



Instytut  
Arcana



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



Instytut  
Arcana

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

Raport wykonano na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

Kraków 2014

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>3</b>
<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA</b> .....	<b>6</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>7</b>
<b>3. STRESZCZENIE</b> .....	<b>10</b>
<b>4. METODYKA</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej</b> .....	<b>25</b>
<b>4.2. Pytanie kliniczne</b> .....	<b>27</b>
<b>4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu</b> .....	<b>27</b>
<b>4.4. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych</b> .....	<b>30</b>
<b>4.5. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych</b> .....	<b>32</b>
<b>4.6. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych</b> .....	<b>33</b>
<b>4.7. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych</b> .....	<b>35</b>
<b>4.8. Ocena jakości danych</b> .....	<b>35</b>
<b>4.9. Analiza ilościowa</b> .....	<b>37</b>
<b>4.10. Metaanaliza statystyczna</b> .....	<b>38</b>
<b>5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE</b> .....	<b>42</b>
<b>6. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO OPUBLIKOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH</b> .....	<b>60</b>
<b>7. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NOWOTWOROWYM (4 TYG.)</b> .....	<b>62</b>
<b>7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji</b> .....	<b>62</b>
<b>7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b> .....	<b>66</b>
<b>7.3. Charakterystyka interwencji</b> .....	<b>68</b>
<b>7.4. Skuteczność kliniczna</b> .....	<b>70</b>
<b>7.5. Bezpieczeństwo</b> .....	<b>78</b>
<b>8. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS MOR<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NOWOTWOROWYM (6 TYG.)</b> .....	<b>86</b>
<b>8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji</b> .....	<b>86</b>
<b>8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b> .....	<b>91</b>
<b>8.3. Charakterystyka interwencji</b> .....	<b>94</b>
<b>8.4. Skuteczność kliniczna</b> .....	<b>95</b>
<b>8.5. Bezpieczeństwo</b> .....	<b>106</b>
<b>9. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NIENOWOTWOROWYM - SCHYLKOWA CHOROBA STAWÓW (4 TYG.)</b> .....	<b>116</b>
<b>9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji</b> .....	<b>116</b>
<b>9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b> .....	<b>119</b>

9.3. Charakterystyka interwencji .....	121
9.4. Skuteczność kliniczna.....	123
9.5. Bezpieczeństwo .....	124
<b>10. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NIENOWOTWOROWYM - LBP LUB OA (15 TYG.)</b>	<b>129</b>
10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	129
10.2. Heterogeniczność metodologiczna .....	133
10.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	135
10.2. Charakterystyka interwencji .....	138
10.3. Heterogeniczność kliniczna.....	139
10.4. Skuteczność kliniczna .....	140
10.5. Bezpieczeństwo .....	165
<b>11. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NIENOWOTWOROWYM - LBP LUB OA (52 TYG.)</b>	<b>222</b>
11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	222
11.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	224
11.3. Charakterystyka interwencji .....	227
11.4. Skuteczność kliniczna .....	228
11.5. Bezpieczeństwo .....	233
<b>12. POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ .....</b>	<b>244</b>
12.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	244
12.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	244
12.2. Charakterystyka interwencji .....	247
12.3. Wyniki leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu .....	249
12.4. Wnioski.....	254
<b>13. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....</b>	<b>255</b>
13.1. Cel .....	255
13.2. Zakres analizy bezpieczeństwa .....	255
13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Palexia retard®.....	256
13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL.....	260
█ █ .....	260
13.6. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	262
13.7. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	263
13.8. Badanie <i>extension</i> (NCT00487435): TAP <sub>ER</sub> .....	269
13.9. <i>Schwartz 2011</i> : TAP <sub>ER</sub> vs PL.....	274
13.10. Opracowania wtórne (ang. <i>pooled analysis</i> ): TAP <sub>ER</sub> vs PL.....	287
13.11. Badania niższej wiarygodności .....	297
<b>14. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....</b>	<b>319</b>
<b>15. WNIOSKI.....</b>	<b>328</b>

15.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT	328
15.2.	Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej .....	332
15.3.	Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa.....	333
16.	OGRANICZENIA .....	335
16.1.	Ograniczenia wyników .....	336
17.	DYSKUSJA .....	340
17.1.	Wyszukiwanie.....	340
17.2.	Wybór komparatora .....	341
17.3.	Subpopulacje .....	342
17.4.	Wiarygodność zewnętrzna .....	343
17.5.	Wiarygodność wewnętrzna .....	346
17.6.	Dyskusja z przeglądamí .....	347
18.	ZAŁĄCZNIKI .....	348
18.1.	Wynik wyszukiwania .....	348
18.2.	Opis kwerend.....	348
18.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	353
18.4.	Ocena wiarygodności badań wg Jadad.....	354
18.5.	Wyniki analizy wrażliwości (dane opublikowane): TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym – <i>Afilalo 2010, Buynak 2010</i> (15 tyg.).....	359
18.6.	Formularze ekstrakcji danych .....	421
18.7.	Skale.....	427
	.....	440
19.	PIŚMIENNICTWO .....	449
19.1.	Metodyka .....	449
19.2.	Opublikowane przeglądy systematyczne .....	449
19.3.	Badania włączone do analizy głównej.....	450
19.4.	Skuteczność praktyczna.....	452
19.5.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa .....	452
19.6.	Ograniczenia i dyskusja .....	455
19.7.	Badania wyłączone z analizy głównej .....	456
20.	SPIS TABEL .....	465
21.	SPIS WYKRESÓW .....	475
22.	SPIS RYSUNKÓW .....	480

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Zgodnie z procedurami firmy Instytut Arcana Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

**Raport powstał przy współpracy z następującymi ekspertami medycznymi:**

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Plk S. Dąbka 8/510  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>µg</b>	Mikrogram
<b>AG</b>	Analiza główna
<b>AMDA</b>	<i>American Medical Directors Association</i>
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ALP</b>	Fosfataza zasadowa
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>b.d.</b>	Brak danych
<b>BFD</b>	Częstość wypróżnień na podstawie dzienniczków funkcjonowania jelit (ang. <i>Bowel Function Diary</i> )
<b>BM</b>	Częstość wypróżnień (ang. <i>bowel movements</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>BOCF</b>	Metoda ekstrapolacji wyjściowej obserwacji (ang. <i>baseline observation carried forward</i> )
<b>BPI</b>	Krótki Inwentarz Bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory</i> )
<b>CCDS</b>	<i>Company Core Data Sheet</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>CSBM</b>	<i>Complete spontaneous bowel movements (BM+SBM)</i>
<b>CSR</b>	<i>Clinical Study Report</i>
<b>CTRD</b>	<i>Clinical Trial Results Database</i>
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CL<sub>R</sub></b>	Klirens nerkowy
<b>COWS</b>	Kwestionariusz klinicznej oceny objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>d</b>	Doba
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DB</b>	Podwójnie zaślepiona (ang. <i>double-blind</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>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i> )
<b>EED</b>	<i>Economic Evaluation Database</i>
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>etc.</b>	I tak dalej (łac. <i>et cetera</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia
<b>FAS</b>	<i>The full analysis set</i>
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GRADE</b>	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>
<b>h</b>	Godzina (ang. <i>hour</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IA</b>	Instytut Arcana
<b>IBD</b>	Data pierwszej rejestracji leku (ang. <i>International Birth Date</i> )
<b>IGA</b>	Poprawa leczenia na podstawie badacza (ang. <i>Investigator Global Assessments</i> ).
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>IS</b>	Istotne statystycznie
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )

<b>IVRS</b>	System odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice response system</i> )
<b>L</b>	Litr
<b>LBP</b>	Ból dolnego odcinka kręgosłupa (ang. <i>low back pain</i> )
<b>LOCF</b>	<i>Last Observation Carried Forward</i>
<b>LSM</b>	Metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square means</i> )
<b>LSMD</b>	<i>Least squares mean difference</i>
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MedDRA</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>min.</b>	Minuta
<b>mg</b>	Miligram
<b>mg/d.</b>	Miligramów na dobę
<b>mmHg</b>	Milimetr słupa rtęci
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MOR<sub>TR</sub></b>	Morfina o natychmiastowym uwalnianiu
<b>mL</b>	Millilitr ( $10^{-3}$ L)
<b>Ms</b>	Milisekunda ( $10^{-3}$ s)
<b>msc.</b>	Miesiące
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>n</b>	Liczba przypadków
<b>NA</b>	Nie analizowane (ang. <i>not analyzed</i> )
<b>NCCHTA</b>	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
<b>n.d.</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NNH</b>	<i>Number needed to harm</i>
<b>NNT</b>	<i>Number needed to treat</i>
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowy lek przeciwzapalny
<b>np.</b>	Na przykład
<b>NS</b>	Nieistotne statystycznie
<b>NSAIDs</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NRS</b>	Ocena natężenia bólu za pomocą skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i> )
<b>PICO(S)</b>	Populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (typ badania)
<b>p</b>	Znamienność statystyczna (ang. <i>p-value</i> )
<b>PAC-SYM</b>	Kwestionariusz oceny ciężkości zaparć (ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i> )
<b>pkt.</b>	Punkt
<b>PL</b>	Placebo
<b>PGA</b>	Poprawa leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. <i>Patient Global Assessments</i> )
<b>PGIC</b>	Kwestionariusz ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i> = skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta)
<b>POB</b>	Poszerzona ocena bezpieczeństwa
<b>PP</b>	<i>Per protocol</i>
<b>PSUR</b>	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>pts.</b>	Pacjenci (ang. <i>patients</i> )
<b>r.</b>	Rok
<b>RB</b>	Korzyści względne (ang. <i>relative benefit</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RCT</b>	Badania kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trials</i> )
<b>RSI</b>	<i>Reference Safety Information</i>
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>OA</b>	Choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. <i>osteoarthritis</i> )
<b>OCA</b>	Metoda ekstrapolacji analizy obserwacji poszczególnych przypadków (ang. <i>observed-case analysis</i> )
<b>OL</b>	Niezasłепiona faza badania (ang. <i>open-label</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>OXY<sub>CR</sub></b>	Oksykodon o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu
<b>OXY<sub>TR</sub></b>	Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu
<b>OXY/NAL</b>	Oksykodon w połączeniu z naloksonem



<b>QUOROM</b>	Quality of Reporting of Meta-Analyses
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>SF-36</b>	Short Form 36 (kwestionariusz oceny jakości życia)
<b>SAF</b>	The safety set
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SBM</b>	Spontaniczne wypróżnienia (ang. <i>spontaneous bowel movements</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SOC</b>	System Organ Class
<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 (produkt leczniczy Palexia retard®)
<b>TAP<sub>TR</sub></b>	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu
<b>TDD</b>	Całkowita dzienna dawka (ang. <i>total daily dose</i> )
<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>ULN</b>	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
<b>URPL</b>	Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych
<b>µg</b>	Mikrogram (10 <sup>-6</sup> gram)
<b>wg</b>	Według
<b>ww.</b>	Wyżej wymieniony
<b>vs</b>	Versus
<b>wGKS</b>	Wziewne glikokortykosteroidy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Weighted mean difference
<b>WOCF</b>	Metoda ekstrapolacji najgorszego wyniku obserwacji (ang. <i>worst observation carried forward</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. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

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

Biorąc pod uwagę charakter bólu oraz wnioskowane wskazania refundacyjne wyniki przeglądu zostały

osobno przedstawione dla populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz przewlekłym bólem nienowotworowym.

Analiza efektywności klinicznej została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) stanowiącą załącznik do niniejszego przeglądu i przedstawioną w osobnym dokumencie.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

#### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Cochrane Collaboration* (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz spełniając wszystkie wymogi formalno-prawne dla analiz załączanych do wniosków o refundację leku nieposiadającego refundowanego odpowiednika.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Palexia retard®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przeprowadzono również badanie ankietowe dotyczące leczenia bólu wśród czołowych polskich ekspertów w tej dziedzinie. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania TAP<sub>ER</sub> w innych krajach europejskich oraz leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie ww. informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań klinicznych do analizy efektywności klinicznej.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań z randomizacją (analiza główna), bezpośrednio porównujących stosowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z technologią alternatywną w postaci oksykodonu oraz morfiny o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>, MOR<sub>CR</sub>) pod

względem skuteczności (w redukcji natężenia bólu, odpowiedzi na leczenie, jakości życia) oraz bezpieczeństwa (wszystkie raportowane zdarzenia/działania niepożądane, w tym szczególnie istotne zdarzenia żołądkowo-jelitowe: zaparcia, nudności, wymioty).

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 24 lipca 2014 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronie *clinicaltrials.gov* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/ zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz danych pochodzących z okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR). Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączano również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej (badania RCT z grupą kontrolną placebo, badania typu *extension*, badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa, pierwotne badania obserwacyjne czy postmarketingowe).

## Problem decyzyjny

**Populacja:** populację docelową analizy zdefiniowano zgodnie z rejestracją produktu leczniczego Palexia retard® i odpowiednio do wskazań we wnioskach o refundację, jako dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym (osobno dla bólu nowotworowego oraz bólu nienowotworowego) o dużym nasileniu<sup>1</sup>, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

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. Zgodnie z opinią eksperta medycznego dr Magdaleny Kocot-Kępskiej średnio u 75% osób doświadczających przewlekłego bólu nowotworowego, nasilenie bólu jest duże. 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%, a wśród pacjentów stosujących przepisane przez lekarzy analgetyki, leczonych silnymi opioidami jest 41,88% chorych. Na podstawie przeprowadzonego w 2011 roku badania ankietowego w Europie (53524 respondentów z 5 krajów) oceniono, że 20,9% badanych doświadczało przewlekłego bólu nienowotworowego 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. Ból przewlekły oraz jego leczenie stanowi poważny problem zdrowotny w Polsce. Dane z Ministerstwa Zdrowia (na podstawie debaty z dn. 27.03.2014 r.) mówią, że jeden na pięciu dorosłych Europejczyków cierpi z powodu chronicznego bólu; 35% doświadcza bólu każdego dnia; 16% mówi, że bywają dni, kiedy ból powoduje, że chcieliby umrzeć; dla 26% ból miał wpływ na ich kariery zawodowe; 28% cierpiących twierdzi, że ich zdaniem lekarze nie wiedzieli jak kontrolować ból; a

tylko 2% zostało skierowanych do specjalistów zajmujących się zarządzaniem bólem. Najbardziej znamiennym jest, że 40% osób 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, czy kwestie ekonomiczne.

**Interwencja i wytyczne praktyki klinicznej względem interwencji:** ocenianą interwencję stanowi leczenie przeciwbólowe opioidem (produkt leczniczy Palexia retard®) tj. tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) stosowanym doustnie, dwa razy na dobę, co około 12 godzin.

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że stosowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu jest zalecane u pacjentów z przewlekłym bólem (nowotworowym lub nienowotworowym) przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2014), *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM 2012), *American Medical Directors Association* (AMDA 2012), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2013) oraz *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ 2011).

**Technologie opcjonalne (komparatory):** jako komparatory do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano: oksykodon o przedłużonym uwalnianiu oraz morfinę o przedłużonym uwalnianiu (w zakresie pacjentów onkologicznych). Leki te zostały wskazane przez ekspertów klinicznych, należą do aktualnej praktyki, są zarejestrowane do stosowania w leczeniu bólu, są stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce, należą do tej samej grupy silnych opioidów, do której należy oceniany produkt leczniczy. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, leki najczęściej stosowane w Polsce). Należy również podkreślić, iż wybrane powyżej komparatory mogą zostać zastąpione (na podstawie opinii ankietowanych

<sup>1</sup> 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.

ekspertów medycznych) przez nową interwencję - tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®).

**Badania i punkty końcowe:** zgodnie z wytycznymi AOTM przyjęto, że analiza efektywności klinicznej będzie oparta na badaniach z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (pierwotne, badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją, opublikowane oraz nieopublikowane pod warunkiem uzyskania dostępu do pełnego raportu CSR). Wybrane

punkty końcowe obejmują zarówno ocenę natężenia bólu, wielowymiarową ocenę bólu (BPI, WOMAC), odpowiedź na leczenie, ogólną ocenę korzyści z leczenia (PGIC, PGA, IGA), zastosowania terapii ratunkowej, przerwania badania/leczenia, ocenę objawów odstawienia opioidów, jak i wyniki szczególnie istotne dla pacjenta (jakość życia, jakość snu) oraz wszystkie raportowane zdarzenia/działania niepożądane (w tym zdarzenia żołądkowo-jelitowe: zaparcia, nudności, wymioty) oraz zgony.

## Wyniki: ból nowotworowy

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane badania RCT (*Imanaka 2013, Kress 2014*), w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) odpowiednio z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu oraz z morfiną o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu:

- dużym (rasa azjatycka) – badanie *Imanaka 2013*;
- umiarkowanym do dużego – badanie *Kress 2014*.

Dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> przeprowadzono analizę wyników w 4-tygodniowym okresie obserwacji (*Imanaka 2013*), natomiast dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (*Kress 2014*) okres leczenia i obserwacji dla którego możliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych wynosił 2 tygodnie (faza miareczkowania). Z uwagi na brak porównania randomizowanego w fazie leczenia podtrzymującego próby *Kress 2014* wyniki dla tej fazy przedstawiono jedynie w formie opisowej.

Wszystkie analizowane próby kliniczne są wieloośrodkowymi, randomizowanymi, poprawnie

### Wyniki dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> – *Imanaka 2013*

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie RCT (*Imanaka 2013*) spełniające kryteria włączenia do analizy.

W badaniu *Imanaka 2013* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 25-200 mg dwa razy dziennie (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>) w dawce 5-40 mg dwa razy dziennie w populacji dorosłych pacjentów

zaprojektowanymi próbami klinicznymi (*podtyp II A*) przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych, które otrzymały po 5 pkt. w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), cechującymi się wysoką wiarygodnością wewnętrzną.

Łącznie analizą (dotyczącą przewlekłego bólu nowotworowego) objęto 836 pacjentów (*safety set*), z czego do porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> włączono odpowiednio 168 vs 172 chorych, natomiast do porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> włączono 338 vs 158 pacjentów.

W badaniach *Imanaka 2013* oraz *Kress 2014*, testowano hipotezę *non-inferiority* umożliwiającą wykazanie co najmniej porównywalnej skuteczności TAP<sub>ER</sub> względem odpowiednio OXY<sub>CR</sub> w zakresie oceny natężenia bólu w skali NRS i względem MOR<sub>CR</sub> w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie w fazie titracji.

Długość okresu leczenia (od 2 tyg. do 4 tyg.) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają średnie odniesienie do populacji generalnej.

rasy azjatyckiej z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym<sup>2</sup> nasileniu, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Istotnym jest, iż zgodnie z opinią

<sup>2</sup> Do badania włączano pacjentów z NRS  $\geq 4$  pkt., ale rzeczywista populacja chorych na podstawie charakterystyki wyjściowej wskazuje, że średnie wyjściowe natężenie bólu wynosi powyżej 5,5 pkt. Zgodnie z polskimi wytycznymi oraz z wynikiem badania ankietowego NRS powyżej 5 (6) pkt. wskazuje na ból o dużym nasileniu.

ankietowanych przez IA ekspertów medycznych nie ma zróżnicowania etnicznego pomiędzy rasą azjatycką, a rasą kaukaską w zakresie analizowanych punktów końcowych (a tym samym uzyskanych wyników).

Badanie *Imanaka 2013* jest wieloośrodkowym, badaniem klinicznym przeprowadzonym z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, typu *non-inferiority*, w którym okres obserwacji wynosi 4 tyg.

Należy podkreślić fakt, że zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu *superiority*, *non-inferiority* i *equivalence* można stwierdzić, że *Imanaka 2013* umożliwia wiarygodne wnioskowanie zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze TAP<sub>ER</sub> nad OXY<sub>CR</sub>.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była ocena natężenia bólu według numerycznej skali NRS (średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowych) wykazano, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest interwencją lekową o co najmniej porównywalnej skuteczności względem interwencji alternatywnej tj. oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu dla analizowanego, 4-tyg. okresu obserwacji (wynik statystycznie nieistotny, nieprzekraczający wartości *margin* <1 pkt.). Powyższa hipoteza została spełniona zarówno w populacji *per protocol*, jak i *full analysis set*, bez względu na zastosowaną metodę dotyczącą uzupełnienia brakujących danych (LOCF, BOCF, WOCF, OCA).

Ponad 63% pacjentów otrzymujących 4-tyg. leczenie ocenianą interwencją (TAP<sub>ER</sub>) uzyskało co najmniej 30% ulgę w dolegliwościach bólowych, natomiast aż u połowy leczonych pacjentów stwierdzono znaczącą ulgę (≥50%) w bólu.

W przypadku ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (PGIC), ponad połowie pacjentów zarówno z grupy TAP<sub>ER</sub>, jak i OXY<sub>CR</sub> udało się uzyskać bardzo dużą lub znaczną poprawę (uzyskanie wyniku 1 lub 2 w skali PGIC), świadcząca o wysokiej skuteczności obu porównywanych terapii.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) w ocenie takich punktów końcowych jak:

odpowiedź na leczenie (≥30% lub ≥50% poprawa), PGIC oraz zastosowanie terapii ratunkowej (leczenie doraźne morfiną o natychmiastowym uwalnianiu).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania leczenia doraźnego (obecność bólu przebijającego) w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu był wysoki (ponad 74%) oraz zbliżony w obu grupach. Ma to związek z wysokim zaawansowaniem choroby nowotworowej w analizowanej populacji pacjentów (ponad 92% pacjentów w okresie wyjściowym miało stwierdzone przerzuty).

Oceniana interwencja wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa względem OXY<sub>CR</sub> w zakresie, (niezwykle istotnych z punktu widzenia pacjentów otrzymujących opioidowe leki przeciwbólowe) żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wynosi 0,6 (95% CI: 0,38; 0,95) i jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 58), co oznacza, że lecząc 9 pacjentów TAP<sub>ER</sub> zamiast OXY<sub>CR</sub> przez okres 4 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Omawiane zaburzenia żołądkowo-jelitowe mają klinicznie istotny wpływ na analizowaną populację pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym, którzy są leczeni silnymi opioidami.

Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym był lekiem dobrze tolerowanym, o niższym odsetku zdarzeń niepożądanych, zarówno tych ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, nudności, wymioty), ośrodkowego układu nerwowego (senność), jak i układu krążenia (anemia) w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących punktów końcowych: zgony, przerwanie leczenia, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane (AEs), zdarzenia niepożądane ogółem, pozostałe zdarzenia niepożądane. W analizowanym 4-tyg. okresie obserwacji nie odnotowano

nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych z zastosowanym leczeniem (tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu) w zakresie: parametrów laboratoryjnych, życiowych, jak również w zakresie jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG.

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie tapentadolem o przedłużonym

uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu jest terapią o porównywalnej skuteczności oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych względem interwencji alternatywnej polegającej na leczeniu oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu.

## Wyniki dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> – Kress 2014

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie RCT (Kress 2014) spełniające kryteria włączenia do analizy.

W badaniu Kress 2014 bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 100-200 mg dwa razy dziennie (TAP<sub>ER</sub>) z morfiną o przedłużonym uwalnianiu w dawce 40 – 100 mg dwa razy na dobę w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Badanie Kress 2014 jest wielośrodkowym, badaniem klinicznym z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, typu *non-inferiority*, które obejmowało: 2-tygodniową fazę miareczkowania (*titration period*) oraz 4-tygodniową fazę leczenia podtrzymującego (*maintenance period*). Po 2 tyg. titracji pacjenci, którzy podczas ostatnich 3 dni tej fazy, spełnili kryteria stabilizacji (średnie natężenie bólu NRS <5 pkt. oraz średnia dawka MOR<sub>IR</sub> ≤20 mg/dzień), zostali poddani powtórnej randomizacji oraz włączeni do 4-tyg. fazy leczenia podtrzymującego. Analizę statystyczną zastosowano więc jedynie dla 2-tygodniowej fazy miareczkowania. Z uwagi na brak porównania randomizowanego w fazie leczenia podtrzymującego (powtórna randomizacja z wyselekcjonowanej pod kątem odpowiedzi na leczenie populacji pacjentów, która w okresie wyjściowym fazy leczenia podtrzymującego charakteryzowała się już kontrolowanym bólem nowotworowym (średnie natężenia bólu w obu analizowanych grupach wynosiło 2,8 < NRS ≤ 3,2)) w ocenie wszystkich punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania TAP<sub>ER</sub>

vs MOR<sub>CR</sub> w okresie 4-tygodniowym fazy *maintenance* zastosowano jedynie statystykę opisową.

Należy podkreślić fakt, że zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu *superiority*, *non-inferiority* i *equivalence* można stwierdzić, że próba Kress 2014 umożliwia wiarygodne wnioskowanie zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze TAP<sub>ER</sub> nad MOR<sub>CR</sub>.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była odpowiedź na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego nie przeprowadzono analizy statystycznej z uwagi na brak porównania randomizowanego. Dla odpowiedzi na leczenie w fazie titracji, (zdefiniowanej jako odsetki pacjentów, którzy ukończyli 14 dni fazy titracji, u których średnie natężenie bólu podczas 3 ostatnich dni titracji <5 pkt. oraz średnie TDD terapii ratunkowej ≤20 mg/d podczas 3 ostatnich dni tej fazy) wykazano, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest interwencją lekową o co najmniej porównywalnej skuteczności względem interwencji alternatywnej tj. morfiny o przedłużonym uwalnianiu dla analizowanego, 2-tyg. okresu obserwacji (wynik statystycznie nieistotny, nieprzekraczający wartości *margin* 20% RD). Powyższa hipoteza została spełniona zarówno w populacji *per protocol*, jak i *full analysis set*.

W obu grupach terapeutycznych odnotowano zmniejszenie natężenia bólu w NRS względem wartości wyjściowych (o 2,3 – 2,6 pkt.) podczas 2-tygodniowej fazy miareczkowania. Obliczone dla obecnego i średniego natężenia bólu różnice średnich zmian liczby punktów względem wartości wyjściowych w tej fazie titracji nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy

porównywanymi grupami terapeutycznymi. W fazie leczenia podtrzymującego zarówno obecne natężenie bólu jak i średnie natężenie bólu w obu porównywanych ramionach terapeutycznych utrzymywało się na podobnym poziomie przez kolejne 4 tygodnie (fazy leczenia podtrzymującego) względem wartości wyjściowych.

W zakresie ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (PGIC) analizowanej w fazie leczenia podtrzymującego otrzymano podobne odsetki pacjentów w obu grupach terapeutycznych.

W 2-tygodniowym okresie miareczkowania odnotowano nieistotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów na podstawie EQ-5D oraz SF-36 w obu grupach terapeutycznych. Natomiast średnie zmiany liczby punktów w obu kwestionariuszach uzyskane podczas 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego względem wartości wyjściowych dla porównania nierandomizowanego świadczyły o pogorszeniu jakości życia pacjentów.

Odsetki pacjentów, którzy ocenili jakość snu na znakomitą lub dobrą podczas fazy miareczkowania oraz w fazie leczenia podtrzymującego były nieznacznie wyższe w grupie analizowanej interwencji (TAP<sub>ER</sub>) w porównaniu do grupy kontrolnej (brak istotności statystycznej w fazie titracji).

Jedynie w przypadku zastosowania terapii ratunkowej otrzymano wyniki znamienne statystycznie na korzyść ramienia stosującego morfinę CR, zarówno w ocenie częstości stosowania, jak i średniej całkowitej dziennej dawki MOR<sub>IR</sub> (OR = 1,86 (95% CI: 1,22; 2,82), MD = 4,44 (95% CI: 1,40; 7,48)). Warto jednak zauważyć, iż wysoki odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową w fazie titracji (58-72%) utrzymywał się również w okresie leczenia podtrzymującego (62-71%), natomiast średnie TDD morfiny IR w fazie maintenance były nieznacznie niższe w grupie analizowanej interwencji oraz nieznacznie wyższe w grupie komparatora względem tych dawek w fazie miareczkowania.

Oceniana interwencja wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa względem MOR<sub>CR</sub> w zakresie, (istotnych z punktu widzenia pacjentów otrzymujących opioidowe leki przeciwbólowe) żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzeń

żołądkowo-jelitowych ogółem wynosi 0,48 (95% CI: 0,32; 0,72) i jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji, a oszacowany parametr NNT [6 (95% CI: 4; 13)] wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy.

Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym był lekiem dobrze tolerowanym, o istotnie niższym odsetku zdarzeń niepożądanych, zarówno ogółem, tych ze strony przewodu pokarmowego (ogółem, nudności, wymioty, suchość w ustach) w porównaniu do grupy stosującej morfinę o przedłużonym uwalnianiu.

Jedynie częstość wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności była istotnie wyższa w grupie TAP<sub>ER</sub> względem MOR<sub>CR</sub> (OR = 10,13 (95% CI: 1,06; ∞), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 10,13 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej). Jednak oszacowany parametr NNH [34 (95% CI: 19; 189)] świadczy o braku istotności klinicznej wyniku.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano znamienych statystycznie różnic podczas fazy miareczkowania w szansie wystąpienia następujących punktów końcowych: zgonu, przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane, TEAEs prowadzące do zgonu, zaparcia oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, jak i zaburzenia układu nerwowego.

W analizowanym 2-tyg. okresie leczenia nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w ocenie ciężkości zapać wg PAC-SYM oraz klinicznej objawów odstawienia opioidów (COWS).

