] OR "fentanyl citrate"[Title/Abstract]) AND ((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "pain"[Title/Abstract] OR ((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "associated"[Title/Abstract] OR "related"[Title/Abstract])) AND "pain"[Title/Abstract])) OR "cancer pain"[MeSH Terms])	4 471
#21	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*	6 432 547
#22	((("fentanyl"[MeSH Terms] OR "fentanyl"[Title/Abstract] OR "phentanyl"[Title/Abstract] OR "instanyl"[Title/Abstract] OR "pecfent"[Title/Abstract] OR "fentanyl citrate"[Title/Abstract]) AND ((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "pain"[Title/Abstract] OR ((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "associated"[Title/Abstract] OR "related"[Title/Abstract])) AND "pain"[Title/Abstract])) OR "cancer pain"[MeSH Terms]) AND ("infan*[All Fields] OR "newborn*[All Fields] OR "new born*[All Fields] OR "perinat*[All Fields] OR "neonat*[All Fields] OR "infant, newborn"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "baby"[All Fields] OR "infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "baby*[All Fields] OR ("baby s"[All Fields] OR "babys"[All Fields] OR "infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "babies"[All Fields] OR "toddler*[All Fields] OR "minority groups"[MeSH Terms] OR "minority"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "minority groups"[All Fields] OR "minorities"[All Fields] OR "minority"[All Fields] OR "minority s"[All Fields] OR "minors"[MeSH Terms] OR "minors"[All Fields] OR "minor"[All Fields] OR "minors*"[All Fields] OR ("men"[MeSH Terms] OR "men"[All Fields] OR "boy"[All Fields] OR "boyfriend"[All Fields] OR "boyfriend s"[All Fields] OR "men"[All Fields] OR "boys"[All Fields]) OR "boyfriend"[All Fields] OR "boyfriend s"[All Fields] OR "boyfriends"[All Fields] OR "boyhood"[All Fields] OR "girl*[All Fields] OR "kid"[All Fields] OR "kids"[All Fields] OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR "child*[All Fields] OR "children*[All Fields] OR "schoolchild*[All Fields] OR "schoolchild"[All Fields] OR "school child"[Title/Abstract] OR "school child*[Title/Abstract] OR "adolescen*[All Fields] OR "juvenil*[All Fields] OR "youth*[All Fields] OR "teen*[All Fields] OR "under age*[All Fields] OR "pubescen*[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*[All Fields] OR "paediatric*[All Fields] OR "peadiatric*[All Fields] OR "school"[Title/Abstract] OR "school*[Title/Abstract] OR "prematu*[All Fields] OR "preterm*[All Fields])	773
#23	((("fentanyl"[MeSH Terms] OR "fentanyl"[Title/Abstract] OR "phentanyl"[Title/Abstract] OR "instanyl"[Title/Abstract] OR "pecfent"[Title/Abstract] OR "fentanyl citrate"[Title/Abstract]) AND ((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "pain"[Title/Abstract] OR ((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract]) AND "associated"[Title/Abstract] OR "related"[Title/Abstract])) AND "pain"[Title/Abstract])) OR "cancer pain"[MeSH Terms]) AND ("infan*[All Fields] OR "newborn*[All Fields] OR "new born*[All Fields] OR "perinat*[All Fields] OR "neonat*[All Fields] OR "infant, newborn"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "baby"[All Fields] OR "infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "baby*[All Fields] OR ("baby s"[All Fields] OR "babys"[All Fields] OR "infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR	144