W ramach przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do dużego jest terapią o porównywalnej skuteczności oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych względem interwencji

alternatywnej polegającej na leczeniu morfiną o przedłużonym uwalnianiu.

## Wyniki: ból nienowotworowy (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>)

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 opublikowane (Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010, Etropolski 2011) i 1 nieopublikowane [REDAKTOWANE] badania RCT, w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu spowodowanym:

- schyłkową, zwyrodnieniową chorobą stawów – badanie Etropolski 2011 (okres obserwacji do 4 tyg.);
- chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego – badania Afilalo 2010 i [REDAKTOWANE] lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa – Buynak 2010 (okres obserwacji do 15 tyg.);
- chorobą zwyrodnieniową stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa – badanie Wild 2010 (okres obserwacji do 52 tyg.).

Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej osobno dla krótkiego (4 tyg.), średniego (15 tyg.) oraz długiego (52 tyg.) okresu obserwacji. Statystyczna agregacja danych została przeprowadzona jedynie dla 15 tyg. okresu obserwacji (nie stwierdzono heterogeniczności klinicznej oraz metodologicznej badań: Afilalo 2010, Buynak 2010 i [REDAKTOWANE]).

Wszystkie analizowane próby kliniczne są wieloośrodkowymi, randomizowanymi, poprawnie

zaprojektowanymi próbami klinicznymi (podtyp II A) przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych, które otrzymały od 3 (Wild 2010) do 5 pkt. (Etropolski 2010, Afilalo 2010, Buynak 2010, [REDAKTOWANE]) w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), cechującymi się odpowiednio średnią lub wysoką wiarygodnością wewnętrzną.

Łącznie analizą (dotyczącą przewlekłego bólu nienowotworowego) objęto 3547 pacjentów, z czego 2180 chorych przypisano do grupy stosującej TAP<sub>ER</sub>, natomiast 1367 do grupy przyjmującej OXY<sub>CR</sub>.

W badaniach Afilalo 2010, Buynak 2010 i [REDAKTOWANE] testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości TAP<sub>ER</sub> nad placebo w zakresie oceny natężenia bólu w skali NRS, natomiast dla analizowanego porównania tj. TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> nie określono hipotezy badawczej. Z kolei w badaniu Wild 2010, ze względu na cel, jakim była w pierwszym rzędzie ocena bezpieczeństwa, nie sformułowano hipotezy badawczej. Brak sformułowanej hipotezy w badaniu Etropolski 2011 (dotyczącym porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>ER</sub>) wynika z faktu, iż celem eksperymentu była przede wszystkim ocena inicjacji leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (TAP<sub>IR</sub> vs OXY<sub>IR</sub>).

Długość okresu leczenia (od 4 tyg. do 52 tyg.) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają bardzo duże odniesienie do populacji generalnej.

### Wyniki dla krótkiego okresu obserwacji (do 4 tyg.) – Etropolski 2011

Włączone badanie Etropolski 2011 obejmowało 3 fazy leczenia: 21-dniowy okres *pretreatment*; 6-tygodniowy okres podwójnie zaślepionego (ang. *double-blind*) leczenia składający się z: 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (tapentadol IR vs oksykodon IR) oraz 28-dniowej fazy leczenia opioidami o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>); okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Postępowanie zastosowane w badaniu Etropolski 2011, gdzie leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest poprzedzone inicjacją leczenia przy udziale tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu jest zgodne z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną (na podstawie wyniku badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 czołowych ekspertów z dziedziny leczenia bólu).

Autorzy badania Etropolski 2011 nie przedstawili wyników oceny skuteczności dla opioidów o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>). Wynika



to przede wszystkim z faktu, iż nadrzędnym celem badania była ocena skuteczności przeciwpaparciowej (ang. *Bowel Function Diary*) oraz tolerancji/bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych, ze zwróceniem szczególnej uwagi na inicjację leczenia przy udziale preparatów o natychmiastowym uwalnianiu.

We włączonej do analizy próbie klinicznej (Etopolski 2011) poddano ocenie punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa tj. zgony, przerwania udziału w badaniu, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS). Pomiedzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) dla analizowanego okresu obserwacji (4 tyg.) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych.

Jedynie w ocenie częstości wypróżnień przeprowadzonej na podstawie informacji z dzienników funkcjonowania jelit wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji. Czterotygodniowe leczenie TAP<sub>ER</sub> związane było z istotnie większą liczbą spontanicznych wypróżnień (SBM) niż w przypadku

stosowania OXY<sub>CR</sub>. Różnica średnich końcowych obliczona dla omawianego punktu końcowego wynosi 1,7 (95% CI: 0,81; 2,59) i jest znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny BM (ang. *bowel movement*) oraz CSBM (ang. *complete spontaneous bowel movements*).

Najczęściej występującą, w czasie analizowanego okresu leczenia (4 tyg.) grupą zdarzeń niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe tj.: nudności, zaparcia, wymioty, biegunki. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły ww. zdarzenia niepożądane były numerycznie mniejsze w grupie ocenianej interwencji (TAP<sub>ER</sub>) w porównaniu do grupy kontrolnej (OXY<sub>CR</sub>).

Istotnym jest fakt, iż w analizowanej populacji pacjentów stosujących TAP<sub>ER</sub> nie zaobserwowano objawów odstawiennych po nagłym odstawieniu leku.

W świetle otrzymanych wyników można stwierdzić, że porównywane opcje terapeutyczne (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) wykazują zbliżony, korzystny profil bezpieczeństwa podczas 4-tygodniowego okresu leczenia, z numerycznie mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia, biegunki) w grupie TAP<sub>ER</sub>.

## Wyniki dla średniego okres obserwacji (do 15 tyg.) – Afilalo 2010, Buynak 2010

W W trzech badaniach włączonych do analizy (Afilalo 2010, Buynak 2010, [redacted]) bezpośrednio porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w postaci doustnej (w dawce 100-250 mg dwa razy dziennie) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu również podawanego w postaci doustnej (w dawce 20-50 mg dwa razy dziennie) w próbie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (Afilalo 2010, [redacted]) lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (Buynak 2010). Celem obu badań była porównawcza ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> w 15-tyg. okresie obserwacji.

Wszystkie trzy badania składały się z 5 faz: 14-dniowej fazy skryningu, fazy *wash-out*; 3-tyg. fazy miareczkowania, 12-tygodniowej fazy leczenia

podtrzymującego (ang. *maintenance period*) oraz okresu *follow-up* trwającego 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Autorzy analizy efektywności klinicznej uznali za zasadne przeprowadzenie ilościowej metaanalizy wyników badań w zakresie zbieżnych punktów końcowych skuteczności oraz bezpieczeństwa w 15-tygodniowym okresie obserwacji, gdyż nie stwierdzono heterogeniczności klinicznej ani metodologicznej pomiędzy włączonymi badaniami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Wyniki: dla długiego okresu obserwacji (do 52 tyg.) – Wild 2010

We włączonym badaniu *Wild 2010* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu podawanym doustnie dwa razy na dobę w dawce 100-250 mg z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu podawanym doustnie dwa razy na dobę w dawce 20-50 mg.

W omawianej próbie klinicznej *Wild 2010* zidentyfikowano predefiniowane punkty końcowe skuteczności klinicznej wyodrębnione w ramach analizy problemu decyzyjnego. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania (TAP<sub>ER</sub>: 876 pts. vs OXY<sub>CR</sub>: 219 pts.). A zatem, w ocenie skuteczności analiza ITT nie została zachowana. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy eksperymentu posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z przewlekłym bólem o znacznym nasileniu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów (OA) lub przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa (LBP) w okresie 52 tyg., zapewnia skuteczną analgezję. Po zastosowanym okresie leczenia w obu grupach terapeutycznych odnotowano porównywalne zmniejszenie natężenia bólu (tj. zmniejszenie liczby

punktów) w skali numerycznej NRS względem wartości wyjściowych (średnio o ponad 3 pkt.).

Odsetki pacjentów, które po rocznym okresie leczenia tapentadolem lub oksykodonem (oba leki o przedłużonym uwalnianiu) uzyskały bardzo dużą lub znaczną poprawę w ocenie ogólnych korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC są wysokie i wynoszą w obu grupach prawie 50% (TAP<sub>ER</sub>: 48,1% vs OXY<sub>CR</sub>: 41,2%). Podobnie, odsetki pacjentów, którzy ocenili efekty terapii jako „doskonałe”, „bardzo dobre” i „dobre” na podstawie kwestionariusza PGA były bardzo wysokie i wyniosły odpowiednio 75,1% w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 72,3% w grupie OXY<sub>CR</sub>.

Istotnym jest fakt, że odsetki pacjentów, które w czasie 52-tyg. okresu leczenia zastosowały paracetamol jako lek ratunkowy były niskie i wyniosły 6% w grupie ocenianej interwencji vs 4% w grupie kontrolnej.

Przeprowadzona analiza statystyczna dla wszystkich poddanych ocenie punktów końcowych dotyczących skuteczności nie wykazała znamienych statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, wskazując na porównywalną skuteczność TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub>.

W badaniu *Wild 2010* w ponad rocznym okresie obserwacji w analizowanej populacji pacjentów

z przewlekłym bólem nienowotworowym nie odnotowano wystąpienia zgonów.

Terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu związana była z istotnie (statystycznie) niższym w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu odsetkiem: przerwania leczenia ogółem (53,8% vs 65%), przerwania leczenia z powodu AEs (22,7% vs 36,8%), przerwania leczenia z powodu TEAEs (22,1% vs 36,8%) oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego (8,6% vs 21,5%). W grupie ocenianej interwencji odnotowano także istotnie niższą niż w grupie kontrolnej częstość wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (52% vs 64,1%), zaparć (22,6% vs 38,6%), nudności (18,1% vs 33,2%) oraz wymiotów (7% vs 13,5%).

Ponadto oszacowane wartości NNT wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic w zakresie: przerwania leczenia z powodu AEs, przerwania leczenia z powodu TEAEs oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych ogółem, zaparć oraz nudności.

Jedynie częstość wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia, suchości w ustach, bólu głowy, świądu oraz zaburzeń psychicznych była znamienne większa w grupie TAP<sub>ER</sub> w porównaniu do grupy OXY<sub>CR</sub>.

Należy zazaczyć, że w niniejszym badaniu maksymalną dopuszczalną dawką dla TAP<sub>ER</sub> była dawka 250 mg stosowana dwa razy na dobę.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano znamienych

statystycznie różnic w ocenie: ciężkich zdarzeń niepożądanych, TEAEs ogółem, tzw. zespołu abstynencyjnego (ang. *withdrawal syndrome*), objawów odstawienia opioidów według COWS oraz SOWS.

Zarówno terapia TAP<sub>ER</sub>, jak również OXY<sub>CR</sub> związana jest z porównywalnymi odsetkami pacjentów, u których podczas ocenianego okresu obserwacji wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, zespół abstynencyjny (ang. *withdrawal syndrome*), oraz większość pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Należy podkreślić, iż uzyskana po czterech tygodniach stabilność średniej dobowej dawki tapentadolu ER oraz utrzymujący się efekt analgetyczny wskazują, że w analizowanym okresie obserwacji (52 tyg.) u pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym OA lub LBP nie wytworzyła się nabyta tolerancja.

Po 52-tyg. leczenia silnymi opioidami nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych z zastosowaniem ocenianych leków w zakresie: parametrów laboratoryjnych, życiowych, jak również w zakresie jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG.

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest lekiem skutecznym oraz wykazującym lepszą tolerancję ze strony układu pokarmowego nad oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów lub przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa.

## Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania obserwacyjne IV fazy (*Schwittay 2013, Strick 2014*), w których oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Palexia retard® w leczeniu przewlekłego bólu różnego pochodzenia. Oba badania zostały przeprowadzone w Niemczech.

Badanie *Schwittay 2013* przeprowadzono w latach 2010–2011 w 1 432 ośrodkach w Niemczech. Do wzięcia udziału w badaniu zaproszono łącznie 3 000 lekarzy pierwszego kontaktu oraz internistów.

Do badania włączono łącznie 3 134 pacjentów, w tym 1 331 pacjentów, u których w ramach wcześniejszego leczenia przeciwbólowego zastosowano silne opioidy (III grupa według WHO).

Natomiast do badania *Strick 2014*, prowadzonego od października 2010 do czerwca 2012 roku, włączono odpowiednio: 1 457 pacjentów z ciężkim bólem przewlekłym (kohorta I) dla 3-miesięcznego okresu obserwacji oraz 588 pacjentów (kohorta II) dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. U zdecydowanej większości pacjentów tego badania

zdiagnozowano ból dolnego odcinka kręgosłupa (82% - 82,5%), z czego ponad 600 pacjentów było leczonych wcześniej silnymi opioidami.

Dane przedstawione w ww. badaniach (Schwittay 2013, Strick 2014) świadczą, że oceniany produkt leczniczy (Palexia retard®) cechuje się porównywalną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych. Leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w warunkach rzeczywistej praktyki

## Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że tapentadol o przedłużonym uwalnianiu podawany w dawce 100-250 mg dwa razy dziennie (bid) jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o różnej etiologii (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów lub ból dolnego odcinka kręgosłupa; ból neuropatyczny w przebiegu bolesnej polineuropatii cukrzycowej, ból u chorych na nowotwór).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Palexia retard® do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą: działania niepożądane ze strony żołądka i jelit (nudności, zaparcia), a także ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, bóle głowy, senność). Charakter odnotowanych działań niepożądanych był głównie łagodny oraz o umiarkowanym nasileniu.

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Palexia retard®.

[Redacted text block]

Randomizowane badania kliniczne porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z placebo w 15-tygodniowym okresie obserwacji w populacji

klinicznej pozwala na znaczącą redukcję bólu. Otrzymany dzięki podaniu TAP<sub>ER</sub> efekt analgetyczny wpływa w sposób bezpośredni na redukcję łącznej liczby analgetyków stosowanych przez pacjentów. Wielkość uzyskanych w obu badaniach efektów leczenia jest tak duża, iż znajduje również swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia pacjentów, co jest widoczne przede wszystkim w zakresie obserwowanej poprawy codziennej aktywności społecznej, samowystarczalności oraz jakości snu.

pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów (Afilalo 2010, [Redacted]), bólem dolnego odcinka kręgosłupa (Buynak 2010) oraz bolesną polineuropatią cukrzycową (Schwartz 2010) dowodzą, iż TAP<sub>ER</sub> podawany dwa razy dziennie w dawce 100-250 mg wykazuje dobry profil bezpieczeństwa. Nie wykrywano jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG, w tym zmian w czasie trwania odstępu QT. Przeprowadzone badania nie wykazały niekorzystnego wpływu tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu na analizowane parametry życiowe oraz wyniki badań laboratoryjnych. Odnotowane zdarzenia niepożądane występujące istotnie częściej w grupie TAP<sub>ER</sub> niż w grupie placebo to zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, zaparcia) oraz zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy, senność, bóle głowy), a także zmęczenie, nadmierna potliwość, świąd. Przeprowadzona analiza statystyczna (TAP<sub>ER</sub> vs PL) dla 15-tygodniowego okresu obserwacji wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia. Istotnym jest fakt, iż u większości analizowanych pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienia opioidów (ponad 90%), natomiast jeżeli występowały były sklasyfikowane jako łagodne.

Długoterminowa (do 2 lat) ocena bezpieczeństwa w oparciu o badanie typu *extension* (NCT00487435) potwierdziła, że tapentadol o przedłużonym uwalnianiu podawany dwa razy dziennie w dawce 100-250 mg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą

zwyczajną stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa. Częstość charakterystycznych dla opioidów zdarzeń niepożądanych (tj. nudności, zaparcia, biegunki) była stosunkowo niska oraz nie przekroczyła 15%.

Na podstawie 8 prospektywnych (obserwacyjnych, postmarketingowych) badań bez grupy kontrolnej (Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013, Schwittay 2013, Strick 2014) określających profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej wykazano również dobrą tolerancję tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz nienowotworowym. W większości ww. prób klinicznych, pacjenci mogli stosować jako leczenie doraźne, tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu.

## WNIOSKI

Oceniana interwencja, tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy działających ośrodkowo leków przeciwbólowych, posiadającą w jednej cząsteczce dwojakie działanie: agonistyczne na receptor opioidowy  $\mu$  i hamujące wychwyt zwrotny noradrenaliny. Oba mechanizmy działają synergistycznie zapewniając skuteczność w leczeniu bólu nocycyptycznego i neuropatycznego, a także przyczyniając się do mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z klasycznymi opioidami, takimi jak oksykodon, czy morfina. Częstą przyczyną przerywania leczenia bólu przez pacjentów jest jego niewystarczające złagodzenie oraz pojawienie się uciążliwych działań niepożądanych podczas stosowania leków przeciwbólowych. Refundacja tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, który łączy wysoką skuteczność i poprawę tolerancji leczenia bólu przyczyni się do poprawy jakości życia pacjentów dzięki czemu większa grupa pacjentów będzie mogła kontynuować leczenie prowadzące do trwałego sukcesu terapeutycznego.

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

Powyższa sytuacja ma swoje odzwierciedlenie w polskiej praktyce klinicznej. Zgodnie z badaniem ankietowym dotyczącym leczenia bólu, przeprowadzonym wśród czołowych, polskich ekspertów w tej dziedzinie, sytuacją mającą miejsce w praktyce, jest przepisywanie pacjentom z bólem przewlekłym danego opioidu o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu oraz jego odpowiednika o natychmiastowym uwalnianiu (w przypadku pojawienia się bólów przebijających czy końca dawki).

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym (nowotworowym oraz nienowotworowym) produktem leczniczym Palexia retard® jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się zdarzeń/ działań niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

przeciwbólowych.

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 ból może być przyczyną zaburzeń nastroju, powodując: lęk, utrzymujące się napięcie, rozdrażnienie, przygnębienie, które może prowadzić do depresji.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu jest terapią o porównywalnej skuteczności (w zakresie redukcji natężenia bólu, odpowiedzi na leczenie, wskaźnika PGIC, zastosowania terapii doraźnej) względem interwencji alternatywnej polegającej na leczeniu oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu.

Podobnie, w przypadku analizy porównawczej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z morfina o przedłużonym uwalnianiu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi ramionami w ocenie: natężenia bólu w skali NRS, odpowiedzi na leczenie, a także jakości życia oraz

snu. Jedynie w przypadku oceny zastosowania terapii ratunkowej otrzymano wyniki znamienne statystycznie na korzyść ramienia stosującego morfinę o przedłużonym uwalnianiu, ale należy mieć na uwadze krótki okres obserwacji (2 tygodnie), który był równocześnie okresem miareczkowania dawki, a także fakt, iż morfina o natychmiastowym uwalnianiu była stosowana w próbie bez żadnych ograniczeń dawki maksymalnej.

Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny skuteczności klinicznej pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, zapewniając skuteczną redukcję natężenia bólu, przekładającą się na poprawę jakości życia chorych.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla populacji pacjentów z bólem nowotworowym, jak i populacji pacjentów z bólem nienowotworowym wykazała, że tapentadol o przedłużonym uwalnianiu posiada lepszy profil bezpieczeństwa względem OXY<sub>CR</sub>, a także względem MOR<sub>CR</sub> w zakresie (niezwykle istotnych z punktu widzenia pacjentów otrzymujących opioidowe leki przeciwbólowe) żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych (zaparcia (jedynie dla porównania z oksykodonom CR), nudności, wymioty).

Kluczowym dla rozwoju zaparć w przypadku terapii silnymi opioidami jest ich odmienny mechanizm powstawania. Mechanizm ten polega na oddziaływaniu opioidu na jelitowy układ nerwowy i obecne tam receptory opioidowe, czego wynikiem jest hamowanie kinetyki żołądka, aktywności propulsywnej jelit cienkiego i skurcze jelita grubego. Wzrasta napięcie zwieraczy żołądka i odbytu. Towarzyszy tym zjawiskom zwiększona absorpcja wody ze światła jelita. Pamiętać należy, iż opioidy indukują zjawisko tolerancji, i o ile nudności i wymioty przestaną być problemem klinicznym po około 10 dniach stosowania na skutek rozwoju tolerancji na ten objaw niepożądany, to niestety tolerancja nigdy nie rozwija się na zaparcia, i pozostają one nadal istotnym problemem klinicznym nawet u 60% chorych stosujących silne opioidy. Dwojaki mechanizm działania tapentadolu sprawia, że jest on jedynym lekiem, zawierającym jedną substancję czynną, która zarówno ma efekt przeciwbólowy, jak również prowadzi do redukcji typowych dla opioidów działań niepożądanych ze

stronu przewodu pokarmowego.

W ramach przeprowadzonej analizy wykazano również istotnie niższą częstość przerwania terapii m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

Przeprowadzone badania nie wykazały niekorzystnego wpływu tapentadolu na parametry życiowe, laboratoryjne, a także nie zaobserwowano zmian w zapisie EKG.

Tapentadol cechuje również niski potencjał wywołania uzależnienia czy nabytej tolerancji. Należy podkreślić, że u zdecydowanej większości chorych otrzymujących terapię TAP<sub>ER</sub> nie wystąpiły objawy odstawienia (na podstawie kwestionariuszy COWS, SOWS). U niewielkiego odsetka odnotowano jedynie wystąpienia objawów odstawienia sklasyfikowanych jako łagodne lub umiarkowane.

Leczenie TAP<sub>ER</sub> zostało również przebadane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Uzyskany efekt analgetyczny wpływał w sposób bezpośredni na redukcję łącznej liczby analgetyków stosowanych przez pacjentów. Wielkość uzyskanych efektów leczenia była tak duża, iż znalazło to swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia pacjentów, co było widoczne przede wszystkim w zakresie obserwowanej poprawy codziennej aktywności społecznej, samowystarczalności oraz jakości snu.

Reasumując, można stwierdzić, że terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu skutecznie wpływa na redukcję natężenia bólu, kontroli zaparć i zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów oraz stanowi bezpieczną terapię zarówno w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym, jak i przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być adekwatnie kontrolowany jedynie po zastosowaniu analgetyków opioidowych w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 52 tyg.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż TAP<sub>ER</sub> jest lekiem dobrze tolerowanym, a nasilenie odnotowanych działań niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze. Wyniki te zostały potwierdzone zarówno w próbach klinicznych kontrolowanych placebo, jak również w badaniach obserwacyjnych, oraz typu *extension*.

pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Palexia retard® umożliwi dostęp

pacjentów do terapii skuteczniej oraz bezpiecznej, przewyższającej obecnie refundowane silne opioidy (np. oksykodon, morfinę) w zakresie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, które są szczególnie ważne w aspekcie długoterminowego stosowania leku w terapii bólu przewlekłego.

Wprowadzenie refundacji tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu przyczyni się do poprawy jakości życia związanej ze skutecznością leczenia bólu i mniejszą ilością działań niepożądanych, a zatem wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji z otrzymywanej opieki medycznej.

Zgodnie z oświadczeniem opracowanym pod nadzorem dr med. Aleksandry Ciałkowskiej-Rysz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Medycyny Paliatywnej prawo do godnego życia bez bólu jest elementem podstawowych praw człowieka i zarazem obowiązkiem państwa, które powinno zapewnić odpowiednie warunki osobom cierpiącym. Brak dostępu do leczenia bólu dla pacjentów, którzy tego potrzebują, może stanowić okrutne, nieludzkie i poniżające traktowanie. Należy więc 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 2010 r. W Deklaracji tej jednym z fundamentalnych punktów jest prawo każdego

człowieka do dostępności do leczenia bólu bez jakiegokolwiek dyskryminacji. Zatem dostęp do refundowanych opioidów powinien mieć każdy chory cierpiący z powodu silnego bólu przewlekłego, bez względu na jego pochodzenie.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia retard®) w przedmiotowym wskazaniu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania TAP<sub>ER</sub> (Palexia retard®) był zgodny z założeniami analizy. Ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają średnie odniesienie do populacji generalnej dla pacjentów nowotworowych oraz bardzo duże odniesienie do populacji generalnej dla pacjentów nienowotworowych.



## 4. METODYKA

### 4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2].

Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej (analizę kliniczną), tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. analizę skuteczności praktycznej;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

Wnioski odnośnie efektywności klinicznej interwencji wyprowadzane są na podstawie odpowiedzi na następujące pytania [3]:

- jaki jest kierunek efektu proponowanej interwencji, w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem (poprawa/pogorszenie/brak zmiany)?
- jakiej wielkości efektu leczniczego można się spodziewać stosując ocenianą interwencję (w stosunku do aktualnej praktyki)?
- jaka jest siła dowodów naukowych świadczących o działaniu leczniczym ocenianej interwencji?

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);

- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;

- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [5].
  9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
  10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [6].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 4.2. Pytanie kliniczne

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

Biorąc pod uwagę charakter bólu oraz wnioskowane wskazania refundacyjne wyniki analizy zostały przedstawione oddzielnie dla przewlekłego bólu nowotworowego i przewlekłego bólu nienowotworowego, które mogą być właściwie opanowane jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

## 4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia badań klinicznych do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS, w ramach wniosków z przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego. Dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego (analiza główna)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p><u>Dorośli pacjenci z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.</u></p> <p>Wyniki przeglądu zostaną osobno przedstawiono dla chorych z bólem nowotworowym oraz nienowotworowym.</p> <p>Ze względu na konstrukcję badań klinicznych należy uwzględnić próby kliniczne dotyczące chorych z bólem przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do dużego<sup>3</sup>.</p>	<p>Populacja inna niż predefiniowana np. populacja pediatryczna (dzieci), pacjenci zdrowi, ból ostry</p>
	<p><b>Komentarz:</b> wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla których opracowano analizy HTA dla przedmiotowego produktu leczniczego (Palexia retard®).</p>	
Interwencja	<p>Tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym* uwalnianiu (ER) – produkt leczniczy Palexia retard® tabletki o przedłużonym uwalnianiu; droga podania: doustnie*.</p> <p>Schemat dawkowania powinien być dostosowany indywidualnie do natężenia 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.</p>	<p>Inna dawka lub droga podania tapentadolu ER niż w kryteriach włączenia, wyłączone stosowanie tapentadolu IR (o natychmiastowym uwalnianiu)</p>
	<p><b>Komentarz:</b> dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego Palexia retard® oraz rejestracją w Polsce.</p>	
Komparatory	<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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak grupy kontrolnej;</li> <li>• brak adekwatnej grupy kontrolnej np. badania z grupą kontrolną placebo.</li> </ul>
	<p><b>Komentarz:</b> powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (komparatory wybrano spośród technologii refundowanych), 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). Należy również podkreślić, iż wybrane komparatory mogą zostać zastąpione (na podstawie opinii ankietowanych ekspertów medycznych) przez nową interwencję tj. tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®). Powyższy wybór został skonsultowany oraz potwierdzony opiniami ekspertów medycznych.</p>	
Wyniki	<p>1. Skuteczność:</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: <math>\geq 30\%</math> lub <math>\geq 50\%</math> poprawa w zakresie oceny natężenia bólu;</li> <li>• wielowymiarowa ocena bólu: Krótki 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>• jakością życia: EQ-5D; SF-36;</li> </ul>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>

<sup>3</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.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>2. Bezpieczeństwo:</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> <p><b>Komentarz:</b> Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.</p>	
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania wtórne,</li> <li>Badania bez randomizacji,</li> <li>Badania przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (<i>cross-over</i>),</li> <li>Badania przedkliniczne</li> </ul>
Status publikacji	<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>	Dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery itp.), publikacje typu list, komentarz

\* zgodnie z ChPL (patrz APD rozdz. 5); \* Kontrolowane/przedłużone uwalnianie – wyrazy używane w literaturze wymiennie, w analizie będzie stosowane przede wszystkim sformułowanie: „przedłużone uwalnianie”;

Ponadto do analiz dodatkowych (poszerzona analiza skuteczności praktycznej; poszerzona analiza bezpieczeństwa) 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: duże, prospektywne pierwotne badania postmarketingowe o charakterze obserwacyjnym (IV fazy);
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z firmą zlecającą analizę.

#### 4.4. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Palexia retard® (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby (data ostatniego wyszukiwania: 24-07-2014 r.):

- o elektroniczne bazy danych:
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - PubMed;
  - Embase (embase.com);
  - CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
    - DARE (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
    - NHS EED (ang. *NHS Economic Evaluation Database*);
    - Health Technology Assessment (HTA) Database*;
- o serwisy internetowe:
  - NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (ang. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (ang. *The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);

- CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- AHQR (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*);
- EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (ang. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*);
- raporty HTA (*Technology Assessment*).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 24-07-2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania publikacji w wymienionych powyżej bazach medycznych oraz serwisach internetowych przedstawiono w załączniku 18.1. („Opis kwerend”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED].

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO, w zakresie populacji docelowej i porównywanych interwencji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 14 przeglądów systematycznych oraz 1 raport HTA. Wnioski płynące z odszukanych oraz najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 5 (*Opublikowane przeglądy systematyczne*) oraz częściowo w rozdziale 12 (*Poszerzona ocena bezpieczeństwa*).

#### 4.5. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestr badań klinicznych:
  - *ClinicalTrials.gov* [<http://www.clinicaltrial.gov>].

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

W przeprowadzonych kwerendach zastosowano wyłącznie słowa kluczowe odnoszące się do ocenianej interwencji, połączone spójnikiem logicznym OR, co oznacza bardzo wysoką czułość zastosowanej strategii.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy



osoby trzeciej – █████. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono do dnia 24-07-2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategie wyszukiwania zamieszczono w załączniku 18.1.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków █████ którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej █████ na drodze konsensusu.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [5].

#### **4.6. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych**

W celu odnalezienia badań w toku i innych badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestr badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: *tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200*. Ostatnie wyszukiwania przeprowadzono w dniu 24 lipca 2014 r.

Kwerenda w rejestrze *Clinicaltrials.gov* wykazała 59 rekordów, w tym 46 odnoszących się do badań ukończonych (*completed*), 3 – do badań w toku (*open studies*), 2 – do badań wycofanych z rejestru (*withdrawn*) oraz 8 – do badań przerwanych (*terminated*). Natomiast wśród badań ukończonych wymieniono: 20 zakończonych prób klinicznych bez przedstawionych wyników (*completed, no results available*) oraz 26 zakończonych prób klinicznych z przedstawionymi wynikami (*completed, has results*).

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego**

Numer badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencje	Metodyka
<b>NCT00505414</b>	<i>A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of CG5503 (Tapentadol) in the Treatment of Chronic Tumor Related Pain Compared With Placebo and Morphine</i>	Przewlekły ból nowotworowy o nasileniu od umiarkowanego do dużego (N = 93)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tapentadol ER (45-90 mg)</li> <li>▪ Morfina CR (45-100 mg)</li> <li>▪ Placebo</li> </ul>	RCT, double-blind, III faza, przerwane (wyniki na stronie)
<b>NCT00486811</b>	<i>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CG5503 Prolonged Release (PR) in Subjects With Moderate to Severe Chronic Pain Due to Osteoarthritis of the Knee</i>	Przewlekły ból umiarkowany do dużego spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (N = 1200)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tapentadol PR (100-250 mg/dzień)</li> <li>▪ Oksykodon CR (20-50 mg/dzień)</li> <li>▪ Placebo</li> </ul>	RCT, double-blind, III faza, zakończone (wyniki na stronie)
<b>NCT01309386</b>	<i>A Safety and Efficacy Study of Oral Tapentadol Extended-Release in Japanese Participants</i>	Przewlekły ból nowotworowy o nasileniu od umiarkowanego do dużego (N = 100, Japończycy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tapentadol ER (100-400 mg)</li> <li>▪ Morfina SR (30-120 mg/dzień)</li> </ul>	RCT, double-blind, III faza, zakończone (wyniki na stronie)
<b>NCT00745069</b>	<i>Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Tablets in the Treatment of Moderate to Severe Pain in Subjects With Knee Osteoarthritis</i>	Przewlekły ból umiarkowany do dużego spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (N = 670)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tapentadol ER (100 lub 200 mg)</li> <li>▪ Oksykodon CR (20-40 mg)</li> <li>▪ Placebo</li> </ul>	RCT, double-blind, II faza, zakończone (brak wyników)
<b>NCT01063868</b>	<i>A Long-term Safety Study With Tapentadol ER and Oxycodone CR in Patients With Moderate to Severe Pain Due to Chronic, Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN)</i>	Przewlekły ból neuropatyczny u pacjentów z DPN (N = 47)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tapentadol ER (100-250 mg)</li> <li>▪ Oksykodon CR (20-50 mg)</li> <li>▪ Placebo</li> </ul>	RCT, open-label, III faza, przerwane (wyniki na stronie)
<b>NCT01165281</b>	<i>A Safety and Efficacy Study of JNS024 Extended Release (ER) in Japanese and Korean Patients With Chronic Malignant Tumor-Related Cancer Pain</i>	Przewlekły ból nowotworowy o nasileniu od umiarkowanego do dużego (N = 340)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tapentadol ER (25-200 mg)</li> <li>▪ Oksykodon CR (5-40 mg)</li> </ul>	RCT, double-blind, III faza, zakończone (wyniki na stronie)

W przypadku zakończonych, nieopublikowanych prób klinicznych podjęto próbę uzyskania dostępu do pełnych raportów *Clinical Study Report* (zawierających metodykę oraz wyniki badania) powyższych eksperymentów, poprzez kontakt z firmą zlecającą analizę.

Autorzy niniejszego raportu do analizy głównej nie włączyli badań nieopublikowanych, dla których wyniki dostępne były jedynie 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.

## **4.7. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych**

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## **4.8. Ocena jakości danych**

### **4.8.1. Wiarygodność wewnętrzna**

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie

wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [7].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania: (1) przeprowadzenia i poprawności randomizacji; (2) zastosowania i poprawności zaślepienia; (3) kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania. Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [6] i zamieszczono w podsumowaniu.

#### **4.8.2. Wiarygodność zewnętrzna**

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

## 4.9. Analiza ilościowa

### 4.9.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [19.1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® (wersja 2.6.8).

### 4.9.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [3].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT).

### 4.9.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

Wyniki efektów typu ciągłego, które wyrażane są w różnych, nieokreślonych jednoznacznie skalach porównywane są z użyciem standaryzowanej różnicy średnich (StMD – *standardized mean difference*). Parametr ten obliczany jest jako iloraz różnicy średnich efektów obu porównywanych grup przez odchylenie standardowe wartości efektu wśród wszystkich pacjentów [3].

#### 4.9.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) planowano podać wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań.

## 4.10. Metaanaliza statystyczna

### 4.10.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [3]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

#### 4.10.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [3] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz  $I^2$  [3, 8]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

#### 4.10.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [3]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania

klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [3, 9].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

#### 4.10.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:



- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

## 5. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [patrz Tabela 207. Kryteria Cook'a]:

- Sprecyzowane pytanie kliniczne;
- Pełna strategia wyszukiwania;
- Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych;
- *Critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań;
- Prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (bazy –*Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment*);
- NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*);
- AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 24-07-2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „*present*”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wyszukiwanie wstępne doprowadziło do odnalezienia 14 przeglądów systematycznych oraz 1 raportu HTA, w których oceniano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym (artykuły posegregowanych ze względu na rok publikacji; szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

- Coluzzi 2014: Coluzzi F, Ruggeri M. *Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain.* *Curr Med Res Opin.* 2014 Jun;30(6):1139-51.
- Desai 2014: Desai B, Freeman E, Huang E, Hung A, Knapp E, Breunig IM, et al. *Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy.* *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014 Mar;7(2):203-9.
- Snedecor 2014: Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. *Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy.* *Pain Practice.* 2014 Feb; 14(2):167-84.
- Chaparro 2014/2013: Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. *Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 27;8:CD004959. doi: 10.1002/14651858.CD004959.pub4. *An update of the cochrane review.* *Spine (Phila Pa 1976).* 2014 Apr 1; 39 (7): 556-63.
- Atkinson 2013: Atkinson TJ, Fudin J, Pandula A, Mirza M. *Medication pain management in the elderly: unique and underutilized analgesic treatment options.* *Clin Ther.* 2013 Nov;35(11):1669-89.
- Taylor 2013: Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. *Tapentadol extended release for chronic pain patients.* *Adv Ther.* 2013 Jan;30(1):14-27.
- Afilalo 2013: Afilalo M, Morlion B. *Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain.* *Pain Physician.* 2013 Jan;16(1):27-40.
- Merker 2012: Merker M, Dinges G, Kocha t, Kranke P, Morin AM. *Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien.* *Der Schmerz* 2012; 26: 16-26.
- Hoy 2012: Hoy SM. *Tapentadol extended release: in adults with chronic pain.* *Drugs.* 2012 Feb 12;72(3):375-93.
- Hartrick 2011: Hartrick CT, Rozek RJ. *Tapentadol in pain management: a  $\mu$ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor.* *CNS Drugs.* 2011 May;25(5):359-70.
- Manchikanti 2011a: Manchikanti L, Ailiani H, Koyyalagunta D, et al. *A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain.* *Pain Physician.* 2011 Mar-Apr;14(2):91-121.
- Manchikanti 2011b: Manchikanti L, Vallejo R, Manchikanti KN, et al. *Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain.* *Pain Physician.* 2011 Mar-Apr;14(2):E133-56.
- Riemsma 2011: Riemsma R, Forbes C, Harker J, et al. *Systematic review of tapentadol in chronic severe pain.* *Curr Med Res Opin.* 2011 Oct; 27(10):1907-30. doi: 10.1185/03007995.2011.611494. Epub 2011 Sep 12. *Review. Erratum in: Curr Med Res Opin.* 2012 Jan;28(1):148.

- **Candiotti 2010:** Candiotti KA, Gitlin MC. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution? *Curr Med Res Opin.* 2010 Jul;26(7):1677-84.
- **NHSC 2009 :** National Horizon Scanning Centre. Tapentadol (Palexia) prolonged-release for severe chronic pain Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2009.

Autorzy niniejszego raportu analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczyli się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 4.3.

Z uwagi na fakt, iż w przeglądach *Merker 2012*, *Candiotti 2010* analiza statystyczna skoncentrowana była przede wszystkim na punktach końcowych z zakresu bezpieczeństwa, powyższe opracowania zostały opisane w rozdziale dotyczącym poszerzonej oceny bezpieczeństwa (POB). Podobnie wyniki przeglądu systematycznego *Desai 2014*, *Snedecor 2014* oraz *Chaparro 2014/2013* zostały opisane w POB z uwagi na fakt, iż ww. przeglądy dotyczą jedynie porównania silnych opioidów z placebo (grupa placebo nie stanowi przedmiotu analizy głównej niniejszego przeglądu; jest natomiast rozpatrywana w POB). W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wszystkich odnalezionych w wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych z badaniami spełniającymi kryteria PICO przyjęte przez autorów niniejszego raportu.

Analiza efektywności klinicznej dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (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 3.**  
**Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych/ raportów HTA**

Przebieg systematyczny	Pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych/ raportach HTA				Badania dotyczące TAP <sub>pi</sub> włączone do analizowanego przeglądu, które zostały wyłączone z raportu IA (wraz z powodem wyłączenia)
	Buynak 2010 <sup>1</sup>	Afilalo 2010 <sup>2</sup>	Wild 2010 <sup>4,2</sup>	Imanaka 2013 <sup>3</sup>	
Coluzzi 2014 [1]	x	x	x		Schwartz 2011 – brak adekwatnej grupy kontrolnej Vilnik 2012 – poster konferencyjny (brak adekwatnej grupy kontrolnej)
Desai 2014 [2]					Schwartz 2011 – brak adekwatnej grupy kontrolnej
Snedecor 2014 [3]					Schwartz 2011 – brak adekwatnej grupy kontrolnej
Chaparro 2013/2014 [4]	x	x	x		Schwartz 2011 – brak adekwatnej grupy kontrolnej; Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b – brak grupy kontrolnej; Lange 2010 – badanie wtórne (analiza zbiorcza^^)
Atkinson 2013 [5]	x	x	x		Schwartz 2011 – brak adekwatnej grupy kontrolnej; Lange 2010 – badanie wtórne (analiza zbiorcza)
Taylor 2013 [6]	x	x	x		Lange 2010 – badanie wtórne (analiza zbiorcza^^)
Afilalo 2013 [7]	x	x	x		Lange 2010 – badanie wtórne (analiza zbiorcza^^)
Merker 2012 [8]	x	x	x		Hale 2009 oraz analiza post hoc (Vorsanger 2010), Hartrick 2009, Daniels 2009: nieadekwatna interwencja (TAP <sub>pi</sub> ); Lange 2010 – badanie wtórne (analiza zbiorcza^^)
Hoy 2012 [9]	x	x	x		Schwartz 2011 – brak adekwatnej grupy kontrolnej; NCT00486811 – badanie nieopublikowane Etropolski 2010 – badanie cross-over
Hartrick 2011 [10]	x	x	x		Schwartz 2011 – brak adekwatnej grupy kontrolnej; Hale 2009 – nieadekwatna interwencja – TAP <sub>pi</sub> ; Etropolski 2010 – badanie cross-over
Manchikanti 2011a [11]	x	x	x		Hale 2009, Hartrick 2009 – nieadekwatna interwencja (TAP <sub>pi</sub> ); Lange 2010, Smit 2007, Gladstein 2007 (badania nieopublikowane – brak dostępu do danych CSR przedstawionych w przeglądzie)
Manchikanti 2011b [12]			x		Rauschikolb-Loeffler 2007 (badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego)
Riemsma 2011 [13]	x	x	x		NCT00455220 (Schwartz 2011) – brak adekwatnej grupy kontrolnej; NCT00486811 – badanie nieopublikowane NCT00505414 – badanie nieopublikowane; NCT00472303 – badanie nieopublikowane;
Candiotti 2010 [14]	X**	x*	x***		
NHSC 2009 [15] <sup>^</sup>	x†	x††	x†††		

x publikacja zawarta w danym przeglądzie systematycznym; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie systematycznym; <sup>1</sup>Ból przewlekły nienowotworowy; dolnego odcinka kręgosłupa; <sup>2</sup>Ból przewlekły nienowotworowy spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów; <sup>3</sup>Przewlekły ból nowotworowy; <sup>4</sup>Raport HTA;

^^ Analiza zbiorcza (pooled analysis) zawierająca 3 RCT: Buynak 2010, Afilalo 2010 oraz badanie nieopublikowane NCT00486811;

† w raporcie NHSC uwzględniono dane ze strony clinicaltrials – NCT00449176; †† w raporcie NHSC uwzględniono abstrakt badania (Etropolski 2009- abstrakt);

††† w raporcie NHSC uwzględniono abstrakt Kelly 2009 (Kelly K, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and gastrointestinal tolerability of tapentadol extended release in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study in patients with moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain [abstract]. Pain Pract 2009;9:161-2) do badania opublikowanego Afilalo 2010.

\*\* W przeglądzie uwzględniono abstrakt Buynak 2009 (Buynak R, Shapiro D, Okamoto A, et al. Efficacy, safety, and gastrointestinal tolerability of tapentadol ER in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study of patients with chronic low back pain [abstract]. J Pain 2009;10:S48) do badania opublikowanego Buynak 2010.

W **analizie głównej** niniejszego raportu uwzględniono pierwotne, opublikowane badania kliniczne (RCT) dotyczące bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej – tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z refundowanym komparatorem – oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>), a zatem włączono takie opublikowane badania kliniczne jak (uwzględnione również w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych): *Buynak 2010*, *Afilalo 2010*, *Wild 2010*, *Etropolski 2011*, *Imanaka 2013*. Ponadto, w ramach **poszerzonej oceny bezpieczeństwa** tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu uwzględniono jego porównanie względem placebo (dotyczy tylko prób klinicznych z długim okresem obserwacji tj.  $\geq 12$  tyg.), a zatem włączono następujące badania kliniczne (uwzględnione również w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych): analiza zbiorcza *Lange 2010*, *Schwartz 2011*. Wszystkie powyższe badania kliniczne dotyczyły populacji pacjentów z przewlekłym bólem od umiarkowanego do dużego nasilenia.

Ostatecznie w niniejszym rozdziale opisano 9 z 15 zidentyfikowanych opracowań wtórnych – *Coluzzi 2014* [1], *Atkinson 2013* [5], *Taylor 2013* [6], *Afilalo 2013* [7], *Hoy 2012* [9], *Hartrick 2011* [10], *Manchikanti 2011a* [11], *Manchikanti 2011b* [12] oraz *Riemsma 2011* [13]. Przeglądy systematyczne *Merker 2012* [8], *Candiotti 2010* [14], *Chaparro 2013/2014* [4], *Desai 2014* [2] oraz *Sendecor 2014* [3] zostały opisane w rozdziale poświęconym poszerzonej ocenie profile bezpieczeństwa (rozdział 12). Ponadto, ostatecznie w ramach niniejszego rozdziału nie omówiono szczegółowo wyników zidentyfikowanego raportu HTA – *NHSC 2009* [15], ponieważ nie spełnia on kryteriów przeglądu systematycznego (brak m.in.: kryteriów włączenia i wykluczenia, słów kluczowych czy baz, które były przeszukiwane w celu identyfikacji badań klinicznych z zastosowaniem TAP<sub>ER</sub>). W przypadku wspomnianego raportu HTA ograniczono się jednak do przedstawienia badań zidentyfikowanych w jego ramach (tabela 4).

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych/ raportu HTA. Należy podkreślić fakt, że analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 4.3. W związku z powyższym, w ramach niniejszego rozdziału nie omówiono wyników i wniosków z: badań klinicznych bez grupy kontrolnej (*Steigerwald 2012*, *Steigerwald 2012b*), badania typu *cross-over* (*Etropolski 2010*), badania opublikowanego jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (*Rauschkolb-Loeffler 2007*), badań nieopublikowanych (*Lange 2009*, *Smit 2007*, *NCT00486811*, *NCT00505414*, *NCT00472303*, *Gladstein 2007*) czy analizy wtórnej/zbiorczej (*Lange 2010*), uwzględnionych w zidentyfikowanych badaniach wtórnych. Nie uwzględniono także wyników badania *Hale 2009* oraz jego analizy post-hoc opisanej w publikacji *Vorsanger 2010* pomimo zgodnej z wnioskowaną populacją pacjentów biorących udział w tym badaniu (pacjenci z bólem przewlekłym), ponieważ stosowano w nim nieadekwatną interwencję (tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu, TAP<sub>IR</sub>). Ze względu na brak adekwatnej interwencji z niniejszej analizy klinicznej wykluczono również badanie *Hartrick 2009*. Warto również zaznaczyć, że w ramach niniejszego rozdziału w zakresie badań klinicznych, w których TAP<sub>ER</sub> był m.in. porównywany z placebo (*Buynak 2010*, *Afilalo 2010*, *Schwartz 2011*) odniesiono się jedynie do wyników profilu bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż badania dla tego porównania uwzględniono w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną TAP<sub>ER</sub> (Palexia retard®) we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 4.

Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną TAP<sub>ER</sub> (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu (Coluzzi 2014, Atkinson 2013, Hoy 2012, Hartrick 2011, Manchikanti 2011a, Manchikanti 2011b, Riemsma 2011)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski															
<p><b>Coluzzi 2014 [1]</b>                      Źródło                      finansowania:                      Grünenthal GmbH                      Podtyp badania: IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu oraz połączenia oksykodonu z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> 1990 – marzec 2013.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci, u których wystąpił ból mięśniowo-szkieletowy.</p> <p><b>Interwencja:</b> porównanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu lub porównanie oksykodonu z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs), pokarmowe zdarzenia niepożądane (nudności i wymioty, zaparcia oraz związane z OUN).</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ badania: badania RCT;</li> <li>• przeszukiwane bazy: Medline;</li> <li>• słowa kluczowe: osobne wyszukiwania dla słów: "tapentadol" oraz "oxycodone AND naloxone";</li> <li>• kryteria wykluczenia: inne rodzaje publikacji niż badania RCT;</li> <li>• język: angielski.</li> </ul>	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Coluzzi 2014 dotyczyły porównania TAP<sub>ER</sub> (ocenił interwencję) z OXY<sub>CR</sub> (wybrany komparator) oraz połączenia OXY/NAL względem OXY<sub>CR</sub> w leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem mięśniowo-szkieletowym.</p> <p>Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego komparatora, czyli zastosowania TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub> (Buynak 2010, Afilaio 2010, Wild 2010).</p> <p>Wszystkie powyższe badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.</p> <p><b>Wyniki:</b> W ramach przeglądu systematycznego Coluzzi 2014 przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanaliza) z badań: (Buynak 2010, Afilaio 2010, Wild 2010).</p>															
<p><b>Atkinson 2013 [5]</b>                      Źródło                      finansowania: brak                      Podtyp badania: IB</p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd terapii przeciwbólowych, które mogą wykazać istotne korzyści w populacji starszych pacjentów.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci starsi, u których istnieje konieczność zastosowania leczenia przeciwbólowego.</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwbólowe – opioidy (tapentadol, leworfanol, buprenorfina, tramadol, metadon), NLPZ (diklofenak).</p>	<p><b>Wnioski:</b> Na podstawie przeprowadzonych analiz TAP<sub>ER</sub> (oraz OXY/NAL) okazał się interwencją efektywną kosztowo w porównaniu z OXY<sub>CR</sub>. Ponadto, w przypadku zastosowania TAP<sub>ER</sub> wyniki porównania pośredniego wykazały jego korzyść kliniczną oraz mniejsze koszty względem podania OXY/NAL.</p> <p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Atkinson 2013 badania kliniczne dotyczyły zastosowania leków przeciwbólowych (opioidów oraz NSAIDs) w leczeniu starszych pacjentów. Poniżej zostaną zaprezentowane wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego komparatora, czyli zastosowania TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub> (Buynak 2010, Afilaio 2010, Wild 2010). Ponadto, w zakresie profilu</p>															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wynik metaanalizy TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> [RR (95% CI)]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia AEs</td> <td>0,526 (0,456; 0,607)</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Zaparcia</td> <td>0,609 (0,545; 0,680)</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Nudności i wymioty</td> <td>0,526 (0,471; 0,588)</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Zdarzenia niepożądane związane z OUN</td> <td>0,942 (0,851; 1,043)</td> <td>0,251</td> </tr> </tbody> </table>			Punkt końcowy	Wynik metaanalizy TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> [RR (95% CI)]	Wartość p	Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia AEs	0,526 (0,456; 0,607)	0,000	Zaparcia	0,609 (0,545; 0,680)	0,000	Nudności i wymioty	0,526 (0,471; 0,588)	0,000	Zdarzenia niepożądane związane z OUN	0,942 (0,851; 1,043)	0,251	
Punkt końcowy	Wynik metaanalizy TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> [RR (95% CI)]	Wartość p																
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia AEs	0,526 (0,456; 0,607)	0,000																
Zaparcia	0,609 (0,545; 0,680)	0,000																
Nudności i wymioty	0,526 (0,471; 0,588)	0,000																
Zdarzenia niepożądane związane z OUN	0,942 (0,851; 1,043)	0,251																

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																							
<p>metaanalizy. <b>Przedział czasu wyszukiwaniem:</b> brak informacji.</p>	<p><b>Punkty niepożądane</b> (nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, senność, ból głowy). <b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> metaanalizy, badania RCT, opisy przypadków, komentarze, badania kliniczno-kontrolne;</li> <li><b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed; Google Scholar; Ovid; Athens;</li> <li><b>słowa kluczowe:</b> "pain management", "eldery", "opioids", "NSAIDs", "topical NSAIDs", "levorphanol", "buprenorphine transdermal", "tapentadol";</li> <li><b>kryteria wykluczenia:</b> nie podano;</li> <li><b>język:</b> nie podano.</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe:</b> zdarzenia niepożądane (nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, senność, ból głowy).</p>	<p>bezpieczeństwa omówione zostaną również wyniki i wnioski z badania uwzględnionego w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa, w którym porównywano TAP<sub>ER</sub> z PL (Schwartz 2011). Wszystkie powyższe badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA. <b>Wyniki:</b> W ramach przeglądu systematycznego Atkinson 2013 nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono w sposób tabelaryczny podając odsetek osób, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane. Nie odniesiono się do wyników z zakresu skuteczności klinicznej.</p> <table border="1" data-bbox="478 179 957 963"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="4">Badanie</th> </tr> <tr> <th>Buyrak 2010</th> <th>Afilalo 2010</th> <th>Wild 2010</th> <th>Schwartz 2011</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nudności [%]</td> <td>20 vs 35</td> <td>22 vs 37</td> <td>18 vs 33</td> <td>14 vs b.d.</td> </tr> <tr> <td>Wymioty [%]</td> <td>9 vs 19</td> <td>5 vs 18</td> <td>7 vs 14</td> <td>7 vs b.d.</td> </tr> <tr> <td>Zaparcia [%]</td> <td>14 vs 27</td> <td>19 vs 37</td> <td>23 vs 39</td> <td>6 vs b.d.</td> </tr> <tr> <td>Zawroty głowy [%]</td> <td>12 vs 17</td> <td>18 vs 19</td> <td>15 vs 19</td> <td>8 vs b.d.</td> </tr> <tr> <td>Senność [%]</td> <td>13 vs 16</td> <td>11 vs 20</td> <td>15 vs 11</td> <td>b.d vs b.d.</td> </tr> <tr> <td>Ból głowy [%]</td> <td>20 vs 17</td> <td>15 vs 15</td> <td>13 vs 8</td> <td>5 vs b.d.</td> </tr> </tbody> </table> <p>b.d. – w przeglądzie systematycznym nie podano tych informacji <b>Wnioski:</b> Redukcja wystąpienia AEs w populacji starszych pacjentów, którzy otrzymują leczenie przeciwbólowe stanowi istotną zaletę, ponieważ wrażliwość tych pacjentów na wystąpienie AEs w związku z zastosowaniem konwencjonalnych opioidów często prowadzi do nietolerancji leczenia, braku stosowania się do zaleceń (ang. compliance) oraz niepowodzenia leczenia. W uwzględnionych badaniach klinicznych populacja osób starszych (≥65 lat) stanowiła prawie 25%. Autorzy przeglądu Atkinson 2013 na podstawie uwzględnionych badań wskazują, że tapentadol charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia interakcji międzylekowych oraz jego efektywność kliniczna jest niezależna od aktywności metabolicznej, a jego dwojaki mechanizm działania wpływa na redukcję zdarzeń niepożądanych (AEs) w porównaniu z innymi opioidami.</p>	Punkt końcowy	Badanie				Buyrak 2010	Afilalo 2010	Wild 2010	Schwartz 2011	Nudności [%]	20 vs 35	22 vs 37	18 vs 33	14 vs b.d.	Wymioty [%]	9 vs 19	5 vs 18	7 vs 14	7 vs b.d.	Zaparcia [%]	14 vs 27	19 vs 37	23 vs 39	6 vs b.d.	Zawroty głowy [%]	12 vs 17	18 vs 19	15 vs 19	8 vs b.d.	Senność [%]	13 vs 16	11 vs 20	15 vs 11	b.d vs b.d.	Ból głowy [%]	20 vs 17	15 vs 15	13 vs 8	5 vs b.d.
Punkt końcowy	Badanie																																									
	Buyrak 2010	Afilalo 2010	Wild 2010	Schwartz 2011																																						
Nudności [%]	20 vs 35	22 vs 37	18 vs 33	14 vs b.d.																																						
Wymioty [%]	9 vs 19	5 vs 18	7 vs 14	7 vs b.d.																																						
Zaparcia [%]	14 vs 27	19 vs 37	23 vs 39	6 vs b.d.																																						
Zawroty głowy [%]	12 vs 17	18 vs 19	15 vs 19	8 vs b.d.																																						
Senność [%]	13 vs 16	11 vs 20	15 vs 11	b.d vs b.d.																																						
Ból głowy [%]	20 vs 17	15 vs 15	13 vs 8	5 vs b.d.																																						
<p><b>Taylor 2013 [6]</b> <i>Źródło</i></p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej tapentadolu</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci, u których wystąpił ból przewlekły (dolnego odcinka</p>	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Taylor 2013 dotyczyły porównania TAP<sub>ER</sub> (oceni</p>																																							