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	"babies"[All Fields] OR "toddler*"[All Fields] OR ("minority groups"[MeSH Terms] OR ("minority"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "minority groups"[All Fields] OR "minorities"[All Fields] OR "minority"[All Fields] OR "minority s"[All Fields] OR "minors"[MeSH Terms] OR "minors"[All Fields] OR "minor"[All Fields] OR "minors*"[All Fields] OR ("men"[MeSH Terms] OR "men"[All Fields] OR "boy"[All Fields] OR ("men"[MeSH Terms] OR "men"[All Fields] OR "boys"[All Fields]) OR ("boyfriend"[All Fields] OR "boyfriend s"[All Fields] OR "boyfriends"[All Fields]) OR "boyhood"[All Fields] OR "girl*"[All Fields] OR "kid"[All Fields] OR "kids"[All Fields] OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR "child*"[All Fields] OR "children*"[All Fields] OR "schoolchild*"[All Fields] OR "schoolchild"[All Fields] OR "school child"[Title/Abstract] OR "school child*"[Title/Abstract] OR "adolescen*"[All Fields] OR "juvenil*"[All Fields] OR "youth*"[All Fields] OR "teen*"[All Fields] OR "under age*"[All Fields] OR "pubescen*"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*"[All Fields] OR "paediatric*"[All Fields] OR "peadiatric*"[All Fields] OR "school"[Title/Abstract] OR "school*"[Title/Abstract] OR "prematur*"[All Fields] OR "preterm*"[All Fields]) AND 2020/09/09:2023/05/30[Date - Publication]	

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: data ostatniego wyszukiwania: 04.05.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp fentanyl/ or exp fentanyl citrate/	70721
#2	fentanyl.ab,kw,ti.	30166
#3	instanyl.ab,kw,ti.	27
#4	pecfent.ab,kw,ti.	30
#5	1 or 2 or 3 or 4	74146
#6	"cancer*".ab,kw,ti.	3043712
#7	exp malignant neoplasm/	3621053
#8	"oncologic*".ab,kw,ti.	102008
#9	6 or 7 or 8	4761829
#10	pain.ab,kw,ti.	1094039
#11	exp pain/	1564941
#12	10 or 11	1855735
#13	9 and 12	283893
#14	exp cancer pain/	22777
#15	13 or 14	287438
#16	related.ab,kw,ti.	3887102
#17	associated.ab,kw,ti.	6043813
#18	16 or 17	8770937
#19	9 and 12 and 18	99512
#20	15 or 19	287438
#21	5 and 20	6573
#22	limit 21 to children	659
#23	exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child or child* or child*3 or children* or girl? or infant* or juvenil* or juvenile* or kid? or minors or minors* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school or school child* or school* or schoolchild* or schoolchild* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf,hw.	5558944
#24	21 and 23	659
#25	22 or 24	659
#26	limit 25 to yr="2020 -Current"	120

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 04.05.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	fentanyl (Word variations have been searched)	17302
#2	MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees	6179
#3	(fentanyl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17068
#4	#1 or #2 or #3	18692
#5	instanyl (Word variations have been searched)	10
#6	pecfent (Word variations have been searched)	10
#7	#4 or #5 or #6	18693
#8	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	110900
#9	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	73178
#10	#8 and #9	3463
#11	MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees	458
#12	(pain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	229188
#13	(cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	196205
#14	(oncologic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29695
#15	#8 or #13 or #14	237503
#16	#9 or #12	238855
#17	#15 and #16	22743
#18	(cancer pain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19151
#19	#11 or #17 or #18	22743
#20	#7 and #19	1060
#21	Infant OR infan* OR newborn OR newborn* OR new-born* OR baby OR baby* OR babies OR neonat* OR perinat* OR postnat* OR child OR child* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child OR school child* OR kid OR kids OR toddler* OR adolescent OR adoles* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR minors* OR underag* OR under ag* OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puberty OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepuberty* OR pediatrics OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR schools OR nursery school* OR preschool* OR pre school* OR primary school* OR secondary school* OR elementary school* OR elementary school OR high school* OR highschool* OR school age OR schoolage OR school age* OR schoolage* OR infancy OR schools, nursery OR infant, newborn	519739
#22	#20 and #21	306
#23	#20 and #21 with Cochrane Library publication date Between Sep 2020 and Feb 2023	60