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>finansowania:</b> brak</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IB</p>	<p>o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do czerwca 2012 r.</p>	<p>kręgosłupa, zwyrodnieniowy stawów lub związany z bolesną, obwodową neuropatią cukrzycową).</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> tapentadol ER, bezpieczeństwo (TEAEs, zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, rezygnacje z leczenia z powodu TEAEs).</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> badania kliniczne (nie podano dokładnie jakie rodzaje), artykuły przeglądowe;</li> <li><b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed/MEDLINE; EMBASE, Google Scholar, bibliografia zidentyfikowanych publikacji;</li> <li><b>słowa kluczowe:</b> "tapentadol", "prolonged release", "extended release", "chronic pain";</li> <li><b>kryteria wykluczenia:</b> publikacje dotyczące zastosowania tylko TAP<sub>ER</sub>;</li> <li><b>język:</b> tylko angielski.</li> </ul>	<p>interwencja) z OXY<sub>CR</sub> (wybrany komparator) lub z placebo w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym.</p> <p>Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego komparatora, czyli zastosowania TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub> (Buyrak 2010, Afialo 2010, Wild 2010). Ponadto, w zakresie profilu bezpieczeństwa omówione zostaną również wyniki i wnioski z badań uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa, w których porównywano TAP<sub>ER</sub> z PL (Buyrak 2010, Afialo 2010, Schwartz 2011).</p> <p>Wszystkie powyższe badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.</p> <p><b>Wnioski:</b> W ramach przeglądu systematycznego Taylor 2013 nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono w sposób tabelaryczny/opisowy.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego Taylor 2013 zidentyfikowano łącznie 6 RCTs, które dotyczyły leczenia przewlekłego bólu u pacjentów z bólem dolnego odcinka kręgosłupa, chorobą zwyrodnieniową stawów oraz bolesną polineuropatią cukrzycową. Włączone do badań klinicznych ramion obejmowały pacjentów otrzymujących: TAP<sub>ER</sub> (100-250 mg/ 2x dziennie), OXY<sub>CR</sub> (20-50 mg/ 2 x dziennie) lub placebo.</p>
<b>Badanie</b>			
<b>Zmiana natężenia bólu po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych</b>			
	<b>Buyrak 2010</b>	<b>Afialo 2010</b>	<b>Schwartz 2011</b>
<b>TAP<sub>ER</sub> VS PL</b>	-2,9 vs -2,1 p<0,001	-0,7 (-1,04; -0,33)*	-
<b>OXY<sub>CR</sub> VS PL</b>	-2,9 vs -2,1 p<0,001	b.d.	-
<b>TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub></b>	-	-	-3,2 vs -3,3
<b>Zmiana natężenia bólu w całym okresie podtrzymującym</b>			
<b>TAP<sub>ER</sub> VS PL</b>	-2,8 vs -2,1 P<0,001	-0,7 (-1,00; -0,33)*	-
<b>OXY<sub>CR</sub> VS PL</b>	-2,9 vs -2,1 P<0,001	Istotna redukcja (b.d. liczbowych)	-
<b>TAP<sub>ER</sub> VS</b>	-	-	b.d.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																	
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>OXY<sub>CR</sub></th> <th>TEAEs [%]</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub></td> <td>75,5 vs 84,8</td> <td>75,8 vs 87,4</td> </tr> <tr> <td>TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub></td> <td>43,7 vs 61,9</td> <td>43 vs 67,3</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Komplikacje pokarmowe [%]</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>85,7 vs 90,6</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>% wystąpienia poszczególnych AEs</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Pokarmowe 14 vs 29,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Nudności 6,2 vs 13,8</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Biegunka 4,1 vs 8,2</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Wymioty 1 vs 6,6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Zaparcia 1 vs 6,1</td> </tr> </tbody> </table>	OXY <sub>CR</sub>	TEAEs [%]		TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub>	75,5 vs 84,8	75,8 vs 87,4	TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub>	43,7 vs 61,9	43 vs 67,3	<b>Komplikacje pokarmowe [%]</b>					85,7 vs 90,6	<b>% wystąpienia poszczególnych AEs</b>					Pokarmowe 14 vs 29,1			Nudności 6,2 vs 13,8			Biegunka 4,1 vs 8,2			Wymioty 1 vs 6,6			Zaparcia 1 vs 6,1
OXY <sub>CR</sub>	TEAEs [%]																																			
TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub>	75,5 vs 84,8	75,8 vs 87,4																																		
TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub>	43,7 vs 61,9	43 vs 67,3																																		
<b>Komplikacje pokarmowe [%]</b>																																				
		85,7 vs 90,6																																		
<b>% wystąpienia poszczególnych AEs</b>																																				
		Pokarmowe 14 vs 29,1																																		
		Nudności 6,2 vs 13,8																																		
		Biegunka 4,1 vs 8,2																																		
		Wymioty 1 vs 6,6																																		
		Zaparcia 1 vs 6,1																																		
			<p><b>Przerwanie leczenia z powodu TEAEs [%]</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub></td> <td>16,7 vs 31,7</td> <td>19,2 vs 42,7</td> <td>22,1 vs 36,8</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia AEs</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>TAP<sub>ER</sub> vs PL</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>22 (11,2%)/ 196 vs 11 (5,7%)/ 193</td> </tr> </tbody> </table>	TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub>	16,7 vs 31,7	19,2 vs 42,7	22,1 vs 36,8	TAP <sub>ER</sub> vs PL	-	-	22 (11,2%)/ 196 vs 11 (5,7%)/ 193																									
TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub>	16,7 vs 31,7	19,2 vs 42,7	22,1 vs 36,8																																	
TAP <sub>ER</sub> vs PL	-	-	22 (11,2%)/ 196 vs 11 (5,7%)/ 193																																	
			<p>b.d. – w przeglądzie systematycznym nie podano tych informacji. *[LSMD (95% CI)]</p> <p><b>Wnioski:</b> Dwojaki mechanizm aktywności analgetycznej tapentadolu w połączeniu z jego przedłużonym uwalnianiem przyczyniły się do znaczącej redukcji w zakresie natężenia bólu w porównaniu do placebo oraz porównywalnej redukcji względem OXY<sub>CR</sub>. Ponadto, TAP<sub>ER</sub> okazał się bezpieczniejszy od OXY<sub>CR</sub> w redukcji zdarzeń niepożądanych (szczególnie pokarmowych), a także w niższej częstości przerwania leczenia. Redukcja częstości występowania działań niepożądanych (w tym pokarmowych) koreluje z większym wskaźnikiem stosowania się do zaleceń przez pacjentów (ang. <i>compliance</i>). Zebrane dane sugerują zatem, że TAP<sub>ER</sub> może stanowić realną alternatywę dla konwencjonalnych, silnych opioidów stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem.</p>																																	
<b>Afilalo 2013 [7]</b> <i>Źródło finansowania:</i> brak <i>Podtyp badania:</i> IB	<b>Cel:</b> Ocena klinicznej efektywności tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu pacjentów	<b>Populacja:</b> pacjenci z bólem przewlekłym o umiarkowanym i dużym nasileniu; ból nocyceptywny i neuropatyczny.	<p><b>Wnioski:</b> Dwojaki mechanizm aktywności analgetycznej tapentadolu w połączeniu z jego przedłużonym uwalnianiem przyczyniły się do znaczącej redukcji w zakresie natężenia bólu w porównaniu do placebo oraz porównywalnej redukcji względem OXY<sub>CR</sub>. Ponadto, TAP<sub>ER</sub> okazał się bezpieczniejszy od OXY<sub>CR</sub> w redukcji zdarzeń niepożądanych (szczególnie pokarmowych), a także w niższej częstości przerwania leczenia. Redukcja częstości występowania działań niepożądanych (w tym pokarmowych) koreluje z większym wskaźnikiem stosowania się do zaleceń przez pacjentów (ang. <i>compliance</i>). Zebrane dane sugerują zatem, że TAP<sub>ER</sub> może stanowić realną alternatywę dla konwencjonalnych, silnych opioidów stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem.</p>																																	

Badanie		Metodyka		Kryteria selekcji		Wyniki i wnioski			
<p>z przewlekłym nocycyptywnym neuropatycznym o umiarkowanym do dużego nasilenia.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p><b>Przedział czasu wyszukiwaniem:</b> brak informacji.</p>		<p><b>Interwencja:</b> Tapentadol ER.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana natężenia bólu, odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% i 50%), PGIC, jakość życia (EQ-5D, SF-36), bezpieczeństwo.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania kliniczne (nie podano jakiego rodzaju);</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> nie podano;</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> nie podano;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> nie podano;</li> <li>• <b>język:</b> nie podano.</li> </ul>		<p>i neuropatyczny.</p> <p>Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej względem wybranego komparatora, czyli zastosowania TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub> (<i>Buynak 2010, Afilaio 2010, Wild 2010</i> – badania opublikowane NCT00486811 – badanie nieopublikowane). Ponadto, w zakresie profilu bezpieczeństwa omówione zostaną również wyniki i wnioski z badań uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa, w których porównywano TAP<sub>ER</sub> z PL (<i>Buynak 2010, Afilaio 2010, Schwartz 2011</i>).</p> <p>Wszystkie opublikowane badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.</p> <p><b>Wyniki:</b> W ramach przeglądu systematycznego <i>Afilaio 2013</i> nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono na wykresie lub w formie tabelarycznej.</p>					
<b>Badanie</b>									
		<i>Afilaio 2010</i>	<i>NCT00486811</i>	<i>Buynak 2010</i>	<i>Wild 2010</i>	<i>Schwartz 2011</i>			
<b>Zmiana nasilenia bólu po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych</b>									
<b>TAP<sub>ER</sub> vs PL</b>	-0,7 (-1,04; -0,33)*, p<0,01	-0,3 (-0,61; 0,09)*, p=0,152	-0,8 (-1,22; -0,47)*, p<0,001	-0,9 (-1,24; -0,49)*, p<0,001	-	-1,3 (-1,7; -0,92)*, p<0,001			
<b>OXY<sub>CR</sub> vs PL</b>	-0,3 (-0,68; 0,02)*, p=0,069	0,2 (-0,16; 0,54)*, p=0,279	-	-	-	-			
<b>Zmiana nasilenia bólu w całym okresie podtrzymującym</b>									
<b>TAP<sub>ER</sub> vs PL</b>	-0,7 (-1,00; -0,33)*, p<0,01	-0,2 (-0,55; 0,07)*, p=0,135	-0,7 (-1,06; -0,35)*, p<0,001	-	-	-			
<b>OXY<sub>CR</sub> vs PL</b>	-0,3 (-0,67; 0,00)*, p=0,049	0,1 (-0,18; 0,44)*, p=0,421	-0,8 (-1,16; -0,46)*, p<0,001	-	-	-			
<b>Co najmniej 30% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu [n (%) / N]</b>									
<b>TAP<sub>ER</sub></b>	148 (43)/ 344	131 (41,1)/ 319	125 (39,7)/ 315	-	-	105 (53,6)/ 196			
<b>OXY<sub>CR</sub></b>	85 (24,9)/ 342	86 (26)/ 331	99 (30,4)/ 326	-	-	-			

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	
			<b>Co najmniej 50% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu [n (%)/ N]</b>	
			TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>
			110 (32)/ 344	85 (27)/ 315 74 (37,8)/ 196
			59 (17,3)/ 342	76 (23,3)/ 326
			<b>Jakość życia [LSMD vs placebo (SE), p]</b>	
			TAP <sub>ER</sub>	
			EQ-5D <sup>^</sup>	
			0,1 (0,02), p=0,004	0,0 (0,02), p=0,020
			2,8 (0,61), p<0,001	2,3 (0,65), p<0,001
			SF-36 <sup>^^</sup>	
			-1,1 (0,66), p=0,089	0,1 (0,70), p=0,901
			OXY <sub>CR</sub>	
			EQ-5D <sup>^</sup>	
			-0,0 (0,02), p=0,449	0,1 (0,02), p=0,019
			0,3 (0,61), p=0,675	2,3 (0,65), p<0,001
			SF-36 <sup>^^</sup>	
			-3,0 (0,67), p<0,001	-0,7 (0,69), p=0,285
			<b>TEAEs pokarmowe [n (%)/ N]</b>	
			TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>
			148 (43)/ 344	139 (43,7)/ 318
			230 (67,3)/ 342	203 (61,9)/ 328
			<b>Nudność [n (%)/ N]</b>	
			TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>
			74 (21,5)/ 344	64 (20,1)/ 318
			125 (36,5)/ 342	113 (34,5)/ 328
			<b>Wymioty [n (%)/ N]</b>	
			162 (18,1)/ 894	74 (33,2)/ 223

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski			
<b>Hoy 2012 [9]</b> Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IB	<b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy. <b>Przedział czasu wyszukiwaniem:</b> do	<b>Populacja:</b> pacjenci z przewlekłym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego. <b>Interwencja:</b> Tapentadol ER vs oksykodon CR oraz placebo; <b>Punkty końcowe:</b> zmiana natężenia bólu (NRS), odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% i 50%), PGIC, WOMAC, BPI, jakość życia (EQ-5D, SF-36), bezpieczeństwo. <b>Metodyka:</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b> 18 (5,52)/ 344	33 (10,3)/ 319	29 (9,1)/ 318	63 (7,0)/ 894
			<b>OXY<sub>CR</sub></b> 61 (17,8)/ 342	86 (26)/ 331	63 (19,2)/ 328	30 (13,5) /223
			<b>Zaparcia [n (%)/ N]</b>			
			<b>TAP<sub>ER</sub></b> 65 (18,9)/ 344	57 (17,9)/ 319	44 (13,8)/ 318	202 (22,6) / 894
			<b>OXY<sub>CR</sub></b> 126 (36,8)/ 342	116 (35)/ 331	88 (26,8)/ 328	86 (38,6) /223
			<b>Przerwanie leczenia z powodu AEs [%/ N]</b>			
			<b>TAP<sub>ER</sub></b> 19,2/ 344	18,8/ 319	16,7/ 318	22,7/ 894
			<b>OXY<sub>CR</sub></b> 43/ 342	42,6/ 331	32,3/ 328	36,8/ 233
			*[LSMD (95% CI)]. ^Indeks status zdrowotnego. ^^Podsumowanie komponenty fizycznej. ^^^ Podsumowanie komponenty umysłowej. <b>Wnioski:</b> Tapentadol ER podawany w zakresie dawek 100-250 mg/24hennie jest skuteczny w leczeniu przewlekłego bólu o umiarkowanym do dużego nasilenia – ból zwyrodnieniowy stawów, dolnego odcinka kręgosłupa oraz związany z bolesną, obwodową neuropatią cukrzycową. TAP <sub>ER</sub> zapewnia również porównywalną skuteczność co oksykodon CR podawany w zakresie dawek 20-50 mg/24hennie w leczeniu przewlekłego bólu o umiarkowanym do dużego nasilenia – ból zwyrodnieniowy stawów, dolnego odcinka kręgosłupa. Ponadto, leczenie z zastosowaniem TAP <sub>ER</sub> związane było z lepszą tolerancją w zakresie pokarmowych zdarzeń/działań niepożądanych oraz lepszym stosowaniem się do zaleceń (ang. <i>compliance</i> ) w porównaniu do OXY <sub>CR</sub> . Na tej podstawie można wnioskować, że TAP <sub>ER</sub> będzie lepszą opcją terapeutyczną długoterminowego leczenia przewlekłego bólu.			
			W ramach przeglądu systematycznego Hoy 2012 uwzględniono badania kliniczne dotyczące zastosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem o umiarkowanym do dużego nasilenia tj. ból dolnego odcinka kręgosłupa, ból związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, czy związany z bolesną polineuropatią cukrzycową. Wyniki przedstawione w przeglądzie odnoszą się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego komparatora, czyli zastosowania TAP <sub>ER</sub> względem OXY <sub>CR</sub> oraz placebo. Wyniki są zbieżne z danymi przedstawionym w przeglądzie Afila 2013 (przedstawionym i opisanym powyżej). A zatem ponowne ich			

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski				
<p>16 stycznia 2012.</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności tapentadolu o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p><b>Przedział czasu wyszukiwaniem:</b> do dnia 12 stycznia 2011 r.</p> <p><b>Hartrick 2011 [10]</b>  <b>Źródło finansowania:</b> Ortho-McNeil oraz Johnson &amp; Johnson  <b>Podtyp badania:</b> IB</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> badania kliniczne (duże, kontrolowane badania kliniczne z odpowiednią metodologią statystyczną) opublikowane lub nieopublikowane; badania farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne;</li> <li><b>przeszukiwane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, bibliografia zidentyfikowanych publikacji, rejestry badań nieopublikowanych; strony internetowe oraz bazy danych.</li> <li><b>słowa kluczowe:</b> 'tapentadol ER' and ['chronic pain' and 'knee or hip osteoarthritis'] or ['low back pain'] or ['pain' and 'diabetic peripheral neuropathy'];</li> <li><b>kryteria wykluczenia:</b> brak danych;</li> <li><b>język:</b> nie podano.</li> </ul> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z bólem przewlekłym o umiarkowanym i dużym nasileniu.</p> <p><b>Interwencja:</b> Tapentadol ER oraz IR.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana natężenia bólu (w skali NRS), odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> badania kliniczne (nie podano dokładnie jakie);</li> <li><b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed; Google Scholar, publikacje z prywatnych baz;</li> <li><b>słowa kluczowe:</b> "tapentadol", "extended release", "prolonged release", "immediate release";</li> <li><b>kryteria wykluczenia:</b> nie podano;</li> <li><b>język:</b> nie podano.</li> </ul>	<p>przytaczanie jest bezzasadne.</p> <p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Hartrick 2011 badania kliniczne dotyczyły zastosowania tapentadolu o przedłużonym oraz natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pacjentów, u których wystąpił ból przewlekły (TAP<sub>ER</sub>) oraz ból ostry (TAP<sub>IR</sub>). Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej w interwencji względem wybranego komparatora, czyli zastosowania TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub> (Buynak 2010, Afilaio 2010, Wild 2010). Ponadto, w zakresie profilu bezpieczeństwa omówione zostaną również wyniki i wnioski z badań uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa, w których porównywano TAP<sub>ER</sub> z PL (Buynak 2010, Afilaio 2010, Schwartz 2011).</p> <p>Wszystkie powyższe badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.</p> <p><b>Wyniki:</b> W ramach przeglądu systematycznego Hartrick 2011 nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej lub opisowej.</p>				
<p style="text-align: center;"><b>Badanie</b></p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>Afilaio 2010</td> <td>Buynak 2010</td> <td>Wild 2010</td> <td>Schwartz 2011</td> </tr> </table>			Afilaio 2010	Buynak 2010	Wild 2010	Schwartz 2011	<p style="text-align: center;"><b>Zmiana natężenia bólu po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych</b></p>
Afilaio 2010	Buynak 2010	Wild 2010	Schwartz 2011				

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Manchikanti 2011a [11]</b> Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IB</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej terapii opioidowej w długoterminowym leczeniu przewlekłego bólu opioidowego. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, u których występuje ból nienowotworowy obecny przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania; pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie przeciwbólowe. <b>Interwencja:</b> leki przeciwbólowe - opioidowe, podawane doustnie lub</p>	<p><b>TAP<sub>ER</sub> VS PL</b> -0,7 (-1,04; -0,33)*, p&lt;0,001</p> <p><b>OXY<sub>CR</sub> VS PL</b> -0,3 (-0,68; 0,02)*, p=NS</p> <p><b>TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub></b> - Wyniki porównywalne pomiędzy grupami</p> <p><b>Co najmniej 50% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu [%]</b></p> <p><b>TAP<sub>ER</sub> VS PL</b> 32 vs 24,3 P=0,027</p> <p><b>OXY<sub>CR</sub> VS PL</b> 17,3 vs 24,3 P=0,023</p> <p><b>Pokarmowe TEAEs [%]</b></p> <p><b>TAP<sub>ER</sub></b> 43</p> <p><b>OXY<sub>CR</sub></b> 67,3</p> <p><b>PL</b> 26,1</p> <p><b>Przerwanie leczenia z powodu AEs [%]</b></p> <p><b>TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub></b> - 22,1 vs 36,8</p> <p><b>Przerwanie leczenia z powodu pokarmowych AEs [%]</b></p> <p><b>TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub></b> - 8,6 vs 21,5</p> <p>*[LSMD (95% CI)].</p> <p><b>Wnioski:</b> Tapentadol jest pierwszym zatwierdzonym przez FDA lekiem przeciwbólowym, działającym centralnie o dwojakim mechanizmie aktywności (agonista receptora opioidowego i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny). Ta dwoistość mechanizmu działania może być odpowiedzialna za zmniejszenie ryzyka wystąpienia niektórych typowych dla opioidów zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego <i>Manchikanti 2011a</i> dotyczyły porównania opioidów stosowanych w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym, nienowotworowym (leczenie długoterminowe, co najmniej 12 tygodni).</p> <p>Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego komparatora, czyli zastosowania TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub>.</p>

Analiza efektywności klinicznej dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Przedział czasu wyszukiwaniem:</b> wrzesień 2010 r.</p> <p><b>Objęty do:</b></p>	<p>miejscowo przez okres co najmniej 12 tygodni; tapentadol, morfina, kodeina, oksymorfon, metadon, oksykodon, hydrokodon, hydromorfon, oksymorfon, dihydrocodeina, tramadol, fentanyl, leworfanol, buprenorfina, propoxyfen, meperidina, pentazocyna;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> średnia zmiana natężenia bólu, proporcja pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu, jakość życia, zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, przerwanie leczenia z powodu niewystarczającego ustąpienia nasilenia bólu.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania RCT;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ECR, Institute Library, FDA, NGC, DARE, clinicaltrials.gov, referencje zidentyfikowanych przeglądów systematycznych;</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> "RCTs", "chronic non-cancer pain", wszystkie rodzaje bólu przewlekłego „nociceptive, neuropathic, visceral, low back, thoracic, neck, musculoskeletal, rheumatic, localized, generalized, chest, headache, joint pain, arthritis, psychogenic pain”, wszystkie rodzaje opioidów „morphine, codeine, oxycodone, methadone, hydrocodone, hydromorphone, oxymorphone, dihydrocodeine, tramadol, fentanyl, levorphanol, buprenorphine, propoxyphene, meperidine, tapentadol, pentazocine”;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> nie podano;</li> <li>• <b>język:</b> nie podano.</li> </ul>	<p>Wnioski (na podstawie badań klinicznych dotyczących tapentadolu): Tapentadol ER okazał się lekiem skutecznym (istotnie redukującym natężenie bólu względem placebo), przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Na uwagę zasługuje fakt, że podanie TAP<sub>ER</sub> związane jest z mniejszym ryzykiem występowania (w porównaniu do OXY<sub>CR</sub>) pokarmowych zdarzeń niepożądanych (tj. zaparć, nudności czy wymiotów).</p>	
<p><b>Manchikanti 2011b [12]</b></p> <p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej (skuteczności)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym leczeni</p>	<p><b>Wnioski (na podstawie badań klinicznych dotyczących tapentadolu):</b> Tapentadol ER okazał się lekiem skutecznym (istotnie redukującym natężenie bólu względem placebo), przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Na uwagę zasługuje fakt, że podanie TAP<sub>ER</sub> związane jest z mniejszym ryzykiem występowania (w porównaniu do OXY<sub>CR</sub>) pokarmowych zdarzeń niepożądanych (tj. zaparć, nudności czy wymiotów).</p>	
<b>Badanie</b>			
<b>Wyniki i wnioski</b>			
<p>(Buyrak 2010, Afialo 2010, Wild 2010). Wszystkie powyższe badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA. <b>Wyniki:</b> W ramach przeglądu systematycznego Manchikanti 2011a nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników (ponieważ wg autorów przeglądu żadne z włączonych badań klinicznych nie spełniało kryteriów włączenia w ramach metaanaliz). Wyniki przedstawiono w sposób tabelaryczny/ opisowy.</p>			
<b>Badanie</b>			
<b>Afialo 2010 Buyrak 2010 Wild 2010</b>			
<b>Zmniejszenie natężenia bólu</b>			
TAP <sub>ER</sub> VS OXY <sub>CR</sub>	b.d.	TAP <sub>ER</sub> oraz OXY <sub>CR</sub> istotnie zmniejszyły natężenie bólu względem grupy otrzymującej PL.	TAP <sub>ER</sub> : z 7,6 do 4,4 OXY <sub>CR</sub> : z 7,6 do 4,5
<b>Co najmniej 50% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu [%]</b>			
TAP <sub>ER</sub> VS OXY <sub>CR</sub>	32 vs 17,3	b.d.	b.d.
<b>Pacjenci, którzy ukończyli badanie [%]</b>			
TAP <sub>ER</sub> VS OXY <sub>CR</sub>	52,6 vs 34,5	52 vs 40	46,2 vs 35
<b>Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane [%]</b>			
TAP <sub>ER</sub> VS OXY <sub>CR</sub>	75,9 vs 87,4	b.d.	86 vs 91
<b>Pokarmowe zdarzenia niepożądane [%]</b>			
TAP <sub>ER</sub> VS OXY <sub>CR</sub>	43 vs 67,3	43,7 vs 61,9	
<b>TEAEs</b>			
TAP <sub>ER</sub> VS OXY <sub>CR</sub>	b.d.	TAP <sub>ER</sub> powodował w porównaniu z OXY <sub>CR</sub> mniej TEAEs.	



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Źródło finansowania:</b> brak</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IB</p>	<p>Klinicznej i bezpieczeństwa leczenia przewlekłego opioidowego w przewlekłym bólu nienowotworowym.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do listopada 2010.</p>	<p>opioidami.</p> <p><b>Interwencja:</b> opioidy (tapentadol, hydrokodon, oksykodon, morfina, tramadol, metadon, fentanyl, oksymoron, kodeina, buprenorfina).</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana natężenia bólu, poprawa funkcjonowania pacjenta, bezpieczeństwo.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> badania kliniczne (RCT, non-RCT), przeglądy systematyczne, wytyczne, przeglądy narracyjne; badania dotyczące leczenia krótkoterminowego (&lt;6 miesięcy) oraz długoterminowego (co najmniej 1 rok);</li> <li><b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed, Embase, Cochrane Library, ECRI Institute Library, FDA, NCC, DARE, wcześniejsze przeglądy systematyczne oraz referencje, strona <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>;</li> <li><b>słowa kluczowe:</b> "non-cancer pain", "opioids";</li> <li><b>kryteria wykluczenia:</b> nie podano;</li> <li><b>języki:</b> nie podano.</li> </ul>	<p>(w tym tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu) w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nienowotworowy ból.</p> <p>Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego komparatora, czyli zastosowania TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010).</p> <p>Uwzględnione badanie kliniczne zostało włączone w ramach niniejszego raportu HTA.</p> <p><b>Wyniki:</b> W ramach przeglądu systematycznego <i>Manchikanti 2011b</i> nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki z badania <i>Wild 2010</i> przedstawiono w formie opisowej i są one zgodne z wynikami omówionymi w ramach rozdziału 10 niniejszej analizy (w związku z powyższym nie omawiano ich po raz kolejny).</p> <p><b>Wnioski ogólne z przeglądu:</b> Przeprowadzony przegląd systematyczny podkreślił brak w literaturze publikacji dotyczących długoterminowego leczenia opioidowego.</p>
<p><b>Riemsma 2011 [13]</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Grünenthal GmbH</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej silnych opioidów oraz nowego leku (tapentadol) o przedłużonym uwalnianiu) stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego o dużym nasileniu.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> 1980 – listopad 2010.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z przewlekłym bólem o dużym nasileniu (ból nowotworowy i nienowotworowy).</p> <p><b>Interwencja:</b> m.in. tapentadol – ER oraz IB, oksykodon, buprenorfina, morfina, metadon.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie podano dokładnie, ale uwzględniono następujące wyniki – odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% i 50% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu), PGIC, przerwanie udziału w badaniu (ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych, braku efektywności), SAEs, zaparcia, nudności, wymioty, bezsenność, zawroty głowy, natężenie bólu, jakość życia, jakość snu.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> badania RCT, badania cross-over jeśli wyniki dla pierwszej</li> </ul>	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego <i>Riemsma 2011</i> dotyczyły porównania opioidów stosowanych w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym, o dużym nasileniu.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego <i>Riemsma 2011</i> przeprowadzono m.in. łączną metaanalizę wyników z badań dotyczących zastosowania TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub> (<i>Buynak 2010</i>, <i>Afiła 2010</i>, <i>Wild 2010</i> – badania opublikowane; <i>Lange 2009</i>, <i>Gładstein 2007</i> – badania nieopublikowane) oraz uwzględniających podanie TAP<sub>IR</sub> względem OXY<sub>IR</sub> (<i>Hale 2009</i>, <i>Hartrick 2009</i>). Dodatkowo w badaniach: <i>Buynak 2010</i>, <i>Afiła 2010</i>, <i>Hartrick 2009</i> (badania nieopublikowane) podawano również placebo.</p> <p>Wszystkie powyższe opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania TAP<sub>ER</sub> zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.</p> <p><b>Wyniki:</b> Z uwagi na fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego <i>Riemsma 2011</i> przeprowadzono ilościową agregację wyników z badaniami oceniającymi zastosowanie dwóch różnych formułacji tapentadolu (ER</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>ich fazy były osobno przedstawione, badania dotyczące pacjentów dorosłych (powyżej 18 roku życia), badania kliniczne bez względu na status publikacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CDSR, CENTRAL, DARE, HTA, LILACS, GIN, clinicaltrials.gov, metaregister of Controlled Trials (mRCT), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) oraz referencje zidentyfikowanych publikacji i przeglądy systematycznych; strony agencji HTA</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> szczegółowo omówione w załączniku (Appendix) do opracowania wtórnego <i>Riemsma 2011</i></li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> badania, w których pacjenci przed randomizacją przyjmowali interwencję lub interwencji w innej formie/postaci;</li> <li>• <b>język:</b> nie ograniczono.</li> </ul>			<p>IIR), nie możliwe jest przedstawienie wyników osobno dla każdej z nich.</p> <p>Poniżej uwzględniono wyniki efektywności klinicznej dla badań, w których porównywano TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> oraz TAP<sub>IR</sub> vs OXY<sub>IR</sub>. Przedstawiono również wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa, odnoszące się do porównania TAP<sub>ER</sub> lub TAP<sub>IR</sub> względem placebo.</p>
<p><b>Punkt końcowy</b></p>			<p><b>Wynik metaanalizy [Risk Ratio (95% CI)]</b></p>
<p>TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> lub TAP<sub>IR</sub> vs OXY<sub>IR</sub></p>			<p>TAP<sub>ER</sub> lub TAP<sub>IR</sub> vs TAP<sub>ER</sub> lub TAP<sub>IR</sub> vs PL</p>
<p>Co najmniej 30% poprawa w zakresie natężenia bólu</p>			<p>0,72 (0,59; 0,88)</p>
<p>Co najmniej 50% poprawa w zakresie natężenia bólu</p>			<p>0,74 (0,59; 0,94)</p>
<p>PGIC</p>			<p>0,90 (0,82; 1,00)</p>
<p>Natężenie bólu</p>			<p>MD=-2,45 (-4,04; -0,86)</p>
<p>Jakość snu</p>			<p>0,96 (0,90; 1,02) MD=0,00 (-0,17; 1,04)</p>
<p>Jakość życia</p>			<p>MD=0,06 (0,01; 0,11)</p>
<p>Przerwanie udziału w badaniu (ogółem)</p>			<p>0,80 (0,73; 0,88)</p>
<p>Przerwanie udziału w badaniu z powodu AEs</p>			<p>1,39 (1,08; 1,78)</p>
<p>Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku efektywności</p>			<p>0,58 (0,47; 0,71)</p>
<p>SAEs</p>			<p>1,80 (1,27; 2,55)</p>
<p>Zaparcia</p>			<p>0,53 (0,28; 1,00)</p>
<p>Nudności</p>			<p>0,51 (0,45; 0,58)</p>
<p>Wymioty</p>			<p>0,61 (0,52; 0,72)</p>
<p>Bezsenność</p>			<p>0,48 (0,38; 0,60)</p>
<p>Zawroty głowy</p>			<p>0,82 (0,65; 1,04)</p>
<p><b>Wnioski:</b></p>	<p>Wyników i wniosków uzyskanych na podstawie</p>		<p>0,90 (0,78; 1,04)</p>
			<p>1,07 (0,39; 2,97)</p>
			<p>2,34 (1,84; 2,98)</p>
			<p>2,84 (2,34; 3,45)</p>
			<p>3,07 (2,17; 4,34)</p>
			<p>3,68 (2,60; 5,21)</p>
			<p>3,16 (2,37; 4,22)</p>

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

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>przeprowadzonych w ramach przeglądu systematycznego Riemsmas 2011 metaanaliz nie można odnieść bezpośrednio do oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji TAP<sub>ER</sub> względem wybranego komparatora (OXY<sub>CR</sub>). W ramach omawianego przeglądu systematycznego przeprowadzono agregację wyników łącznie dla badań dotyczących zastosowania TAP<sub>ER</sub> i TAP<sub>IR</sub>.</p>

AEs – zdarzenia niepożądane; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny; TEAEs – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia; TAP<sub>ER</sub> – tapentadol o przedłużonym uwalnianiu; OXY<sub>CR</sub> – oksykodon o przedłużonym uwalnianiu; OXY/NAL – oksykodon w połączeniu z naloksonem; PL – placebo; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane; LSMO – *least squares mean difference*

## 6. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO OPUBLIKOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 (*Imanaka 2013* [1, 2], *Afilalo 2010* [3, 4], *Buynak 2010* [5, 6], *Wild 2010* [7, 8], *Etropolski 2011* [9, 10]) randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonem o przedłużonym/ kontrolowanym uwalnianiu oraz 1 badanie randomizowane, w którym porównywano efektywność kliniczną TAP<sub>ER</sub> z morfiną o przedłużonym uwalnianiu (MOR<sub>CR</sub>) (*Kress 2014* [11, 12]).

Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 1 zakończone (nieopublikowane) badanie RCT (*NCT00486811*), dla którego uzyskano dostęp do pełnego raportu CSR (ang. *Clinical Study Report*) i które zostało włączone do analizy głównej raportu (██████████).

W zakresie zidentyfikowanych prób klinicznych: 2 RCT (*Imanaka 2013*, *Kress 2014*) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz 5 RCT (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, *Wild 2010*, *Etropolski 2011*, ██████████) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym (tj. ból dolnego odcinka kręgosłupa, ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową/schyłkową stawów).

Na podstawie odnalezionych danych (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z następujących części:

### I) Przewlekły ból nowotworowy:

- a) badanie *Imanaka 2013* - okres obserwacji do 4 tyg.
- b) badanie *Kress 2014* - okres obserwacji do 6 tyg. (2 tyg. miareczkowania + 4 tyg. leczenia podtrzymującego).

### II) Przewlekły ból nienowotworowy:

- a) ból z powodu schyłkowej, zwyrodnieniowej choroby stawów - badanie *Etropolski 2011* (okres obserwacji do 4 tyg.);
- c) ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa - badania *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, ██████████ w zakresie zbieżnych okresów obserwacji oraz punktów końcowych możliwość przeprowadzenia statystycznej agregacji danych (okres obserwacji do 15 tyg.);
- d) ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa - badanie *Wild 2010* (okres obserwacji do 52 tyg.).

Biorąc pod uwagę charakter bólu oraz sprecyzowany zakres wskazań refundacyjnych („Nowotwory złośliwe” oraz „Wszystkie zarejestrowane wskazania”) wyniki przeglądu zostaną przedstawiono osobno dla chorych z przewlekłym bólem nowotworowym oraz nienowotworowym.

Z uwagi, iż w zakresie pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym odnaleziono próby kliniczne z różnym okresem obserwacji, autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej osobno dla krótkiego (4 tyg.), średniego (15 tyg.) oraz długiego (52 tyg.) okresu obserwacji. Statystyczna agregacja danych będzie przeprowadzona jedynie dla 15 tyg. okresu obserwacji.

Autorzy raportu uznali za zasadne przeprowadzenie także analizy wrażliwości dla 15-tyg. okresu obserwacji w oparciu o wyniki uzyskane jedynie na podstawie opublikowanych badań klinicznych tj. *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej przedstawiono w załączniku 18.5.

## 7. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NOWOTWOROWYM (4 TYG.)

### 7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno, pierwotne badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące TAP<sub>ER</sub> z OXY<sub>CR</sub>: *Imanaka 2013*.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja Imanaka z 2013 roku [1]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (NCT01165281) [2]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane z źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji pełnotekstowej. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Imanaka 2013* [1], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

W badaniu *Imanaka 2013* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w postaci doustnej z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu również podawanym w postaci doustnej, w populacji dorosłych pacjentów rasy azjatyckiej (Japończycy, Koreańczycy) z przewlekłym bólem nowotworowym. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> w 4-tygodniowym okresie obserwacji.

Badanie *Imanaka 2013* jest wieloośrodkowym badaniem z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem próby, typu *non-inferiority*. Blokową procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1, automatycznie (przy pomocy systemu komputerowego) przypisując numer randomizacyjny każdemu z pacjentów.

W badaniu *Imanaka 2013* testowano hipotezę o co najmniej porównywalnej skuteczności TAP<sub>ER</sub> do OXY<sub>CR</sub> (*non-inferiority*). Zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu *superiority*, *non-inferiority* i *equivalence*<sup>4</sup> można stwierdzić, że badanie *Imanaka 2013* umożliwi wiarygodne wnioskowanie zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze TAP<sub>ER</sub> nad OXY<sub>CR</sub>.

Badanie obejmowało 3 fazy: tygodniowa faza skryningu, 4-tygodniowa faza podwójnie zaślepionego leczenia w 2 równoległych ramionach badania (włączając titrację oraz fazę leczenia podtrzymującego) oraz 1-tygodniowa faza *follow-up* (tzw. faza *post-treatment*).

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *Imanaka 2013*.

<sup>4</sup> The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc) [Dostęp w dniu 06.06.2014]

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka badania włączonego do analizy: Imanaka 2013**

Badanie		Imanaka 2013 (II A)
Ocena w skali Jadad		5/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 53 ośrodki
Typ badania		Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
Metodyka	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> . Zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> ), zapewniający utajenie randomizacji.
	Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i> ). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami) oraz badaczami badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych**.
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie, że testowana interwencja lekowa (TAP <sub>ER</sub> ) jest nie mniej skuteczna (ang. <i>non-inferiority</i> ) niż technologia alternatywna (OXY <sub>CR</sub> ) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. ocena natężenia bólu w skali NRS: średnia zmiana po 4 tyg. leczenia (3 ostatnie dni podawania leku) względem wartości wyjściowych. Margines nie mniejszej skuteczności dla średniej zmiany liczby punktów oceny natężenia bólu wg 11-punktowej skali numerycznej NRS dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 1 punkta (SD = 2,5 pkt.). Wielkość próby była wystarczająca również do statystycznego testowania różnic w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.
	Oceniane w badaniu punkty końcowe	<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS: średnia zmiana po 4 tyg. leczenia (3 ostatnie dni podawania leku) względem wartości wyjściowych.</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie - odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu;</li> <li>Ogólna ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC;</li> <li>Zastosowanie terapii ratunkowej (leczenie doraźne) za pomocą morfiny o natychmiastowym uwalnianiu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetki pacjentów, którzy stosowali morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (MOR<sub>IR</sub>) z powodu wystąpienia bólu przebijającego;</li> <li>Średnia liczba dni, w których pacjenci stosowali terapię ratunkową MOR<sub>IR</sub>;</li> <li>Średnia liczba dawek MOR<sub>IR</sub> na dzień;</li> <li>Średnia całkowita dzienna dawka (TDD) MOR<sub>IR</sub>.</li> </ul> </li> </ul> <b>Bezpieczeństwo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia);</li> <li>Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs: ogółem, żołądkowo-jelitowych, progresja choroby (ang. <i>TEAEs leading to study drug discontinuation</i>);</li> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane: ogółem, progresja choroby (ang. <i>serious AEs</i>);</li> <li>Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;</li> <li>Zdarzenia niepożądane w subpopulacjach</li> </ul> </li> <li>Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.</li> </ul>
Informacje o utracie pacjentów z badania		Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji

Badanie	Imanaka 2013 (II A)
<b>Analiza ITT</b>	<p>Nie zachowano. Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>), obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których uzyskano jeden wynik po okresie wyjściowym w zakresie skuteczności, niezależnie od tego czy formalnie spełniali kryteria kwalifikacji do okresu leczenia podtrzymującego (ang. <i>maintenance period</i>);</li> <li>▪ PP (ang. <i>Per Protocol</i>), obejmującej pacjentów z populacji FAS, którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania - podstawowa analiza badania;</li> <li>▪ SAF (ang. <i>safety set</i>) - pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, analizowani zgodnie z tym, jaki lek rzeczywiście przyjmowali – w analizie bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Randomizacji poddano 343 pacjentów: 171 pacjentów do grupy TAP<sub>ER</sub> oraz 172 pacjentów do grupy OXY<sub>CR</sub>. 3 pacjentów z grupy TAP<sub>ER</sub> nie przyjęło żadnej dawki leku i zostało wyłączonych z analizy.</p> <p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 58 pacjentów (34,5%; 58/168) z grupy TAP<sub>ER</sub> i 51 pacjentów z grupy OXY<sub>CR</sub> (29,7%; 51/172).</p> <p>Natomiast utrata pacjentów z leczenia wyniosła odpowiednio: 55 pacjentów (32,7%) z grupy TAP<sub>ER</sub> i 49 z grupy OXY<sub>CR</sub> (28,5%).</p> <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Grupa TAP<sub>ER</sub>:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia niepożądane: 12 (7,1%),</li> <li>○ progresja choroby: 11 (6,5%),</li> <li>○ wycofanie zgody na udział w badaniu: 8 (4,8%),</li> <li>○ decyzja pacjenta: 8 (4,8%),</li> <li>○ naruszenie protokołu badania: 5 (3,0%),</li> <li>○ brak skuteczności leczenia: 4 (2,4%),</li> <li>○ <i>non-compliance</i>: 1 (0,6%),</li> <li>○ zgony: 0 (0%),</li> <li>○ inne: 6 (3,6%).</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Grupa OXY<sub>CR</sub>:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia niepożądane: 14 (8,1%),</li> <li>○ progresja choroby: 15 (8,7%),</li> <li>○ wycofanie zgody na udział w badaniu: 8 (4,7%),</li> <li>○ decyzja pacjenta: 1 (0,6%),</li> <li>○ naruszenie protokołu badania: 5 (2,9%),</li> <li>○ brak skuteczności leczenia: 1 (0,6%),</li> <li>○ <i>non-compliance</i>: 4 (2,3%),</li> <li>○ zgony: 1 (0,6%),</li> <li>○ inne: 0 (0%).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	Janssen Research & Development, LLC
<b>Publikacje/inne źródła danych</b>	Imanaka 2013 [1], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [2]
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT01165281

^Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;  
TDD - całkowita dzienna dawka (ang. *total daily doses*). \*Obliczone na podstawie dostępnych danych;  
\*\* Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *ClinicalTrials.gov* [2];

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, badanie *Imanaka 2013* jest wysoce wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach (32,7% vs 28,5%), ale przekroczyła 20% próby. Należy jednak wyraźnie podkreślić, że wysoki odsetek utraconych pacjentów wynika z zaawansowanej choroby nowotworowej – ponad 92% ma zdiagnozowany nowotwór z obecnymi przerzutami.

W ocenie skuteczności klinicznej autorzy badania *Imanaka 2013* zdefiniowali tzw. populację FAS (ang. *full analysis set*) oraz populację PP (ang. *per protocol*). Populacja FAS, obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz, u których uzyskano jeden wynik po okresie wyjściowym w zakresie skuteczności,



niezależnie od tego czy pacjenci formalnie spełniali kryteria kwalifikacji do okresu *maintenance*.

Populacja PP, obejmowała pacjentów z populacji FAS, którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania (tj. zastosowanie leków zakazanych, nie stosowanie się do zaleceń terapeutycznych – tzw. *non-compliance*, naruszenie wymogów prawnych, lub wymogów w zakresie leczenia tj. wykorzystanie leków ratunkowych >6 razy w ciągu ostatnich 3 dni lub czas podawania badanego leku ≤ 7 dni).

Brakujące dane uzupełniano metodą LOCF (wynik uzyskany w ostatniej dostępnej obserwacji). Zdefiniowana populacja FAS oraz PP nie jest równa populacji poddanej randomizacji (171 pts. vs 172 pts.), w związku z czym reguła ITT nie została zachowana. Zgodnie z informacją zawartą w badaniu warianty analiz z zastosowaniem metody LOCF oraz reguły *per-protocol* potwierdziły stabilność wyników analizy głównej, niezależnie od zastosowanej zasady definiowania zbioru danych do analizy.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAF (ang. *safety set*), obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał.

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*)<sup>5</sup> – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym (jest w tym przypadku mniej konserwatywna niż analiza *per-protocol*, podobnie jak w analizach bezpieczeństwa).<sup>6</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu *Imanaka 2013*.

**Tabela 6.**  
**Przepływ pacjentów w badaniu *Imanaka 2013***

Badanie	Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	Skryning: N = 374 → Randomizacja: N = 343	
		TAP <sub>ERr</sub> n(%)	OXY <sub>CRr</sub> n(%)
<b><i>Imanaka 2013 (II A)</i></b>	Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i> )	171 (100)	172 (100)
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) – FAS	b.d.	b.d.
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) – <i>per protocol</i> (PP)	126 (73,7*)	139 (80,8*)
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) – <i>safety set</i> (SAF)	168 (98,2*)	172 (100*)
	Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do ukończenia leczenia (ang. <i>completed treatment</i> )	113 (67,3)	123 (71,5)
	Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do jego ukończenia (ang. <i>completed study</i> )	110 (65,5)	121 (70,3)

<sup>5</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) [Dostęp w dniu 06.06.2014]

<sup>6</sup> *Ibidem* oraz The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc) [Dostęp w dniu 06.06.2014]

Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>discontinued</i> )	58* (34,5*)	51* (29,7*)
--	-------------	-------------

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

## 7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Imanaka 2013* przedstawiono poniżej.

**Tabela 7.**  
**Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Imanaka 2013***

<i>Imanaka 2013 (II A)</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 20</math> lat, którzy udzielili pisemnie świadomej zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek związanych z nim procedur;</li> <li>▪ Pacjenci ze zdiagnozowanym jakimkolwiek typem nowotworu oraz obecnym przewlekłym bólem związanym z chorobą nowotworową;</li> <li>▪ Ocena natężenia bólu na 24h przed rozpoczęciem procedury randomizacji wynosząca co najmniej 4 punkty w 11- punktowej skali numerycznej NRS;</li> <li>▪ Brak leczenia opioidami na 28 dni przed włączeniem do badania (za wyjątkiem fosforanu kodeiny w dawce <math>\leq 60</math> mg/dzień lub fosforanu dihydrokodeiny w dawce <math>\leq 30</math> mg/dzień);</li> <li>▪ Pacjenci niezadowoleni z aktualnego przeciwbólowego leczenia bólu nowotworowego;</li> <li>▪ Pacjenci z bólem nowotworowym, który w opinii badacza może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niekontrolowane lub klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca (arytmia);</li> <li>▪ Pacjenci ze znanym wywiadem lub aktualnie trwającą chorobą powodującą: wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzenia świadomości, senność lub problemy z oddychaniem;</li> <li>▪ Jakiegokolwiek choroby dla, których stosowanie opioidów jest przeciwwskazane;</li> <li>▪ Pacjenci, którzy na 28 dni przed skryningiem lub w czasie trwania badania przeszli operację, której celem było wyleczenie choroby podstawowej lub wyleczenie bólu nowotworowego;</li> <li>▪ Radioterapia w ciągu 7 dni przed okresem skryningu;</li> <li>▪ Zaburzenia psychiczne lub jednocześnie objawy towarzyszące bólom, które mogą mieć potencjalny wpływ na wyniki badania (zarówno w ocenie skuteczności, jak i bezpieczeństwa);</li> <li>▪ Pacjenci, których wyniki badań laboratoryjnych w okresie skryningu wynoszą:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ liczba białych krwinek <math>\leq 3000/\mu\text{L}</math>,</li> <li>○ liczba płytek krwi <math>\leq 10,0 \times 10^4/\mu\text{L}</math>,</li> <li>○ hemoglobina <math>\leq 9,5</math> g/dL,</li> <li>○ całkowite stężenie wapnia w surowicy <math>&gt; 12,5</math> mg/dL,</li> <li>○ poziom ALT lub AST <math>\geq 3 \times \text{ULN}</math>,</li> <li>○ poziom bilirubiny całkowitej <math>\geq 1,5 \times \text{ULN}</math>,</li> <li>○ poziom kreatyniny <math>\geq 2</math> mg/dL.</li> </ul> </li> </ul>

ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

W publikacji *Imanaka 2013* zawarto informację, iż wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badania podpisali pisemną zgodę na jego przeprowadzenie.

Randomizacją w badaniu *Imanaka 2013* objęto 343 pacjentów spełniających powyższe kryteria (171 pts. przydzielonych do grupy TAP<sub>ER</sub>; 172 pts. zakwalifikowanych do grupy OXY<sub>CR</sub>). Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w tabeli poniżej obejmowała 168 pts. z grupy TAP<sub>ER</sub> oraz 172 pts. z grupy OXY<sub>CR</sub> (populacja SAF).

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Imanaka 2013)**

Parametr	Imanaka 2013 (II A)	
	TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>
Liczebność populacji, N	168	172
Wiek w latach, średnia (SD)	65,5 (11,21)	64,9 (11,41)
Kategorie wiekowe, n (%)	< 65 lat	77 (45,8)
	≥ 65 lat	91 (54,2)
Płeć męska, n (%)	90 (53,6)	100 (58,1)
Płeć żeńska, n (%)	78 (46,4)	72 (41,9)
Kraj, n (%)	Japonia	111 (66,1)
	Korea	57 (33,9)
Średnia masa ciała w kg (SD)	55,6 (10,37)	56,1 (10,73)
Wyjściowy poziom natężenia bólu w skali numerycznej NRS, średnia (SD)	5,5 (1,49)	5,4 (1,35)
Stopień natężenia bólu w skali numerycznej NRS, n (%)	Umiarkowany*	132 (79,0)
	Duży**	35 (21,0)
		134 (77,9)
		38 (22,1)

\* Ból o nasileniu umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badania, jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS (11-punktowa skala numeryczna) od 4 pkt. do <7 pkt.;

\*\* Ból o dużym umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badania jako uzyskanie NRS ≥7 punktów.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *Imanaka 2013* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 343 pacjentów (powyżej 20 r.ż.) rasy azjatyckiej z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Imanaka 2013* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Istotnym jest fakt, iż stopień zaawansowania choroby nowotworowej był duży; ponad 92% pacjentów włączonych do badania miało zdiagnozowany nowotwór z obecnymi już przerzutami. Najczęściej występujące u pacjentów włączonych do badania typy nowotworów to: nowotwory przewodu pokarmowego (TAP<sub>ER</sub>: 41,7% vs OXY<sub>CR</sub>: 37,8%) oraz nowotwory układu oddechowego i śródpiersia (TAP<sub>ER</sub>: 31,5% vs OXY<sub>CR</sub>: 26,7%).

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na zgodność populacji uwzględnionej w badaniu z populacją docelową objętą wnioskiem refundacyjnym (tj. zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Paalexia retard®). Pomimo, że stopień natężenia bólu określony w kryteriach włączenia do badania zakładał, że do analizowanej próby klinicznej włączano pacjentów z NRS ≥4 pkt., rzeczywista populacja chorych uwzględniona w badaniu *Imanaka 2013* (na podstawie charakterystyki wyjściowej) uzyskała średni wyjściowy poziom natężenia bólu w skali NRS powyżej 5,5 punkta. Powszechnie wiadome jest, że skala numeryczna NRS 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. Kwestią najbardziej istotną z punktu polskiej perspektywy jest fakt, że zgodnie z polskimi

wytycznymi<sup>7</sup> oraz na podstawie opinii ankietowanych ekspertów medycznych<sup>8</sup> już NRS powyżej 5–6 punktów klasyfikuje ból jako ten o dużym nasileniu, co ma miejsce w włączonej próbie klinicznej.

A zatem, populacja docelowa uwzględniona w próbie klinicznej *Imanaka 2013* jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Palexia retard®, czyli: leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

### 7.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) zastosowanych w badaniu *Imanaka 2013*.

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka interwencji (*Imanaka 2013*)**

Badanie	I	Dawkowanie <sup>^</sup>	Sposób podania leku	Okres leczenia*
<b><i>Imanaka 2013 (II A)</i></b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP <sub>ER</sub> ): 25-200 mg podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	4 tyg.
	<b>OXY<sub>CR</sub></b>	Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY <sub>CR</sub> ): 5-40 mg podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	

\* - dotyczy okresu, w którym zastosowano podwójne zaślepienie;

<sup>^</sup>Zastosowane dawki TAP<sub>ER</sub> oraz OXY<sub>CR</sub> są względem siebie ekwianalgetyczne tj. przelicznik tapentadolu na oksykodon wynosi 5:1 (szczegółowe informacje przedstawiono w APD, w rozdziale 5.4)

Badanie obejmowało 3 fazy: tygodniowa faza skryningu, 4-tygodniowa faza podwójnie zaślepionego leczenia w 2 równoległych ramionach badania (włączając titrację oraz fazę leczenia podtrzymującego) oraz 1-tygodniowa faza *post-treatment*.

Mediana czasu trwania leczenia w obu porównywanych grupach terapeutycznych wyniosła 28,0 dni. 72% pacjentów z grupy tapentadolu ER (121/168) oraz 77,3% (133/172) z grupy oksykodonu CR przyjmowało leki przez więcej niż 21 dni. Mediana ze średnich całkowitych dziennych dawek (TDD) przyjętych w czasie 4-tygodniowej terapii wyniosła 64,5 mg w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 13,8 mg w grupie OXY<sub>CR</sub>. Istotnym jest, że mediana z modalnych całkowitych średnich dawek została wyznaczona na 50 mg w grupie ocenianej interwencji oraz 10,0 mg w grupie kontrolnej.

**Rozpoczęcie leczenia:** pacjenci rozpoczęli leczenie od przyjmowania niskich dawek opioidów, tj. tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w dawce 25 mg przyjmowany dwa razy na dobę oraz ekwianalgetyczna dawka oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu tj. 5 mg przyjmowany również dwa razy na dobę.

<sup>7</sup> Dobrogowski J, Krajnik M, Jassem J, Wordliczek J, Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 2: 55–68; Dobrogowski Jan, Przekłasa-Muszyńska Anna, Kocot-Kępska Magdalena. Farmakologiczne leczenie bólu przewlekłego. *Przew Lek* 2010; 2: 112-120; Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 2486-2500

<sup>8</sup> Badanie ankietowe dotyczące leczenia bólu przeprowadzone wśród czołowych polskich ekspertów w tej dziedzinie. Badanie niepublikowane, 2014.

Po rozpoczęciu terapii, dawkowanie było dostosowywane indywidualnie do występującego u pacjenta poziomu natężenia bólu, celem zapewnienia choremu właściwego efektu analgetycznego.

**Okres miareczkowania (dostosowywania dawki):** pacjenci mogli zwiększyć dawkę opioidu, adekwatnie do stopnia natężenia bólu maksymalnie do:

- TAP<sub>ER</sub>: 200 mg podawanego dwa razy na dobę;
- OXY<sub>CR</sub>: 40 mg podawanego dwa razy na dobę.

Istotnym jest fakt, że identyczną dawkę opioidu pacjent musiał przyjąć co najmniej 4 razy. Zwiększenie dawki opioidu miało miejsce od trzeciego dnia okresu miareczkowania (titracji).

Pacjenci, którzy chcieli zwiększyć dawkę opioidu byli weryfikowani (na podstawie oceny badacza) pod kątem następujących kryteriów: 24 godzinny ból o intensywności w skali NRS powyżej 4 pkt. (względem poprzedniego pomiaru) oraz zastosowanie co najmniej 3 razy w ciągu dnia leku ratunkowego z powodu wystąpienia bólu przebijającego. Należy jednak podkreślić, iż ww. kryteria nie były wymogiem, ani koniecznością w zakresie zwiększania dawki opioidu, a jedynie każdy pacjent był weryfikowany pod ich kątem. W czasie trwania badania każdy pacjent w razie potrzeby (bezpieczeństwo, działania niepożądane) mógł również zmniejszyć zastosowaną dawkę tapentadolu (dawka nie mogła być niższa niż 25 mg, dwa razy na dobę) czy oksykodonu (dawka nie mogła być niższa niż 5 mg, dwa razy na dobę).

Należy podkreślić, że dawkowanie porównywanych opioidów było dostosowywane indywidualnie do takiego poziomu, żeby zapewnić pacjentom właściwy efekt analgetyczny, przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjenci z NRS <3 pkt., którzy nie stosowali leczenia ratunkowego więcej niż dwa razy dziennie oraz jednocześnie przyjmowali stabilne dawki badanego leku (pacjent musiał przyjąć sześć kolejnych identycznych dawek) przez okres kolejnych 3 dni, kwalifikowali się do przejścia w fazę leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance period*); pacjenci, którzy nie spełnili ww. kryteriów pozostawali w fazie miareczkowania oraz byli również dopuszczeni do kontynuowania leczenia w zakresie 4-tygodniowej fazy *double-blind*.

Pacjenci w fazie leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance period*): przyjmowali optymalne dawki opioidu ustalone w fazie miareczkowania; dozwolone było zwiększanie dawki, za wyjątkiem 3 ostatnich dni badania. Poziom dawki ocenianych opioidów w czasie ostatnich 3 dni badania musiały być utrzymywane na stałym poziomie.

W czasie badania dozwolone było (z wyjątkiem okresu skryningu) zastosowanie doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu podawanej w dawce 5 mg jako leku ratunkowego w przypadku wystąpienia bólu przebijającego (bez ograniczenia w zakresie dziennego dawkowania).

Lista leków zakazanych oraz zakazanych w przypadku noworozpoczętej terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Lista leków zakazanych w czasie trwania badania (Imanaka 2013)**

Badanie	Leki zakazane	Leki zakazane, jako noworozpoczęta terapia*
<p><b>Imanaka 2013 (II A)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opioidowe środki przeciwbólowe (w tym fosforan kodeiny i fosforan dihydrokodeiny jako leki przeciwkaszlowe), za doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu podawanej w dawce 5 mg jako leku ratunkowego;</li> <li>▪ Opioidowe leki antagonistyczne (np. nalokson, levallorphan), z wyjątkiem leczenia depresji oddechowej;</li> <li>▪ Leki stosowane w chorobie Parkinsona;</li> <li>▪ Neuroleptyki (w tym leki przeciwpsychotyczne, za wyjątkiem prochlorperazy);</li> <li>▪ Inhibitory monoaminooksydazy;</li> <li>▪ Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny;</li> <li>▪ Inhibitory noradrenergiczne i specyficzne serotonergiczne leki przeciwdepresyjne;</li> <li>▪ Radioterapia;</li> <li>▪ Leki blokujące czynność nerwu;</li> <li>▪ Leki znieczulające;</li> <li>▪ Inne badane leki.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny;</li> <li>▪ Leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe i czteropierścieniowe;</li> <li>▪ Leki przeciwlękowe (np. benzodiazepiny)</li> <li>▪ Leki nasenne (np. benzodiazepiny, niebenzodiazepinowe leki nasenne, barbiturany);</li> <li>▪ Leki przeciwdrgawkowe;</li> <li>▪ Leki zwiotczające mięśnie centralne;</li> <li>▪ Bisfosfoniany;</li> <li>▪ Kortykosteroidy**;</li> <li>▪ Leki antyarytmiczne^;</li> <li>▪ Nieopiodowe środki przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne np. inhibitory cyklooksygenazy II)</li> <li>▪ Pirozolany (np. sulpiryna) oraz leki przeciwgorączkowe, pochodne acetanilidu (np. paracetamol^^);</li> <li>▪ Neurotropiny;</li> <li>▪ Pregabaliny.</li> </ul>

\*Jeśli leczenie rozpoczęto przed włączeniem do badania, pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie wskazanych leków zakazanych w zakresie wcześniej ustalonego schematu dawkowania;

\*\*Dozwolone było zastosowanie kortykosteroidów, gdy w czasie trwania badania wystąpiła taka konieczność;

^Dozwolone było zastosowanie lidokainy jako miejscowego znieczulenia, gdy w czasie trwania badania wystąpiła taka konieczność;

^^Celem zmniejszenia gorączki pacjenci mogli w czasie trwania badania przyjmować acetyaminofen.

Autorzy badania zaznaczyli, że w czasie trwania badania dopuszczono zastosowania takich leków jak: miejscowo działające kortykosteroidy, lidokainę (w znieczuleniu miejscowym), paracetamol ( $\leq 1,5$  g/dzień dla Japończyków lub  $\leq 4$  g/dzień dla Koreańczyków) w celu zmniejszenia gorączki, leczenie wspomagające w chemioterapii; stałe dawki bardzo krótkodziałających, niebenzodiazepinowych leków nasennych (w przypadku wystąpienia bezsenności), leki na nudności, wymioty, zaparcie. Chemioterapia może być: kontynuowana w tej samej dawce lub w dawkach zmniejszonych, przerwana lub ponownie wprowadzona (w zależności od opinii badacza). Jeżeli w opinii badacza zastosowana u pacjenta chemioterapia wpływa na efektywność kliniczną ocenianego leku, pacjent zostaje wykluczony z badania.

#### 7.4. Skuteczność kliniczna

Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej ocenianych w badaniu Imanaka 2013 i sposoby oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Analizę skuteczności przeprowadzono w dwóch populacjach: 1) FAS (ang. *Full Analysis Set*) obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których uzyskano jeden wynik po okresie wyjściowym w zakresie skuteczności, niezależnie od tego czy formalnie spełniali kryteria kwalifikacji do okresu leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance period*); 2) PP (ang. *Per Protocol*) obejmującej pacjentów z populacji FAS, którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania – podstawowa analiza badania. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy eksperymentu posłużyli się przede wszystkim metodą ekstrapolacji ostatniej

obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Należy mieć na uwadze, że w przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym (jest w tym przypadku mniej konserwatywna niż analiza *per-protocol*, podobnie jak w analizach bezpieczeństwa).

**Tabela 11.**  
**Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Imanaka 2013)**

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników <sup>†</sup>
<b>Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS</b>	Ocena natężenia bólu została przeprowadzona za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i> ). Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w liczbie punktów w skali NRS po 4 tyg. leczenia (ostatnie 3 dni podawania leku). dla populacji: PP ( <i>per protocol</i> ) oraz FAS ( <i>full analysis set</i> ) z zastosowaniem różnych metod dotyczących uzupełnienia brakujących danych tj. LOCF, BOCF, WOCF, OCA.	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	Odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu po 4 tygodniach leczenia (ostatnie 3 dni podawania leku)	OR (95% CI)
<b>Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC)</b>	Ogólna ocenę korzyści z leczenia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza PGIC (ang. <i>Patients' Global Impression of Change = skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta</i> ). Kwestionariusz PGIC jest narzędziem wypełnianym przez pacjenta. Stopień ogólnej kondycji pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. <i>very much improved</i> ); 2 – znaczna poprawa (ang. <i>much improved</i> ); 3 – minimalna poprawa (ang. <i>minimally improved</i> ); 4- brak zmian (ang. <i>not change</i> ); 5 – minimalne pogorszenie (ang. <i>minimally worse</i> ); 6 – znaczne pogorszenie (ang. <i>much worse</i> ); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. <i>very much worse</i> ). Subiektywna ocena pacjenta w zakresie korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali: 1) jakąkolwiek poprawę definiowaną jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą, znaczną lub minimalną poprawę w skali PGIC; 2) brak zmian; 3) jakiegokolwiek pogorszenie definiowane jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo duże, znaczne lub minimalne pogorszenie w skali PGIC. Dodatkowo, poddano ocenie również uzyskanie wyniku 1 lub 2, czyli uzyskanie bardzo dużej lub znacznej poprawy według PGIC. Wyniki dla ww. punktów końcowych przedstawiono zarówno po pierwszym, jak i po 4-tygodniowym okresie leczenia dla populacji PP.	OR (95% CI)
<b>Zastosowanie terapii ratunkowej (leczenie doraźne)</b>	Zastosowanie terapii ratunkowej (leku ratunkowego) mające miejsce w badaniu przeprowadzono za pomocą morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MOR <sub>IR</sub> ). Oceniano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetki pacjentów, którzy stosowali morfinę o natychmiastowym uwalnianiu z powodu wystąpienia bólu przebijającego;</li> <li>• Średnią liczbę dni, w których pacjenci stosowali terapię ratunkową MOR<sub>IR</sub>;</li> <li>• Średnią liczbę dawek MOR<sub>IR</sub> na dzień;</li> <li>• Średnią całkowitą dzienną dawkę (TDD) MOR<sub>IR</sub>.</li> </ul>	OR (95% CI), MD (95% CI)

<sup>†</sup> - sposób przedstawienia wyników w analizie klinicznej

\* - różnica względem grupy kontrolnej wyrażona za pomocą LSM (ang. *least squares mean*).

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

### 7.4.1. Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS

Pierwszorzędnym punktem końcowym analizowanym w publikacji *Imanaka 2013* była ocena natężenia bólu za pomocą skali numerycznej NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) po 4 tygodniach leczenia (ostatnie 3 dni podawania leku). Dla omawianego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*, umożliwiającą wykazanie, że testowana interwencja lekowa (TAP<sub>ER</sub>) jest o co najmniej porównywalnej skuteczności do technologii alternatywnej (OXY<sub>CR</sub>). Margines nie mniejszej skuteczności dla średniej zmiany liczby punktów oceny natężenia bólu według 11-punktowej skali numerycznej NRS dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 1 punktu (SD = 2,5 pkt.).

Wyniki oceny skuteczności omawianego punktu końcowego, wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych po 4 tygodniach leczenia (ostatnie 3 dni podawania leku), przedstawiono w tabeli poniżej. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy badania posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*). Wyniki zostały podane dla dwóch populacji: PP (ang. *per protocol*) oraz FAS (ang. *full analysis set*).

**Tabela 12.**  
**Ocena natężenia bólu za pomocą skali NRS po 4 tyg. leczenia (ostatnie 3 dni podawania leku); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Imanaka 2013*)**

Badanie	Populacja	I	N	Średnie wartości wyjściowe [pkt.] (SD)*	Średnia zmiana [pkt.] (SD) **	Różnica średnich zmian <sup>‡</sup> [pkt.] (95% CI), p
<i>Imanaka 2013 (II A)</i>	PP	TAP <sub>ER</sub>	126	5,35 (1,49)	-2,69 (2,22)	-0,06 (-0,206; 0,383) <sup>^</sup> , p=0,786
		OXY <sub>CR</sub>	139	5,27 (1,24)	-2,57 (2,03)	
	GRADE			średnia#		
	FAS	TAP <sub>ER</sub>	b.d.	b.d.	b.d.	0,25 (-0,183; 0,682) <sup>^</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	b.d.	b.d.	b.d.	
	GRADE			średnia#		

\*N = 125 dla tapentadolu; N=139 dla oksykodonu

‡ po 4 tyg. leczenia (ostatnie 3 dni podawania leku) względem wartości wyjściowych

<sup>^</sup> Wyrażona za pomocą LSM (ang. *least squares mean*) = średnia obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

#Analiza ITT niezachowana

b.d. – brak danych

Na podstawie powyższych danych (dotyczy populacji PP) możemy stwierdzić, że po zastosowanym okresie leczenia w obu grupach terapeutycznych odnotowano porównywalne zmniejszenie natężenia bólu (tj. zmniejszenie liczby punktów) w skali numerycznej NRS względem wartości wyjściowych (średnio o ponad 2,5 pkt.).

Obliczone dla omawianego punktu końcowego różnice średnich zmian wynoszą odpowiednio - 0,06 (95% CI: -0,206; 0,383) w populacji PP oraz 0,25 (95% CI: -0,183; 0,682) w populacji FAS i są statystycznie nieistotne (p = 0,786 dla populacji PP).

W związku z faktem, iż górna granica przedziału ufności dla różnicy średnich zmian nie przekracza wartości *margin* (< 1 pkt.), możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. A zatem możemy stwierdzić, iż w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego



(tj. zmniejszenie natężenia bólu wg skali numerycznej NRS), tapentadol o przedłużonym uwalnianiu jest interwencją lekową nie mniej skuteczną od technologii alternatywnej tj. oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Dodatkowo, autorzy publikacji przedstawili dla pierwszorzędowego punktu końcowego 3 analizy wrażliwości w zależności od uwzględnionej metody dotyczącej uzupełnienia brakujących danych:

- metoda ekstrapolacji wyjściowej obserwacji BOCF (ang. *baseline observation carried forward*);
- metoda ekstrapolacji najgorszego wyniku obserwacji WOCF (ang. *worst observation carried forward*);
- metoda ekstrapolacji analizy obserwacji poszczególnych przypadków OCA (ang. *observed-case analysis*).

Szczegółowe dane przedstawiono tabeli poniżej.

**Tabela 13.**  
**Ocena natężenia bólu za pomocą skali NRS w zależności od uwzględnionej metody dotyczącej uzupełnienia brakujących danych (BOCF, WOCF, OCA); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)**

Badanie	Metoda	I	N	Różnica średnich zmian <sup>†</sup> [pkt.] (95% CI)	GRADE
Imanaka 2013 (II A)	BOCF	TAP <sub>ER</sub>	b.d.	-0,17 (-0,634; 0,295) <sup>^</sup>	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	b.d.		
	WOCF	TAP <sub>ER</sub>	b.d.	-0,09 (-0,616; 0,429) <sup>^</sup>	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	b.d.		
	OCA	TAP <sub>ER</sub>	b.d.	-0,05 (-0,465; 0,372) <sup>^</sup>	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	b.d.		

<sup>†</sup> po 4 tyg. leczenia (ostatnie 3 dni podawania leku) względem wartości wyjściowych

<sup>^</sup> Wyrażona za pomocą LSM (ang. *least squares mean*) = średnia obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów

#Analiza ITT niezachowana

b.d. – brak danych

Dane przedstawione powyżej wskazują, że bez względu na zastosowaną metodę dotyczącą uzupełnienia brakujących danych (BOCF, WOCF, OCA) otrzymane wyniki są zbliżone z danymi określonymi dla populacji PP (metoda LOCF) i wskazują, że tapentadol o przedłużonym uwalnianiu jest leczeniem o co najmniej porównywalnej skuteczności do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w ocenie zmniejszenia natężenia bólu wg numerycznej skali NRS. Górna granica przedziału ufności dla różnicy średnich zmian dla ww. analiz wrażliwości nie przekracza wartości *margin* (<1 pkt.), możemy więc wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*.

Autorzy badania stwierdzają również, że przeprowadzona analiza w podgrupach w zależności od: płci, wieku (<65 r.ż. vs ≥ 65 r.ż.), wyjściowej oceny bólu (umiarkowany vs duży) oraz rasy (Japończycy vs Koreańczycy) wykazuje zbliżone wyniki do danych uzyskanych dla populacji PP (metoda LOCF). Należy zatem wnioskować, że we wszystkich analizowanych subpopulacjach 4-tygodniowa terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest terapią o co najmniej porównywalnej skuteczności do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w zakresie zmniejszenia natężenia bólu w skali numerycznej NRS. A zatem bez względu na wyjściowy stopień natężenia bólu (umiarkowany vs silny) otrzymane wyniki w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego pozostają niezmiennione (stałe).

### 7.4.2. Odpowiedź na leczenie

Wyniki oceny skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie, wyrażone jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny zmniejszenia natężenia bólu po 4 tygodniach podwójnie zaślepionego leczenia (ostatnie 3 dni podawania leku) przedstawiono w tabeli poniżej. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

**Tabela 14.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia po 4 tyg. odpowiedzi na leczenie ( $\geq 30\%$  poprawa,  $\geq 50\%$  poprawa); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

Badanie	Odpowiedź na leczenie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Imanaka 2013 (II A)	$\geq 30\%$ poprawa	TAP <sub>ER</sub>	126	80 (63,5)	1,21 (0,71; 2,05)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	82 (59,0)			
	$\geq 50\%$ poprawa	TAP <sub>ER</sub>	126	63 (50,0)	1,36 (0,81; 2,27)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	59 (42,4)			
GRADE		średnia#					

#Analiza ITT niezachowana

Dane przedstawione powyżej wskazują, że po 4 tygodniach leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu u ponad 63% pacjentów uzyskano co najmniej 30% poprawę stopnia natężenia bólu, natomiast u 50% pacjentów uzyskano co najmniej 50% poprawę w zakresie ocenianego punktu końcowego. Nieznacznie niższe wartości odpowiedzi na leczenie otrzymano w grupie pacjentów otrzymujących leczenie alternatywne, oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu.

Obliczone ilorazy szans wynoszą 1,21 (95% CI: 0,71; 2,05) dla  $\geq 30\%$  poprawy oraz 1,36 (95% CI: 0,81; 2,27) dla  $\geq 50\%$  poprawy w zakresie oceny natężenia bólu. Otrzymane wyniki nie wykazują znamienności statystycznej. A zatem pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) autorzy badania Imanaka 2013 nie odnotowali statystycznie istotnych różnic w zakresie analizowanych odpowiedzi na leczenie ( $\geq 30\%$  lub  $\geq 50\%$  poprawa).

### 7.4.3. Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC)

W próbie klinicznej (Imanaka 2013) analizowano ogólną ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (ang. *Patients' Global Impression of Change* = skala *Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta*). Kwestionariusz PGIC jest narzędziem określającym przez pacjenta zmiany w zakresie ogólnej oceny korzyści z zastosowanego leczenia.

Stoień ogólnej kondycji, pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. *very much improved*); 2 – znaczna poprawa (ang. *much improved*); 3 – minimalna poprawa (ang. *minimally improved*); 4 – brak zmian (ang. *not change*); 5 – minimalne pogorszenie (ang. *minimally worse*); 6 – znaczne pogorszenie (ang. *much worse*); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. *very much worse*).

Subiektywna ocena pacjenta w zakresie korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali: 1) jakąkolwiek poprawę definiowaną jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą, znaczną lub minimalną poprawę

w skali PGIC; 2) brak zmian; 3) jakiegokolwiek pogorszenie definiowane jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo duże, znaczne lub minimalne pogorszenie w skali PGIC. Dodatkowo, poddano ocenie również uzyskanie wyniku 1 lub 2, czyli uzyskanie bardzo dużej lub znacznej poprawy według PGIC. Wyniki dla ww. punktów końcowych przedstawiono zarówno po pierwszym, jak i po 4-tygodniowym okresie leczenia dla populacji PP.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dotyczące wystąpienia ww. punktów końcowych.

**Tabela 15.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy/braku zmian/pogorszenia według skali PGIC po 1. i 4. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

Badanie	PGIC	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Po pierwszym tygodniu leczenia</b>							
Imanaka 2013 (II A)	Poprawa (1-3)	TAP <sub>ER</sub>	126	102 (81,0)	1,66 (0,9; 3,1)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	100 (71,9)			
	Znaczna poprawa (1, 2)	TAP <sub>ER</sub>	126	53 (42,1)	1,04 (0,62; 1,75)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	57 (41,0)			
	Brak zmian (4)	TAP <sub>ER</sub>	126	22* (17,5)	0,77 (0,4; 1,48)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	30* (21,6)			
	Pogorszenie (5-7)	TAP <sub>ER</sub>	126	2* (1,6)	0,23 (0,02; 1,16)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	9* (6,4)			
<b>Po 4-tygodniach leczenia</b>							
Imanaka 2013 (II A)	Poprawa (1-3)	TAP <sub>ER</sub>	126	113 (89,7)	1,81 (0,84; 4,08)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	115 (82,7)			
	Znaczna poprawa (1, 2)	TAP <sub>ER</sub>	126	74 (58,7)	1,4 (0,84; 2,35)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	70 (50,4)			
	Brak zmian (4)	TAP <sub>ER</sub>	126	5* (4,0)	1,39 (0,29; 7,19)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	4* (3,0)			
	Pogorszenie (5-7)	TAP <sub>ER</sub>	126	6* (4,4)	3,42 (0,6; 35,16)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	139	2* (1,4)			
<b>GRADE</b>		średnia#					

#Analiza ITT niezachowana.

Wszystkie obliczone ilorazy szans w zakresie subiektywnej oceny przeprowadzonej przez pacjentów w oparciu o kwestionariusz PGIC są nieistotne statystycznie. A zatem pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w zakresie poprawy, pogorszenia lub braku zmian z zastosowanego leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC zarówno po 1 tygodniu, jak i po 4 tygodniach zastosowanego leczenia TAP<sub>ER</sub> lub OXY<sub>CR</sub>.

Należy jednak podkreślić, iż w grupie ocenianej interwencji po tygodniu terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu, aż 81% pacjentów określiło wyniki zastosowanego leczenia jako lepsze (co najmniej minimalna poprawa), z czego u 42% pacjentów uzyskało bardzo dużą lub znaczną poprawę w skali PGIC. W grupie kontrolnej odsetki pacjentów, dla ww. punktów końcowych były nieznacznie mniejsze.

Istotnym jest również fakt, iż po 4-tygodniowym okresie leczenia zarówno tapentadolem oraz oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu poprawę w skali PGIC (co najmniej minimalna poprawa) odnotowano odpowiednio u 89,7% z grupy TAP<sub>ER</sub> oraz u 82,7% z grupy OXY<sub>CR</sub>. Ponad połowie pacjentów z porównywanych grup terapeutycznych udało się uzyskać poprawę definiowaną jako uzyskanie wyniku 1 lub 2 w skali PGIC, czyli uzyskanie bardzo dużej lub znacznej poprawy.

Powyższe wyniki jednoznacznie świadczą o wysokiej skuteczności obu porównywanych terapii w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego.

#### 7.4.1. Zastosowanie terapii ratunkowej (leczenie doraźne)

W przypadku wystąpienia u pacjentów bólu przebijającego (ang. *break-through pain*) była możliwość zastosowania terapii ratunkowej (leczenie doraźne) za pomocą morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MOR<sub>IR</sub>).

W zakresie oceny zastosowania terapii ratunkowej MOR<sub>IR</sub> oceniano:

- Odsetki pacjentów, którzy stosowali morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (MOR<sub>IR</sub>) z powodu wystąpienia bólu przebijającego;
- Średnia liczba dni, w których pacjenci stosowali terapię ratunkową MOR<sub>IR</sub>;
- Średnia liczba dawek MOR<sub>IR</sub> na dzień;
- Średnia całkowita dzienna dawka (TDD) MOR<sub>IR</sub>.

##### 7.4.1.1. Odsetki pacjentów stosujących MOR<sub>IR</sub>

Szczegółowe dane dotyczące częstości zastosowania przez pacjentów leczenia doraźnego (obecność bólu przebijającego) w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans zastosowania terapii ratunkowej po 4 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
Imanaka 2013 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	126	94 (74,6)	1,03 (0,57; 1,86)	-	-
	OXY <sub>CR</sub>	139	103 (74,1)			
	GRADE	średnia#				

^Liczba pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej jeden pomiar w okresie wyjściowym

#Analiza ITT niezachowana

W analizowanym okresie leczenia (4 tyg.) w obu porównywanych grupach terapeutycznych (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) odsetki pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania leczenia

doraźnego w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu była wysoka i wynosiła ponad 74%. W wymienionej grupie pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym, odnotowane epizody bólu przebijającego były tak silne, że leczenie preparatami o przedłużonym uwalnianiu nie było wystarczające i pacjenci musieli wprowadzić leczenie doraźne w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu. Zgodne z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, takie postępowanie jest jak najbardziej zasadne i nie budzi wątpliwości. Należy jednak podkreślić, iż w polskiej praktyce klinicznej preparaty o natychmiastowym uwalnianiu są przepisywane oraz stosowane rzadko.

Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,03 (95% CI: 0,57; 1,86) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 7.4.1.2. Średnia liczba dni, w których pacjenci stosowali terapię ratunkową

We włączonym badaniu oceniono również średnią liczbę dni, w których pacjenci stosowali terapię ratunkową w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MOR<sub>IR</sub>). Wyniki dotyczą 4-tygodniowego okresu leczenia. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

**Tabela 17.**  
Różnica średniej końcowej liczby dni, w których pacjenci stosowali terapię doraźną, po 4 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI) [dni]	GRADE
Imanaka 2013 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	126	7,6 (7,73)	0,4 (-1,48; 2,28)	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	139	7,2 (7,84)		

# Analiza ITT niezachowana

Dane przedstawione powyżej wskazują, że zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w grupie kontrolnej średnia liczba dni, w których pacjenci stosowali morfinę o natychmiastowym uwalnianiu były porównywalne i oscylowały w okolicach 7 dni (1 tydzień).

Obliczona dla omawianego punktu końcowego różnica średnich końcowych wynosi 0,4 (95% CI: -1,48; 2,28) i nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 7.4.1.3. Średnia liczba dawek MOR<sub>IR</sub>/dzień

Autorzy badania Imanaka 2013 przedstawili dane dotyczące średniej liczby dawek zastosowanego leku ratunkowego (tj. morfiny o natychmiastowym uwalnianiu) w przeliczeniu na dzień. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**  
Różnica średniej końcowej liczby dawek zastosowanego leku ratunkowego na dzień; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI) [mg]	GRADE
Imanaka 2013 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	126	1,4 (0,46)	0,0 (-0,11; 0,11)	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	139	1,4 (0,43)		

# Analiza ITT niezachowana

Na podstawie powyższej tabeli należy wnioskować, że średnia liczba dawek morfiny o natychmiastowym uwalnianiu na dzień była taka sama w obu grupach terapeutycznych (1,4 dawki MOR<sub>IR</sub>/dzień). Obliczona różnica wynosi 0,0 (95% CI: -0,11; 0,11) i nie wykazuje znamienności statystycznej (przedział ufności zawiera 0), wskazując na brak różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

#### 7.4.1.4. Średnia całkowita dzienna dawka MOR<sub>IR</sub>

W tabeli poniżej przedstawiono również wyniki w zakresie średniej całkowitej dziennej dawki (ang. *total daily doses*, TDD) zastosowanej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w zakresie terapii ratunkowej.

**Tabela 19.**  
Różnica średniej końcowej całkowitej dziennej dawki (TDD) MOR<sub>IR</sub>; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Imanaka 2013*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI) [mg]	GRADE
<i>Imanaka 2013</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	126	7,0 (2,30)	0,3 (-0,24; 0,84)	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	139	6,7 (2,15)		

# Analiza ITT niezachowana.

Różnica średniej końcowej całkowitej dziennej dawki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 0,3 (95% CI: -0,24; 0,84) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

## 7.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Imanaka 2013* analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) po 4-tyg. leczenia z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgon;
- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia);
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs (ogółem, żołądkowo-jelitowych oraz z powodu progresji choroby);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, progresja choroby);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs ogółem);
- Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;
- Zdarzenia niepożądane TEAEs oraz progresja choroby w wyodrębnionych subpopulacjach ze względu na rasę (Japończycy, Koreańczycy);
- Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał.

W badaniu *Imanaka 2013* poddano ocenie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ocenianego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*). A zatem

są to zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia. Każdą progresję choroby uznawano za zdarzenie niepożądane i włączano do analizy dla zdarzeń TEAEs. Poddane ocenie zdarzenia niepożądane są sklasyfikowane według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA wersja 15.0).

Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious AEs*) zostały przedstawione dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tyg. leczenia + dodatkowe 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku<sup>9</sup>.

Dodatkowo, autorzy badania *Imanaka 2013* przedstawili dane w zakresie częstości wystąpienia u pacjentów hospitalizacji. Odsetki pacjentów, którzy podczas 4-tygodniowego leczenia byli hospitalizowani były nieznacznie niższe w grupie ocenianej interwencji (56,0%; 94/168 pts.) w porównaniu do grupy kontrolnej (65,4%; 97/172 pts.). Natomiast średni czas trwania hospitalizacji był zbliżony w obu grupach terapeutycznych i wynosił odpowiednio 13,9 dni (SD=8,85) dla TAP<sub>ER</sub> oraz 12,9 dni (SD=8,62) dla OXY<sub>CR</sub>.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie różnice dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

### 7.5.1. Zgony

W obserwacji *Imanaka 2013* analizowano częstość wystąpienia zgonów. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu (ogółem, z powodu progresji choroby); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Imanaka 2013*)

Badanie	Zgony	I	N	n (%*)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Imanaka 2013 (II A)</i>	Ogółem	TAP <sub>ER</sub>	168	30 (17,86)	1,03 (0,57; 1,87)	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	172	30 (17,44)			
	Z powodu progresji choroby	TAP <sub>ER</sub>	168	23 (13,69)	0,98 (0,50; 1,90)	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	172	24 (13,95)			

W obu porównywanych grupach terapeutycznych (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) odnotowano taką samą liczbę zgonów (po 30 zgonów w każdej z grup). Wysoki odsetek zgonów jest związany z obecną w analizowanej populacji pacjentów, chorobą nowotworową. W związku z powyższym, powodem większości odnotowanych zgonów była progresja tejże choroby (23 zgony w grupie TAP<sub>ER</sub> vs 24 zgony w grupie OXY<sub>CR</sub>). Tylko jeden zgon (mający miejsce w grupie ocenianej interwencji) został uznany przez badaczy za prawdopodobnie związany z badanym lekiem. Pozostałe odnotowane przypadki zgonów zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z badanym lekiem.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonu z powodu progresji choroby wynoszą odpowiednio 1,03 (95% CI: 0,57; 1,87) oraz 0,98 (95% CI: 0,50; 1,90) oraz są nieistotne statystycznie.

<sup>9</sup> *Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Van H, I, Ohsaka M, Wanibe M, et al. Adverse event reporting in the recent study by Imanaka et al. describing the efficacy and safety of tapentadol extended release for tumor-related pain. Curr Med Res Opin 2014 May 12;1-2*

### 7.5.2. Przerwanie leczenia

W próbie klinicznej *Imanaka 2013* analizowano przerwanie leczenia ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia (ang. *lack of efficacy*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Imanaka 2013*)

Badanie	Przerwanie leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Imanaka 2013</i> (II A)	Ogółem	TAP <sub>ER</sub>	168	55 (32,7)	1,22 (0,75; 1,99)	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	172	49 (28,5)			
	Z powodu AEs	TAP <sub>ER</sub>	168	12 (7,1)	0,87 (0,35; 2,1)	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	172	14 (8,1)			
	Z powodu braku skuteczności leczenia	TAP <sub>ER</sub>	168	4 (2,4)	4,17 (0,41; 206,57)	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	172	1 (0,6)			

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerwania leczenia ogółem była nieznacznie wyższa w grupie ocenianej interwencji (32,7%) w porównaniu do OXY<sub>CR</sub> (28,5%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,22 (95% CI: 0,75; 1,99) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Podobnie w przypadku wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz z powodu braku skuteczności leczenia obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej. A zatem pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w ocenie analizowanego punktu końcowego, świadcząc o zbliżonym profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii.

### 7.5.3. Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs

W próbie klinicznej *Imanaka 2013* analizowano częstość występowania przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs: ogółem, żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych TEAEs (ang. *gastrointestinal TEAEs*) oraz progresji choroby. Szczegółowe dane w zakresie analizowanego punktu końcowego zestawiono poniżej.

**Tabela 22.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs: ogółem, progresji choroby oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Imanaka 2013*)

Badanie	Przerwania leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Imanaka 2013</i> (II A)	TEAEs ogółem	TAP <sub>ER</sub>	168	22 (13,1)	0,74 (0,39; 1,41)	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	172	29 (16,9)			
	Progresja choroby	TAP <sub>ER</sub>	168	9 (5,4)	0,59 (0,22; 1,5)	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	172	15 (8,7)			
	Żołądkowo-jelitowe TEAEs	TAP <sub>ER</sub>	168	5 (3,0)	0,56 (0,14; 1,9)	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	172	9 (5,2)			

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) nie odnotowano istotnej



statystycznie różnicy w szansie wystąpienia przerwania przez pacjentów leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs: ogółem [OR = 0,74 (95% CI: 0,39; 1,41)]; z powodu progresji choroby [OR = 0,59 (95% CI: 0,22; 1,5)] oraz z powodu żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych [OR = 0,56 (95% CI: 0,14; 1,9)]. Wszystkie obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie. Należy jednak zauważyć, że częstość wystąpienia omawianych powodów przerwania leczenia była niższa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dodatkowo, autorzy badania *Imanaka 2013* przedstawili szczegółowe dane w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs.

**Tabela 23.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Imanaka 2013*)

Powody przerwania leczenia TEAEs	TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	[N = 168]	[N = 172]			
	n (%)	n (%)			
Wymioty	3 (1,8)	3 (1,7)	1,02 (0,14; 7,76)	-	wysoka
Nudności	1 (0,6)	6 (3,5)	0,17 (0,004; 1,39)	-	wysoka
Zapalenie płuc	3 (1,8)	0 (0,0)	7,66 (0,79; 74,13) <sup>^</sup>	-	wysoka
Śródmiąższowa choroba płuc	2 (1,2)	0 (0,0)	7,61 (0,47; 122,23) <sup>^</sup>	-	wysoka
Majaczenie	0 (0,0)	2 (1,2)	0,14 (0,009; 2,21) <sup>^</sup>		wysoka

<sup>^</sup>Obliczone metodą Peto.

Na podstawie danych powyżej możemy stwierdzić, że nie wykazano różnic pomiędzy grupą tapentadolu a grupą oksykodonu w ocenie przerwania leczenia z powodu TEAEs takich jak: wymioty, nudności, zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc, majaczenie. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

#### 7.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious AEs*)

W badaniu *Imanaka 2013* analizowano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious AEs*). Należy w tym miejscu podkreślić, iż zgodnie z opublikowanym komentarzem<sup>10</sup>, w analizowanej próbie klinicznej oceniano częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla okresu obserwacji obejmującego 4 tyg. leczenia + dodatkowe 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. A zatem, omawiany punkt końcowy nie zawiera oceny ciężkich TEAEs, a ciężkie AEs.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

<sup>10</sup> Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Van H, I, Ohsaka M, Wanibe M, et al. Adverse event reporting in the recent study by Imanaka et al. describing the efficacy and safety of tapentadol extended release for tumor-related pain. *Curr Med Res Opin* 2014 May 12;1-2

**Tabela 24.**

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (4 tyg. + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
Imanaka 2013 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	168	78 (46,4)	1,29 (0,82; 2,04)	wysoka
	OXY <sub>CR</sub>	172	69 (40,1)		

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (46,4% vs 40,1%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 1,29 (95% CI: 0,82; 2,04) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Dodatkowo, w badaniu Imanaka 2013 do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych (AEs) zaliczono progresję choroby. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych tj. progresji choroby (4 tyg. + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

SAEs	TAP <sub>ER</sub> [N = 168]	OXY <sub>CR</sub> [N = 172]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Progresja choroby	40 (23,8)	36 (20,9)	1,18 (0,69; 2,04)	-	wysoka

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia progresji choroby (najczęściej odnotowanego ciężkiego zdarzenia niepożądanego). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 1,18 (95% CI: 0,69; 2,04) i jest nieistotny statystycznie.

### 7.5.5. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia w czasie 4-tygodniowego okresu leczenia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs ogółem) zestawiono poniżej.

**Tabela 26.**

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Imanaka 2013 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	168	147 (87,5)	0,77 (0,36; 1,6)	-	wysoka
	OXY <sub>CR</sub>	172	155 (90,1)			

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji (87,5%) w porównaniu do grupy kontrolnej (90,1%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 0,77 (95% CI: 0,36; 1,6) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

### 7.5.6. Zdarzenia niepożądane TEAEs występujące u $\geq 5\%$

Autorzy badania *Imanaka 2013* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej (TAP<sub>ER</sub>) lub kontrolnej (OXY<sub>CR</sub>) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs występujące u  $\geq 5\%$ ); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Imanaka 2013*)

Zdarzenia niepożądane TEAEs	TAP <sub>ER</sub> [N = 168]	OXY <sub>CR</sub> [N = 172]	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	93 (55,4)	116 (67,4)	0,60 (0,38; 0,95) <sup>^</sup>	9 (5; 58)	wysoka
Zaparcia	51 (30,4)	64 (37,2)	0,74 (0,46; 1,18)	-	wysoka
Nudności	48 (28,6)	61 (35,5)	0,73 (0,45; 1,18)	-	wysoka
Wymioty	42 (25,0)	41 (23,8)	1,07 (0,63; 1,8)	-	wysoka
Biegunka	11 (6,5)	19 (11,0)	0,56 (0,23; 1,3)	-	wysoka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	58 (34,5)	65 (37,8)	0,87 (0,54; 1,38)	-	wysoka
Progresja choroby	36 (21,4)	33 (19,2)	1,15 (0,65; 2,02)	-	wysoka
Gorączka	11 (6,5)	14 (8,1)	0,79 (0,31; 1,94)	-	wysoka
Złe samopoczucie	6 (3,6)	12 (7,0)	0,49 (0,15; 1,47)	-	wysoka
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	45 (26,8)	55 (32,0)	0,78 (0,47; 1,28)	-	wysoka
Senność	29 (17,3)	36 (20,9)	0,79 (0,44; 1,4)	-	wysoka
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	32 (19,0)	34 (19,8)	0,96 (0,54; 1,69)	-	wysoka
Zmniejszenie apetytu	23 (13,7)	24 (14,0)	0,98 (0,5; 1,9)	-	wysoka
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	28 (16,7)	18 (10,5)	1,71 (0,87; 3,43)	-	wysoka
Majaczenie	10 (6,0)	6 (3,5)	1,75 (0,56; 6,0)	-	wysoka
Bezsenność	9 (5,4)	11 (6,4)	0,83 (0,29; 2,27)	-	wysoka
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>	12 (7,1)	23 (13,4)	0,5 (0,22; 1,09)	-	wysoka
Anemia	4 (2,4)	12 (7,0)	0,33 (0,08; 1,11)	-	wysoka

<sup>^</sup>RR (95% CI) = 0,82 (0,69; 0,97).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w czasie 4-tygodniowego okresu leczenia były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które w grupie ocenianej interwencji były istotnie niższe (55,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej (67,4%). Obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzeń ze strony układu żołądkowo-jelitowego wynosi 0,6 (95% CI: 0,38; 0,95) i jest istotny statystycznie na korzyść TAP<sub>ER</sub>. A zatem szansa wystąpienia grupy żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji stanowi 60% analogicznej szansy w grupie kontrolnej.

Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 58), co oznacza, że lecząc 9 pacjentów TAP<sub>ER</sub> zamiast OXY<sub>CR</sub> przez okres 4 tygodni uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-

jelitowych. Omawiane zaburzenia żołądkowo-jelitowe mają klinicznie istotny wpływ na analizowaną populację pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym, którzy są leczeni silnymi opioidami.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych TEAEs obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie, a częstość ich wystąpienia była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami. Istotnym jest fakt, iż częstość wystąpienia takich jak TEAEs: zaparcia, nudności, biegunki była wprawdzie niższa w grupie ocenianej interwencji (względem grupy kontrolnej), ale szeroki przedział ufności obejmował 1, świadcząc o braku znamienności statystycznej.

Dodatkowo, autorzy badania przedstawili również wyniki dla zaburzeń jelitowo-żołądkowych TEAEs występujących w czasie pierwszego tygodnia leczenia, gdy odnotowano największy ich liczbę. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych podczas 1 tygodnia leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

TEAEs	TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	[N = 168]	[N = 172]			
	n (%)	n (%)			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w czasie 1 tyg.	61 (36,3)	74 (43,0)	0,75 (0,48; 1,19)	-	wysoka

Dane powyżej wskazują, że odsetek odnotowanych w 1 tygodniu leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych był nieznacznie niższy w grupie ocenianej interwencji (36,3%) w porównaniu do grupy kontrolnej (43%). Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,75 (95% CI: 0,48; 1,19) i nie wykazuje jednak znamienności statystycznej.

Podsumowując, tapentadol był lekiem dobrze tolerowanym, o niższym odsetku wywołanych zdarzeń niepożądanych, zarówno tych ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, nudności, wymioty), ośrodkowego układu nerwowego (senność), jak i układu krążenia (anemia) w porównaniu do oksykodonu.

### 7.5.1. Profil bezpieczeństwa w analizowanych subpopulacjach

W badaniu Imanaka 2013 poddano ocenie również profil bezpieczeństwa pacjentów w zakresie dwóch subpopulacji: pacjentów japońskich oraz pacjentów koreańskich. Analiza dla 4-tygodniowego okresu leczenia została przeprowadzona w oparciu o częstość odnotowanych zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs) oraz progresji choroby.

Szczegółowe dane zestawiono poniżej.

**Tabela 29.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs) w subpopulacji Japończyków oraz Koreańczyków; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)

Punkt końcowy	Subpopulacja	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
TEAEs	Japończycy	TAP <sub>ER</sub>	111	104 (93,7)	0,71 (0,17; 2,69)	-

Punkt końcowy	Subpopulacja	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
ogółem		OXY <sub>CR</sub>	110	105 (95,5)	0,74 (0,28; 1,93)	-
		TAP <sub>ER</sub>	57	43 (75,4)		
	Koreańczycy	OXY <sub>CR</sub>	62	50 (80,6)	1,24 (0,66; 2,34)	-
		TAP <sub>ER</sub>	111	33 (29,7)		
Progresja choroby	Japończycy	OXY <sub>CR</sub>	110	28 (25,5)	0,63 (0,09; 3,45)	-
		TAP <sub>ER</sub>	57	3 (5,3)		
	Koreańczycy	TAP <sub>ER</sub>	57	3 (5,3)	0,63 (0,09; 3,45)	-
		OXY <sub>CR</sub>	62	5 (8,1)		
GRADE					Niska#	

#Analiza ITT niezachowana; zaburzona istota randomizacji.

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) w szansie wystąpienia zarówno zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w szansie wystąpienia progresji choroby zarówno w subpopulacji pacjentów japońskich jak i pacjentów koreańskich. Wszystkie obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

Należy jednak zauważyć, iż częstość wystąpienia TEAEs ogółem oraz progresji choroby była numerycznie większa w grupie japończyków względem grupy koreańczyków. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż populacja Japończyków uwzględniona w badaniu, była starsza oraz częściej i dłużej hospitalizowana niż populacja Koreańczyków. A zatem można wnioskować, iż odnotowane wyższe odsetki wynikają jedynie z gorszego rokowania oraz większego zaawansowania choroby pacjentów japońskich niż pacjentów koreańskich. Jest to jak najbardziej zgodne z metodologią randomizowanych prób klinicznych. Wyodrębnienie subpopulacji powoduje zaburzenie istoty randomizacji, a co za tym idzie nierównomierny rozkład czynników rokowniczych pomiędzy porównywanymi grupami.

Dodatkowo, autorzy badania stwierdzają, że przeprowadzona analiza w podgrupach w zależności od: płci, wieku oraz wyjściowej oceny bólu nie wykazuje różnic względem całkowitej populacji pacjentów uwzględnionej w badaniu (populacja, dla której przeprowadzono analizę statystyczną). A zatem bez względu na wyjściowy stopień natężenia bólu (umiarkowany vs silny) otrzymane wyniki w zakresie bezpieczeństwa pozostają niezmiennione (stałe).

### 7.5.2. Parametry laboratoryjne i życiowe

Autorzy badania *Imanaka 2013* stwierdzają, że w analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych z zastosowanym leczeniem tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w zakresie: parametrów laboratoryjnych, życiowych, jak również w zakresie jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG.

## 8. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS MOR<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NOWOTWOROWYM (6 TYG.)

### 8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno, pierwotne badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące TAP<sub>ER</sub> z MOR<sub>CR</sub>: Kress 2014.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja Kress z 2014 roku [11]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (NCT00472303) [12]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji pełnotekstowej. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji Kress 2014 [11], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

W badaniu Kress 2014 bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w postaci doustnej z morfiną o przedłużonym uwalnianiu również podawaną w postaci doustnej, w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do dużego. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> w 2-tyg. okresie miareczkowania oraz następującym po nim - 4-tyg. okresie leczenia podtrzymującego.

Badanie Kress 2014 jest wielośrodkowym badaniem z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem próby, typu *non-inferiority* (dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> w fazie miareczkowania). Blokową procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 2:1, automatycznie (przy pomocy systemu komputerowego) przypisując numer randomizacyjny każdemu z pacjentów.

W badaniu Kress 2014 testowano hipotezę o co najmniej porównywalnej skuteczności TAP<sub>ER</sub> do MOR<sub>CR</sub> (*non-inferiority*) w zakresie odpowiedzi na leczenie podczas fazy miareczkowania. Zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu *superiority*, *non-inferiority* i *equivalence*<sup>11</sup> można stwierdzić, że badanie Kress 2014 umożliwia wiarygodne wnioskowanie zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze TAP<sub>ER</sub> nad MOR<sub>CR</sub>.

Badanie obejmowało: 2-tygodniową fazę miareczkowania (*titration period*) oraz 4-tygodniową fazę leczenia podtrzymującego (*maintenance period*). Istotnym jest jednak fakt, iż po 2 tyg. titracji, pacjenci, którzy podczas ostatnich 3 dni tej fazy, spełnili następujące kryteria stabilizacji: średnie natężenie bólu w skali NRS <5 pkt. oraz średnia dawka MOR<sub>IR</sub> ≤20 mg/dzień, zostali poddani powtórnej randomizacji oraz włączeni do 4-tyg. fazy leczenia podtrzymującego. Osoby,

<sup>11</sup> The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc) [Dostęp w dniu 28.07.2014]

które początkowo zostały poddane procesowi randomizacji do grupy TAP<sub>ER</sub> oraz, które spełniły ww. kryteria, zostały poddane powtórnej randomizacji do grupy placebo lub do grupy TAP<sub>ER</sub>. Natomiast, osoby początkowo zrandomizowane do grupy MOR<sub>CR</sub> zostały w tej grupie pod warunkiem spełnienia ww. kryteriów. A zatem, dla TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> podczas fazy leczenia podtrzymującego nie było porównania randomizowanego. Jak słuszenie zauważyli autorzy tego badania, ze względu na zastosowaną selekcję pacjentów pod kątem ich odpowiedzi na leczenie w czasie titracji (wyselekcjonowana populacja pacjentów, która w okresie wyjściowym fazy leczenia podtrzymującego miała średnie natężenia bólu wynoszące 3,14 pkt w TAP<sub>ER</sub> oraz 2,83 pkt. w MOR<sub>CR</sub> – świadczące o dobrej kontroli bólu), w przypadku porównania interwencji w fazie leczenia podtrzymującego można jedynie zastosować statystykę opisową.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania Kress 2014.

**Tabela 30.**  
Charakterystyka badania włączonego do analizy: Kress 2014

Badanie		Kress 2014 (II A)
Ocena w skali Jadad		5/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 71 ośrodków w 16 krajach
Typ badania		Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
Metodyka	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji (faza miareczkowania) w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych: TAP <sub>ER</sub> vs MOR <sub>CR</sub> . Zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> ), zapewniający utajenie randomizacji. W fazie leczenia podtrzymującego pacjenci* z grupy MOR <sub>CR</sub> byli poddani pozornej ponownej randomizacji i kontynuowali leczenie MOR <sub>CR</sub> , a z grupy TAP <sub>ER</sub> byli poddani ponownej randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup: PL oraz TAP <sub>ER</sub> .
	Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i> ). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami) oraz badaczami badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych**.
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie, że testowana interwencja lekowa (TAP <sub>ER</sub> ) jest nie mniej skuteczna (ang. <i>non-inferiority</i> ) niż technologia alternatywna (MOR <sub>CR</sub> ) w zakresie odpowiedzi na leczenie na zakończenie fazy miareczkowania. Margines nie mniejszej skuteczności określono na poziomie 20%. A zatem, dolną granicę 95% przedziału ufności dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie $\geq -20\%$ .
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie (faza leczenia podtrzymującego)- odsetki pacjentów odpowiadających na leczenie na końcu fazy leczenia podtrzymującego;</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie (faza miareczkowania)- odsetki pacjentów odpowiadających na leczenie na końcu fazy miareczkowania;</li> <li>• Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średnia zmiana obecnego natężenia bólu - ocenianego rano i wieczorem (uśrednione dane tygodniowe) względem wartości wyjściowych;</li> <li>○ średnia zmiana średniego natężenia bólu – ocenionego 24h (uśrednione dane tygodniowe) względem wartości wyjściowych;</li> </ul> </li> <li>• Zastosowanie terapii ratunkowej (leczenie doraźne) za pomocą morfiny o natychmiastowym uwalnianiu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odsetki pacjentów, którzy stosowali morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (MOR<sub>IR</sub>) z powodu wystąpienia bólu przebijającego;</li> <li>○ Średnia całkowita dzienna dawka (TDD) MOR<sub>IR</sub>.</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Kress 2014 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (faza leczenia podtrzymującego);</li> <li>▪ Jakość życia (SF-36, EQ-5D, jakość snu).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia);</li> <li>▪ Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs (ang. <i>TEAEs leading to study drug discontinuation</i>);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, nowotworowy złośliwe, łagodne i nieokreślone);</li> <li>○ Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>○ Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;</li> <li>○ Zdarzenia niepożądane według MedDRA oraz występujące u <math>\geq 5\%</math> pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.</li> </ul> </li> <li>▪ Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów COWS;</li> <li>▪ Ocena ciężkości zaparć PAC-SYM;</li> </ul>
<p><b>Informacje o utracie pacjentów z badania/leczenia</b></p>	<p>Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.</p>
<p><b>Analiza ITT</b></p>	<p>Nie zachowano. Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <p>1. <b>Faza titracji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FAS (ang. <i>Full Analysis</i>), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku podczas fazy titracji oraz przestrzegali zaleceń terapeutycznych zgodnie z wytycznymi na rzecz Dobrej Praktyki (<i>Good Clinical Practice compliance issues</i>);</li> <li>▪ PP (ang. <i>Per Protocol</i>), obejmującej pacjentów z populacji FAS, którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania - podstawowa analiza badania;</li> <li>▪ SAF (ang. <i>safety</i>) - obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku podczas fazy titracji - w analizie bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>2. <b>Faza leczenia podtrzymującego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SAF (ang. <i>safety</i>), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych powtórnej randomizacji (spełnili kryterium włączenia do fazy leczenia podtrzymującego), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, podczas fazy leczenia podtrzymującego - w analizie bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Utrata pacjentów z badania/leczenia</b></p>	<p>Randomizacji (podczas fazy titracji) poddano 505 pacjentów, z czego z dalszej analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa wykluczono 9 pacjentów (8 pacjentów z jednego ośrodka, z powodu nie stosowania się do zaleceń terapeutycznych zgodnie z wytycznymi na rzecz Dobrej Praktyki Klinicznej oraz 1 pacjent nie przyjął żadnej dawki leku).</p> <p>W fazie miareczkowania do grupy TAP<sub>ER</sub> włączono 338 pacjentów, a do grupy MOR<sub>CR</sub> 158 pacjentów (populacja SAF). Utrata pacjentów z badania/leczenia wyniosła odpowiednio 59 pacjentów (17,5%; 59/338) z grupy TAP<sub>ER</sub> i 29 pacjentów z grupy MOR<sub>CR</sub> (18,4%; 29/158). 61 pacjentów (21,9%; 61/279) z grupy TAP<sub>ER</sub> oraz 20 pacjentów z grupy MOR<sub>CR</sub> (15,5%; 20/129), którzy ukończyli fazę miareczkowania nie zostało włączonych do fazy leczenia podtrzymującego. W fazie leczenia podtrzymującego do grupy TAP<sub>ER</sub> włączono 106 pacjentów, a do grupy MOR<sub>CR</sub> 109 pacjentów. Utrata pacjentów z badania/leczenia wyniosła odpowiednio 17 pacjentów (16,0%; 17/106) z grupy TAP<sub>ER</sub> i 16 pacjentów z grupy MOR<sub>CR</sub> (14,7%; 16/109).</p> <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów odpowiednio: z fazy miareczkowania, po fazie miareczkowania (przed fazą leczenia podtrzymującego) oraz z fazy leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Grupa TAP<sub>ER</sub>:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia niepożądane: 22 (6,5%); 6 (2,2%); 5 (4,7%)</li> <li>○ decyzja pacjenta: 16 (4,7%); 2 (0,7%); 6 (5,7%)</li> <li>○ brak skuteczności leczenia: 10 (3,0%); 48 (17,2%); 2 (1,9%)</li> <li>○ <i>non-compliance</i>: 4 (1,2%); 0 (0,0%); 0 (0,0%)</li> <li>○ zgony: 4 (1,2%); 0 (0,0%); 3 (2,8%)</li> <li>○ inne: 3 (0,9%); 5 (1,8%); 1 (0,9%)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Grupa MOR<sub>CR</sub>:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia niepożądane: 12 (7,6%); 0 (0,0%); 6 (5,5%)</li> <li>○ decyzja pacjenta: 13 (8,2%); 2 (1,6%); 7 (6,4%)</li> <li>○ brak skuteczności leczenia: 0 (0,0%); 17 (13,2); 2 (1,8%)</li> </ul> </li> </ul>



Badanie	Kress 2014 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ non-compliance: 1 (0,6%); 1 (0,8%); 0 (0,0%)</li> <li>○ zgony: 2 (1,3%); 0 (0,0%); 0 (0,0%)</li> <li>○ inne: 1 (0,6%); 0 (0,0%); 1 (0,9%)</li> </ul> Skala utraty pacjentów była porównywalna w obu grupach i nie przekroczyła 20%
<b>Źródła finansowania</b>	Grünenthal GmbH
<b>Publikacje/inne źródła danych</b>	Kress 2014 [11], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [12]
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT00472303

^Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność (dotyczy fazy miareczkowania);

\* Pacjenci, którzy spełnili ściśle określone kryteria stabilizacji podczas ostatnich 3 dni fazy miareczkowania;

\*\* Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *ClinicalTrials.gov* [12];

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, badanie Kress 2014 jest wysoce wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach (faza miareczkowania: 17,5% vs 18,4%; faza leczenia podtrzymującego: 16% vs 14,7%). Dodatkowo 21,9% vs 15,5% pacjentów odpowiednio w grupie TAP<sub>ER</sub> i MOR<sub>CR</sub> ukończyło fazę miareczkowania, lecz nie zostało włączonych do fazy leczenia podtrzymującego. Wśród tych ww. odsetków 78,7% (48/61) vs 85,0% (17/20) pacjentów nie spełniło kryteriów stabilizacji włączenia do fazy leczenia podtrzymującego.

W ocenie skuteczności klinicznej w fazie miareczkowania autorzy badania Kress 2014 zdefiniowali tzw. populację FAS (ang. *full analysis set*) oraz populację PP (ang. *per protocol*). Populacja FAS, obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy titracji oraz, którzy przestrzegali zaleceń terapeutycznych zgodnie z wytycznymi na rzecz Dobrej Praktyki (*Good Clinical Practice compliance issues*). Populacja PP, obejmowała pacjentów z populacji FAS, którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania.

Brakujące dane z zakresu natężenia bólu u pacjentów, którzy przerwali badanie/leczenia uzupełniano metodą LOCF (wynik uzyskany w ostatniej dostępnej obserwacji). Zdefiniowana populacja FAS oraz PP nie jest równa populacji poddanej randomizacji (TAP<sub>ER</sub>: 338 pts. vs MOR<sub>CR</sub> 158 pts.), w związku z czym reguła ITT nie została zachowana.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAF (ang. *safety*), obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał.

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*)<sup>12</sup> – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* analiza ITT nie jest właściwym,

<sup>12</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) [Dostęp w dniu 30.07.2014]

pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym (jest w tym przypadku mniej konserwatywna niż analiza *per-protocol*, podobnie jak w analizach bezpieczeństwa).<sup>13</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu Kress 2014.

**Tabela 31.**  
Przepływ pacjentów w badaniu Kress 2014

Badanie	Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	Skrining: N = 622 → Randomizacja: N = 505		
		Faza miareczkowania		
Kress 2014 (II A)		TAP <sub>ER</sub> , n (%)		MOR <sub>CR</sub> , n (%)
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) –safety (SAF)	338 <sup>^</sup>		158 <sup>^</sup>
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników skuteczności – <i>full analysis</i> (FAS)	335 <sup>^</sup>		157 <sup>^</sup>
	Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do ukończenia fazy miareczkowania (ang. <i>completed titration</i> )	279 (82,5)		129 (81,6)
	Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu w czasie miareczkowania (ang. <i>discontinued</i> )	59 (17,5)		29 (18,4)
	Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu po fazie miareczkowania, ale przed fazą leczenia podtrzymującego (przed powtórna randomizacją)	61 (21,9)		20 (15,5)
	Faza leczenia podtrzymującego (powtórna randomizacja*)			
		PL, n (%)	TAP <sub>ER</sub> , n (%)	MOR <sub>CR</sub> , n (%)
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) –safety (SAF)	112 <sup>^</sup>	106 <sup>^</sup>	109 <sup>^</sup>
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników skuteczności – <i>full analysis</i> (FAS)	111 <sup>^</sup>	105 <sup>^</sup>	109 <sup>^</sup>
	Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do ukończenia fazy podtrzymującej (ang. <i>completed maintenance</i> )	95 (84,8)	89 (84,0)	93 (85,3)
	Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu w czasie leczenia podtrzymującego (ang. <i>discontinued</i> )	17 (15,2)	17 (16,0)	16 (14,7)

\*Pacjenci spełniający kryteria stabilizacji 13-15 dnia fazy miareczkowania byli poddani powtórnej randomizacji. Należy jednak zauważyć, iż pomiędzy grupą morfiny CR a grupą tapentadolu ER nie było już porównania randomizowanego (po okresie miareczkowania zastosowano selekcję pacjentów w zakresie uzyskania przez nich odpowiedzi na leczenie odpowiednio po terapii TAP<sub>ER</sub> lub MOR<sub>CR</sub>). A zatem mamy do czynienia z wyselekcjonowaną populacją pacjentów, która w okresie wyjściowym fazy leczenia podtrzymującego miała średnie natężenia bólu wynoszące 3,14 pkt w TAP<sub>ER</sub> oraz 2,83 pkt. w MOR<sub>CR</sub> - świadczące o dobrej kontroli bólu  
<sup>^</sup>8 pacjentów w jednym ośrodku zostało wykluczonych z wszystkich analiz skuteczności i bezpieczeństwa z powodu nie zastosowania się do zaleceń terapeutycznych zgodnie z wytycznymi na rzecz Dobrej Praktyki (*Good Clinical Practice compliance issues*); 4 pacjentów z populacji SAF zostało wykluczonych z populacji FAS w fazie titracji oraz 2 pacjentów z SAF zostało wykluczonych z FAS w fazie leczenia podtrzymującego z powodu niewłaściwego dostępu do e-dzienników przez inną osobę.

<sup>13</sup> *Ibidem* oraz The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc) [Dostęp w dniu 30.07.2014]

## 8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Kress 2014* przedstawiono poniżej.

**Tabela 32.**  
**Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Kress 2014***

Kress 2014 (II A)	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat, którzy udzielili pisemnie świadomej zgody na udział w badaniu;</li> <li>▪ Pacjenci z przewlekłym bólem związanym z chorobą nowotworową (ang. <i>chronic, malignant tumor-related pain</i>);</li> <li>▪ Wyjściowa ocena natężenia bólu na początku fazy miareczkowania wynosząca co najmniej 5 punktów w 11- punktowej skali numerycznej NRS (NRS <math>\geq 5</math> pkt.);</li> <li>▪ Brak leczenia opioidami lub pacjenci niezadowoleni z wcześniejszego leczenia przeciwbólowego (dawka ekwiwalentu doustnej morfiny <math>\leq 160</math> mg/dzień).</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przyjmowanie ocenianych leków lub radioterapii/chemioterapii modyfikującej ból w ciągu 30 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia;</li> <li>▪ Jednoczesny udział w innym badaniu;</li> <li>▪ Udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym tapentadolu;</li> <li>▪ Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków;</li> <li>▪ Pacjenci z wywiadem zespołu drgawkowego lub epilepsji (w okresie całego życia);</li> <li>▪ Łagodne lub umiarkowane obrażenia pourazowe mózgu, udar, przemijający atak niedokrwienności w ciągu ostatniego roku;</li> <li>▪ Poważne (ciężkie) urazowe uszkodzenie mózgu w ciągu ostatnich 15 lat</li> <li>▪ Historia i / lub obecność przerzutów do mózgu lub guza mózgu;</li> <li>▪ Przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C lub zapalenie wątroby B lub C, w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>▪ Zespół nabytego braku odporności (HIV);</li> <li>▪ Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;</li> <li>▪ Poziom ALT i/lub AST <math>\geq 3 \times \text{ULN}</math>;</li> <li>▪ Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <math>&lt; 30</math> mL/min);</li> <li>▪ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>▪ Hiperkalcemia (całkowite stężenie wapnia w surowicy <math>&gt; 3,0</math> mmol/L);</li> <li>▪ Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w okresie wyjściowym:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ liczba białych krwinek <math>\leq 3\ 500/\mu\text{L}</math>,</li> <li>○ liczba płytek krwi <math>\leq 100\ 000/\mu\text{L}</math>,</li> <li>○ hemoglobina <math>\leq 9,5</math> g/dL;</li> </ul> </li> <li>▪ Wszelkie planowane operacje lub jakiegokolwiek bolesne procedury podczas badania;</li> <li>▪ Wszelkie istotne klinicznie choroby inne niż rak, które mogą mieć wpływ na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa.</li> </ul>

ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

W publikacji *Kress 2014* zawarto informację, iż wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badania podpisali pisemną zgodę na jego przeprowadzenie.

Randomizacją w badaniu *Kress 2014* objęto 505 pacjentów spełniających powyższe kryteria. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w tabeli poniżej obejmowała 338 pts. z grupy TAP<sub>ER</sub> oraz 158 pts. z grupy MOR<sub>CR</sub> (populacja SAF fazy titracji).

**Tabela 33.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów (faza miareczkowania) (Kress 2014)<sup>^</sup>**

Parametr		Kress 2014 (II A)	
		TAP <sub>ER</sub>	MOR <sub>CR</sub>
Liczebność populacji, N		338	158
Wiek w latach, średnia (SD)		59,8 (10,39)	61,5 (10,21)
Kategorie wiekowe, n (%)	< 65 lat	114 (33,7*)	56 (35,4*)
	≥ 65 lat	224 (66,3*)	102 (64,6*)
Płeć męska, n (%)		188 (55,6*)	83 (52,5*)
Płeć żeńska, n (%)		150 (44,4*)	75 (47,5*)
Rasa, n (%)	Biała	338 (100)*	158 (100)*
Wyjściowy poziom natężenia bólu w skali numerycznej NRS, średnia (SD)		6,21 (1,45)*	5,99 (1,52)*
Kraj, n (%)	Serbia	37 (10,9*)	19 (12,0*)
	Słowacja	4 (1,2*)	1 (0,6*)
	Hiszpania	18 (5,3*)	6 (3,8*)
	Austria	5 (1,5*)	3 (1,9*)
	Rosja	51 (15,1*)	26 (16,5*)
	Włochy	1 (0,3*)	0 (0,0*)
	Francja	1 (0,3*)	0 (0,0*)
	Czechy	12 (3,6*)	3 (1,9*)
	Węgry	40 (11,8*)	21 (13,3*)
	Polska	24 (7,1*)	13 (8,2*)
	Chorwacja	27 (8,0*)	11 (7,0*)
	Rumunia	47 (13,9*)	21 (13,3*)
	Błurgia	21 (6,2*)	13 (8,2*)
	Niemcy	33 (9,8*)	14 (8,9*)
	Mołdawia	14 (4,1*)	5 (3,2*)
Szwecja	3 (0,9*)	2 (1,3*)	

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^ Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *ClinicalTrials.gov* [12];

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *Kress 2014* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 505 pacjentów (powyżej 18 r.ż.) z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do dużego (NRS ≥ 5 pkt.).

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Kress 2014* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na zgodność populacji uwzględnionej w badaniu z populacją docelową objętą wnioskiem refundacyjnym (tj. zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego *Palexia retard®*). Powszechnie wiadome jest, że skala numeryczna NRS 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. Kwestią najbardziej istotną jest fakt, że zgodnie z polskimi wytycznymi oraz na podstawie ankietowanych ekspertów medycznych już NRS powyżej 5–6 punktów klasyfikuje ból jako ból o dużym nasileniu, co ma miejsce w włączonej próbie klinicznej.

A zatem, populacja docelowa uwzględniona w próbie klinicznej Kress 2014 (dotyczy fazy miareczkowania, gdzie rzeczywista populacja chorych uwzględniona w badaniu na podstawie charakterystyki wyjściowej uzyskała średni wyjściowy poziom natężenia bólu w skali NRS powyżej 6 pkt.) jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Palexia retard®.

Poniżej przedstawiono również charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do fazy leczenia podtrzymującego (*maintenance*), która obejmowała 106 pts. z grupy TAP<sub>ER</sub>, 112 pts. z grupy placebo (nie będąca przedmiotem niniejszej analizy, a zatem nie uwzględniona w poniższej tabeli) oraz 109 pts. z grupy MOR<sub>CR</sub> (populacja SAF fazy leczenia podtrzymującego).

**Tabela 34.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów (faza leczenia podtrzymującego) (Kress 2014)**

Parametr		Kress 2014 (II A)	
		TAP <sub>ER</sub>	MOR <sub>CR</sub>
Liczebność populacji, N		106	109
Wiek w latach, średnia (SD)		59,3 (10,0)	60,6 (10,4)
Kategorie wiekowe, n (%)	< 65 lat	71 (67,0)	76 (69,7)
	≥ 65 lat	35 (33,0)	33 (30,3)
Płeć męska, n (%)		59 (55,7)	59 (54,1)
Płeć żeńska, n (%)		47 (44,3)	50 (45,9)
Rasa, n (%)	Biała	106 (100,0)	109 (100,0)
Średnie BMI (kg/m <sup>2</sup> ), (SD)		25,2 (5,42)	25,7 (5,42)
Wyjściowy poziom natężenia bólu w skali numerycznej NRS (na początku fazy leczenia podtrzymującego), średnia (SD)		3,14 (1,16)	2,83 (1,39)
Wcześniejsze leczenie opioidami, n (%)		91 (85,8)	92 (84,4)
Ból nocyceptywny, n (%)		73 (68,9)	84 (77,1)
Ból neuropatyczny, n (%)		68 (64,2)	71 (65,1)
Ból trzewny, n (%)		54 (50,9)	55 (50,5)
Pierwotna diagnoza rozpoznania nowotworu w okresie wyjściowym*, n (%)	Nowotwory złośliwe piersi i brodawek sutkowych	19 (17,9)	17 (15,6)
	Niedrobnokomórkowy złośliwy nowotwór układu oddechowego, typ komórek nieokreślony	17 (16,0)	17 (15,6)
	Złośliwy nowotwór prostaty	15 (14,2)	11 (10,1)
	Złośliwy układu oddechowego i nowotwory opłucnej, typ komórek nieokreślony NEC	15 (14,2)	8 (7,3)
	Nowotwory złośliwe okrężnicy	8 (7,5)	6 (5,5)
	Nowotwór złośliwy nerki	4 (3,8)	7 (6,4)
	Złośliwe nowotwory doodbytnicze	4 (3,8)	6 (5,5)
	Nowotwory złośliwe szyjki macicy	1 (1,9)	3 (2,8)
	Nowotwory złośliwe trzustki (z wyłączeniem komórek wysp trzustkowych i rakowiaka)	1 (0,9)	6 (5,5)

\*Zawiera tylko najczęściej zgłaszane terminy wysokiej wiarygodności dla rozpoznań nowotworowych (zgłoszonych przez ≥ 5% pacjentów w każdej grupie leczenia); NEC (ang. not elsewhere classified) - nie sklasyfikowany gdzie indziej.

### 8.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>) zastosowanych w badaniu *Kress 2014*.

**Tabela 35.**  
**Charakterystyka interwencji (*Kress 2014*)**

Badanie	I	Dawkowanie <sup>^</sup>	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Kress 2014</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP <sub>ER</sub> ): 100-200 mg podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	2 tyg. miareczkowania*; 4 tyg. fazy podtrzymującej
	MOR <sub>CR</sub>	Morfina o przedłużonym uwalnianiu (MOR <sub>CR</sub> ): 40-100 mg podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	

\* okres, w którym zastosowano pomiędzy TAP<sub>ER</sub> a MOR<sub>CR</sub> randomizację;

<sup>^</sup>Zastosowane dawki TAP<sub>ER</sub> oraz MOR<sub>CR</sub> są względem siebie ekwianalgetyczne (szczegółowe informacje przedstawiono w APD, w rozdziale 5.4)

Badanie obejmowało: 2-tygodniową fazę miareczkowania (*titration period*) oraz 4-tygodniową fazę leczenia podtrzymującego (*maintenance period*).

Na początku fazy miareczkowania pacjenci otrzymywali dwa razy dziennie minimalne dawki terapeutyczne leków (100 mg TAP<sub>ER</sub> lub 40 mg MOR<sub>CR</sub>), które mogły być następnie zwiększane (w przyrostach: 50 mg TAP<sub>ER</sub> oraz 20 mg MOR<sub>CR</sub>) w odstępach co najmniej 3-dniowych (po otrzymaniu tej samej dawki 6-krotnie) do odpowiednich dawek maksymalnych (250 mg TAP<sub>ER</sub> oraz 100 mg MOR<sub>CR</sub> dwa razy dziennie). Należy podkreślić, że dawkowanie porównywanych opioidów było dostosowywane indywidualnie do takiego poziomu, żeby zapewnić pacjentom właściwy efekt analgetyczny, przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. A więc otrzymywana przez pacjenta dawka mogła być zmniejszana do poprzedniej, jeśli doświadczył on zdarzeń niepożądanych trudnych do zniesienia.

Po 2 tyg. titracji, pacjenci, którzy podczas ostatnich 3 dni tej fazy spełnili kryteria stabilizacji (średnie natężenie bólu w skali NRS <5 pkt. oraz średnia dawka MOR<sub>IR</sub> ≤ 20 mg/dzień), zostali poddani powtórnej randomizacji oraz włączeni do 4-tyg. fazy leczenia podtrzymującego:

- osoby z grupy TAP<sub>ER</sub> – powtórna randomizacja (1:1) do grupy placebo<sup>14</sup> (w celu zminimalizowania objawów odstawienia przez pierwsze 3 dni pacjenci otrzymywali TAP<sub>ER</sub> w dawce 100 mg dwa razy dziennie) lub do grupy TAP<sub>ER</sub> (te same dawki optymalne ustalone w fazie miareczkowania);
- osoby z grupy MOR<sub>CR</sub> – pozorna powtórna randomizacja (kontynuacja leczenia MOR<sub>CR</sub> w tych samych dawkach optymalnych ustalonych w fazie miareczkowania).

Pacjenci, którzy nie spełnili ww. kryteriów stabilizacji przerywali badanie/leczenie.

Mediana czasu trwania leczenia w obu porównywanych grupach terapeutycznych wyniosła 14 dni podczas fazy miareczkowania oraz 28 dni podczas fazy leczenia podtrzymującego. Mediana z modalnych (najczęściej stosowanych) dziennych dawek przyjętych w czasie 2-tygodniowej fazy

<sup>14</sup> Grupa nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

titracji oraz 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego wyniosła 300 mg w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 120 mg w grupie MOR<sub>CR</sub>.

W czasie badania, zarówno w fazie miareczkowania, jak i w fazie leczenia podtrzymującego, dozwolone było zastosowanie doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu podawanej w dawce 10 mg dziennie (nie zdefiniowano dawki maksymalnej) jako leku ratunkowego w przypadku wystąpienia bólu przebijającego (bez ograniczenia w zakresie dziennego dawkowania).

Lista leków zakazanych oraz zakazanych w przypadku noworozpoczętej terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36.**  
**Lista leków zakazanych/niedozwolonych w czasie trwania badania (Kress 2014)**

Badanie	Leki/terapię zakazane	Leki/terapię niedozwolone
Kress 2014 (II A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radioterapia i/lub leczenie z udziałem modyfikującej ból chemioterapii w okresie 30 dni skryningu oraz podczas trwania badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne analgetyki niż stosowane w badaniu;</li> <li>Leki stosowane w chorobie Parkinsona, neuroleptyki, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny* i inhibitory monoaminooksydazy w okresie 14 dni przed skryningiem i podczas trwania badania;</li> <li>Leczenie dodatkowe* (leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe, leki zwiotczające mięśnie, bisfosfoniany, kortykosteroidy, fitofarmaceutyki), benzodiazepiny*, kwas acetylosalicylowy (<math>\leq 325</math> mg/d doustnie) w profilaktyce sercowo-naczyniowej*;</li> <li>przezskórna elektryczna stymulacja nerwów*, akupunktura* oraz inne podobne terapie dodatkowe*</li> </ul>

\*Jeśli leczenie rozpoczęto w okresie  $\geq 30$  dni przed okresem skryningu, pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie wskazanych leków/terapii niedozwolonych w zakresie wcześniej ustalonego schematu dawkowania oraz z tą samą częstotliwością

#### 8.4. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej w eksperymencie Kress 2014 przeprowadzono w dwóch populacjach: 1) FAS (ang. *Full Analysis Set*) obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz przestrzegali zaleceń terapeutycznych zgodnie z wytycznymi na rzecz Dobrej Praktyki (*Good Clinical Practice compliance issues*); 2) PP (ang. *Per Protocol*) obejmującej pacjentów z populacji FAS, którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania.

Brakujące dane dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego uzupełniano przy użyciu liniowej interpolacji. W celu uzupełnienia brakujących danych z zakresu natężenia bólu u pacjentów, którzy przerwali fazę titracji lub fazę leczenia podtrzymującego, posłużono się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Należy mieć na uwadze, że w przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym (jest w tym przypadku mniej konserwatywna niż analiza *per-protocol*, podobnie jak w analizach bezpieczeństwa).

Z uwagi na zastosowaną po okresie miareczkowania selekcję pacjentów w zakresie uzyskania przez nich odpowiedzi na leczenie, pomiędzy grupą morfiny CR, a grupą tapentadolu ER nie było już porównania randomizowanego (pomimo zastosowania powtórnej randomizacji). Mamy do czynienia z wyselekcjonowaną populacją pacjentów, która w okresie wyjściowym fazy leczenia

podtrzymującego miała średnie natężenia bólu wynoszące 3,14 pkt w TAP<sub>ER</sub> oraz 2,83 pkt. w MOR<sub>CR</sub> – świadczące o dobrej kontroli bólu. Z uwagi na brak porównania randomizowanego dla TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> podczas fazy leczenia podtrzymującego wyniki przedstawiono jedynie w formie opisowej.

Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej ocenianych w badaniu *Kress 2014* i sposoby oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37.**  
**Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Kress 2014*)**

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
<p><b>Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS</b></p>	<p>Ocena natężenia bólu została przeprowadzona za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>). Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w liczbie punktów w skali NRS dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obecnego natężenia bólu - ocenianego rano i wieczorem (uśrednione dane tygodniowe – dla każdego tygodnia);</li> <li>○ średniego natężenia bólu – ocenionego co 24h (uśrednione dane tygodniowe);</li> </ul> <p>po 2 tyg. leczenia w fazie miareczkowania z zastosowaniem LOCF w celu uzupełnienia brakujących danych. Średnie natężenie bólu na początku fazy leczenia podtrzymującego było obliczone jako średnia liczby punktów dla dziennego natężenia bólu z ostatnich 3 dni fazy titracji. Wyniki dla fazy <i>maintenance</i> zostały przedstawione opisowo.</p>	<p>MD* (95% CI) Opisowo*</p>
<p><b>Odpowiedź na leczenie</b></p>	<p>Odpowiedź na leczenie zdefiniowano, jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetki pacjentów, którzy ukończyli 14 dni fazy titracji, u których średnie natężenie bólu podczas 3 ostatnich dni titracji &lt;5 pkt. oraz średnie TDD terapii ratunkowej ≤20 mg/d podczas 3 ostatnich dni tej fazy (faza miareczkowania)</li> <li>○ odsetki pacjentów, którzy ukończyli ≥28 dni fazy leczenia podtrzymującego, u których średnie natężenie bólu &lt;5 pkt. oraz średnie TDD terapii ratunkowej ≤20 mg/d podczas tej fazy (faza leczenia podtrzymującego).</li> </ul> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie dla fazy leczenia podtrzymującego. Autorzy testowali hipotezę <i>non-inferiority</i> dla porównania TAP<sub>ER</sub> do MOR<sub>CR</sub> w zakresie odpowiedzi na leczenie podczas fazy miareczkowania dla populacji PP (margines nie mniejszej skuteczności określono na poziomie 20% - dolną granicę 95% przedziału ufności dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie ≥ -20%).</p>	<p>OR (95% CI) Opisowo*</p>
<p><b>Zastosowanie terapii ratunkowej (leczenie doraźne)</b></p>	<p>Zastosowanie terapii ratunkowej (leku ratunkowego) mające miejsce w badaniu przeprowadzono za pomocą morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MOR<sub>IR</sub>). Oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odsetki pacjentów, którzy stosowali MOR<sub>IR</sub> z powodu wystąpienia bólu przebijającego;</li> <li>▪ Średnia całkowita dzienna dawka (TDD) MOR<sub>IR</sub>.</li> </ul>	<p>OR (95% CI), MD (95% CI), Opisowo*</p>
<p><b>Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC)</b></p>	<p>Ogólna ocena korzyści z leczenia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza PGIC (ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i> = skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta) wypełnianym przez pacjenta. Stopień ogólnej kondycji pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. <i>very much improved</i>); 2 – znaczna poprawa (ang. <i>much improved</i>); 3 – minimalna poprawa (ang. <i>minimally improved</i>); 4- brak zmian (ang. <i>not change</i>); 5 – minimalne pogorszenie (ang. <i>minimally worse</i>); 6 – znaczne pogorszenie (ang. <i>much worse</i>); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. <i>very much worse</i>). Subiektywna ocena pacjenta w zakresie korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali: 1) jakąkolwiek poprawę w skali PGIC; 2) brak zmian; 3) jakiegokolwiek pogorszenie w skali PGIC, na końcu fazy leczenia podtrzymującego. Ocena została przedstawiona względem początku fazy <i>maintenance</i>.</p>	<p>Opisowo*</p>



Punkt końcowy		Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
Jakość życia	EQ-5D	Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą aktywność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie ( <i>Health Status Index</i> ). Drugą komponentą kwestionariusza EQ-5D jest wizualna skala analogowa ( <i>Health State VAS</i> ), której końce odpowiadają: 0-najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, 100-najlepszy wyobrażalny stan zdrowia (im wyższy wynik na skali, tym wyższy wskaźnik poczucia jakości życia) Wyniki zostały wyrażone jako różnice średnich zmian dla 2 tyg. leczenia wyrażone względem wartości wyjściowych (faza titracji) oraz opisowo (średnie zmiany) dla 4 tyg. fazy leczenia podtrzymującego osobno dla dwóch komponent kwestionariusza.	MD (95% CI) Opisowo*
	SF-36	Kwestionariusz SF-36 składa się z 8 kategorii, określających 8 wymiarów jakości życia i zdrowia. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 1–100. Wyższa wartość punktowa wskazuje na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania. Wskaźniki można sumować w dwie podskale – fizyczną i psychiczną. Wyniki przedstawiono jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych dla poszczególnych podskal dla 2 tyg. fazy miareczkowania oraz opisowo (średnie zmiany) dla 4 tyg. fazy <i>maintenance</i> .	MD (95% CI) Opisowo*
	Ocena jakości snu	Jakość snu za pomocą kwestionariusza SQ (ang. <i>Sleep Questionnaire</i> ). Pacjent oceniał ogólną jakość snu podczas ostatniej nocy jako: znakomitą, dobrą, zadowalającą lub złą. Wyniki zostały przedstawione, jako liczby i odsetki pacjentów, którzy ocenili jakość snu na co najmniej dobrą (dobra lub znakomita), zadowalającą oraz złą dla fazy miareczkowania oraz dla fazy leczenia podtrzymującego.	OR (95% CI) Opisowo*

† - sposób przedstawienia wyników w analizie klinicznej;

\* Z uwagi na fakt, iż wyniki przedstawiono dla 43 dnia badania (koniec fazy leczenia podtrzymującego) zastosowano statystykę opisową (brak porównania randomizowanego TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>)

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

#### 8.4.1. Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS

W publikacji *Kress 2014* oceniano natężenie bólu za pomocą skali numerycznej NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) po 2 tygodniach leczenia (faza miareczkowania) oraz po 4 tygodniach fazy leczenia podtrzymującego. W celu uzupełnienia brakujących danych u pacjentów, którzy przerwali fazę titracji lub leczenia podtrzymującego, autorzy badania posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

W ramach analizowanego punktu końcowego oceniano: obecne natężenie bólu - oceniane rano i wieczorem oraz średnie natężenie bólu – ocenione co 24h dla populacji FAS. Wszystkie wyniki uśredniano tygodniowo (dla każdego tygodnia). Autorzy niniejszego raportu obliczyli średnią zmianę liczby punktów dla 2 tygodnia fazy miareczkowania względem wartości wyjściowych dla

każdej z grup. Wyniki dla fazy leczenia podtrzymującego przedstawiono w formie opisowej.

Wyniki oceny skuteczności omawianego punktu końcowego, wyrażone jako różnice średnich zmian (MD) względem wartości wyjściowych dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> po 2 tygodniach leczenia (faza miareczkowania), przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
**Ocena natężenia bólu (obecnego i średniego) za pomocą skali NRS po 2 tyg. leczenia (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)**

Badanie	I	N	Średnie wartości wyjściowe [pkt.] (SD)	Średnia zmiana [pkt.] (SD) <sup>¥*</sup>	MD <sup>¥</sup> [pkt.] (95% CI)	GRADE	
<b>Obecne natężenie bólu (oceniane rano i wieczorem)</b>							
<b>Kress 2014 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	331	6,34 (1,46)	-2,29 (2,41)	0,28 (-0,18; 0,74)	średnia#	
	MOR <sub>CR</sub>	157	6,26 (1,56)	-2,57 (2,49)			
	<b>Średnie natężenie bólu (oceniane co 24h)<sup>^</sup></b>						
	TAP <sub>ER</sub>	329	6,32 (1,44)	-2,3 (2,41)	0,19 (-0,28; 0,66)	średnia#	
MOR <sub>CR</sub>	156	6,16 (1,57)	-2,49 (2,55)				

¥ Po 2 tyg. leczenia (faza miareczkowania) względem wartości wyjściowych;

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

#Analiza ITT niezachowana;

<sup>^</sup> Dane zaczerpnięte z rekordu *Clinical Trials* [12]

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że po zastosowanym okresie leczenia w obu grupach terapeutycznych odnotowano porównywalne zmniejszenie natężenia bólu (tj. zmniejszenie liczby punktów) w skali numerycznej NRS względem wartości wyjściowych (o 2,3 – 2,6 pkt.) w 2 tygodniowej fazie miareczkowania.

Obliczone dla omawianych punktów końcowych, tj. obecnego natężenia bólu i średniego natężenia bólu, różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> wynoszą odpowiednio: 0,28 (95% CI: -0,18; 0,74) oraz 0,19 (95% CI: -0,28; 0,66) i są statystycznie nieistotne.

W fazie leczenia podtrzymującego obejmującej okres 4 tygodni terapii, wyjściowe liczby punktów (przed rozpoczęciem fazy *maintenance*) dla obecnego natężenia bólu (ocenianego 2 razy dziennie) oraz dla średniego natężenia bólu (ocenianego raz dziennie) wynoszące odpowiednio: 3,14 ± 1,16 pkt. i 3,20 ± 1,20 pkt. w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 2,83 ± 1,39 pkt. i 2,93 ± 1,41 pkt. w grupie MOR<sub>CR</sub>, świadczyły o dobrej kontroli bólu uzyskanej przez pacjentów w fazie miareczkowania. Średnie liczby punktów obecnego i średniego natężenia bólu w 4 tygodniu wyniosły odpowiednio: 3,00 ± 1,38 pkt. i 3,12 ± 1,38 pkt. u 105 pacjentów analizowanych w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 2,73 ± 1,45 pkt. i 2,77 ± 1,51 pkt. u 109 pacjentów analizowanych w grupie MOR<sub>CR</sub>. Wszystkie ww. dane zostały zaczerpnięte z rejestru *Clinical Trials* [12].

Podsumowując, w fazie leczenia podtrzymującego zarówno obecne natężenie bólu jak i średnie natężenie bólu w obu porównywanych ramionach terapeutycznych utrzymywało się na podobnym poziomie (niewielki spadek średniej liczby punktów) przez kolejne tygodnie (do 4 tygodnia leczenia) względem wartości wyjściowych.

#### 8.4.2. Odpowiedź na leczenie

Pierwszorzędownym punktem końcowym analizy skuteczności była odpowiedź w fazie leczenia podtrzymującego zdefiniowana, jako odsetki pacjentów, którzy ukończyli  $\geq 28$  dni fazy leczenia podtrzymującego (*maintenance*), u których średnie natężenie bólu  $< 5$  pkt. oraz średnie TDD terapii ratunkowej  $\leq 20$  mg/d podczas tej fazy. Warto podkreślić, iż protokół badania nie określił dawki maksymalnej MOR<sub>IR</sub> jaką pacjenci mogli zażywać. Zatem w celu uniknięcia efektu zamaskowania różnicy w natężeniu bólu pomiędzy dwoma ramionami terapeutycznymi, w pierwszorzędownym punkcie końcowym uwzględniono odpowiednie akceptowalne TDD MOR<sub>CR</sub> (w oparciu o wytyczne leczenia bólu nowotworowego dawki w przypadku bóli przebijających powinny być równoważne 10% - 15% dziennej dawki opioidu).

Z uwagi na brak porównania randomizowanego w tej fazie, nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników (statystyka opisowa).

Zaobserwowane odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie podczas fazy *maintenance* wyniosły 61,9% (65/105 pts) w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 68,8% (75/109 pts) w grupie MOR<sub>CR</sub>. Odsetek pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie jedynie z powodu zastosowania  $> 20$  mg/d terapii ratunkowej podczas trwania tej fazy wynosił 14,3% (15/105 pts) w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 12,8% (14/109) w grupie MOR<sub>CR</sub>, a więc był porównywalny. Uwzględniając komponenty bólu obecne podczas skryningu, odsetki pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> wyniosły odpowiednio: 63,9% vs 70,2% (ból nocycetywny), 73,5% vs 67,6% (ból neuropatyczny) oraz 50,9% vs 54,5% (ból trzewny).

Autorzy badania *Kress 2014* analizują również odpowiedź na leczenie w fazie miareczkowania. Wyniki oceny w zakresie odpowiedzi na leczenie w fazie miareczkowania, wyrażone zostały jako odsetki pacjentów, którzy ukończyli fazę miareczkowania mając średnie natężenie bólu w skali NRS  $< 5$  pkt. oraz średnią TDD MOR<sub>IR</sub>  $\leq 20$  mg/dzień, podczas ostatnich 3 dni tej fazy.

Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji FAS (*full analysis population*) oraz PP (*per protocol population*).

Dla odpowiedzi na leczenie w fazie titracji testowano hipotezę *non-inferiority*, umożliwiającą wykazanie, że testowana interwencja lekowa (TAP<sub>ER</sub>) jest o co najmniej porównywalnej skuteczności do technologii alternatywnej (MOR<sub>CR</sub>) podczas 2-tygodniowego okresu leczenia. Margines nie mniejszej skuteczności określono na poziomie 20%. A zatem, dolną granicę 95% przedziału ufności dla różnic pomiędzy interwencjami (TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>) ustalono na poziomie  $\geq -20\%$  w oparciu o parametr *risk difference* (RD) (różnica ryzyka).

**Tabela 39.**  
**Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia po fazie miareczkowania odpowiedzi na leczenie; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)**

Badanie	Populacja	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Kress 2014 (II A)	PP	TAP <sub>ER</sub>	229	174* (76,0)	0,65 (0,33; 1,22)	-0,07 (-0,16; 0,03)	-
		MOR <sub>CR</sub>	100	83* (83,0)			
	FAS	TAP <sub>ER</sub>	335	214 (63,9)	0,83 (0,54; 1,26)	-0,04 (-0,13; 0,05)	-
		MOR <sub>CR</sub>	157	107 (68,2)			
średnia#							

#Analiza ITT niezachowana; FAS – full analysis; PP – per protocol

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych (dotyczy zarówno populacji PP, jak i FAS) możemy stwierdzić, że po zastosowanym 2-tyg. okresie titracji, w obu grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans wynoszą odpowiednio 0,65 (95% CI: 0,33; 1,22) w populacji PP oraz 0,83 (95% CI: 0,54; 1,26) w populacji FAS i są statystycznie nieistotne.

W związku z faktem, iż dolna granica przedziału ufności dla różnicy ryzyka nie przekracza wartości *margin* (20%), możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. W przypadku populacji PP, dolny przedział 95% przedziału ufności dla parametru RD wynosi -16%, a zatem nie przekracza wartości *margin* i mówi o spełnionej hipotezie *non-inferiority*. Podobnie w przypadku populacji FAS, dolny przedział 95% przedziału ufności parametru RD wynosi -13%, a zatem nie przekracza wartości *margin* i mówi o spełnionej hipotezie *non-inferiority*.

Podsumowując, możemy stwierdzić, iż w ocenie odpowiedzi na leczenie po 2-tyg. okresie miareczkowania, tapentadol o przedłużonym uwalnianiu jest interwencją lekową nie mniej skuteczną od technologii alternatywnej tj. morfiny o przedłużonym uwalnianiu.

#### 8.4.3. Zastosowanie terapii ratunkowej (leczenie doraźne)

Autorzy badania Kress 2014 przedstawili dane dotyczące zastosowania terapii ratunkowej (leczenie doraźne) za pomocą morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MOR<sub>IR</sub>). Warto podkreślić, iż protokół badania nie określił dawki maksymalnej MOR<sub>IR</sub> jaką pacjenci mogli zażywać. W celu uniknięcia efektu zamaskowania różnicy w natężeniu bólu pomiędzy dwoma ramionami terapeutycznymi, ww. punkt końcowy został uwzględniony w pierwszorzędnym punkcie końcowym (odpowiedzi na leczenie).

W zakresie analizy zastosowania terapii ratunkowej MOR<sub>IR</sub> w fazie miareczkowania oraz leczenia podtrzymującego oceniano:

- odsetki pacjentów, którzy stosowali morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (MOR<sub>IR</sub>);
- średnią całkowitą dzienną dawkę (TDD) MOR<sub>IR</sub>.

W odniesieniu do wyników dla fazy leczenia podtrzymującego zastosowano jedynie statystykę opisową z uwagi na brak porównania randomizowanego pomiędzy analizowanymi ramionami.

#### 8.4.3.1. Odsetki pacjentów stosujących MOR<sub>TR</sub>

Szczegółowe dane dotyczące częstości zastosowania przez pacjentów leczenia doraźnego w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu po 2-tyg. okresie miareczkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans zastosowania terapii ratunkowej po 2 tyg. okresu miareczkowania; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
Kress 2014 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	335	241 (71,9)	1,86 (1,22; 2,82)	1,24 (1,08; 1,45)	8 (5; 21)
	MOR <sub>CR</sub>	157	91 (58,0)			
	GRADE	średnia#				

# Analiza ITT niezachowana

W analizowanym okresie leczenia (2 tyg.) w obu porównywanych grupach terapeutycznych (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) odsetki pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania leczenia doraźnego w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu była wysoka i wynosiła odpowiednio w grupie TAP<sub>ER</sub> – 71,9% oraz w grupie MOR<sub>CR</sub> – 58%.

Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,86 (95% CI: 1,22; 2,82) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MOR<sub>CR</sub>. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP<sub>ER</sub> jest 1,86 razy większa od analogicznej szansy w grupie MOR<sub>CR</sub>.

Podczas 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego odsetki pacjentów, którzy otrzymywali terapię ratunkową były również wysokie w obu grupach terapeutycznych: 71,4% (75/105) w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 61,5% (67/109) w grupie MOR<sub>CR</sub>.

#### 8.4.3.2. Średnia całkowita dzienna dawka MOR<sub>TR</sub>

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie średniej całkowitej dziennej dawki (ang. *total daily dose*, TDD) zastosowanej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w zakresie terapii ratunkowej.

**Tabela 41.**  
Różnica średniej końcowej całkowitej dziennej dawki (TDD) MOR<sub>TR</sub> po 2 tyg. okresu miareczkowania; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD) w mg	MD (95% CI) w mg	GRADE
Kress 2014 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	335	13,31 (17,41)	4,44 (1,40; 7,48)	średnia#
	MOR <sub>CR</sub>	157	8,87 (12,50)		

# Analiza ITT niezachowana.

Różnica pomiędzy grupą TAP<sub>ER</sub> a MOR<sub>CR</sub> dla oceny średniej końcowej całkowitej dziennej dawki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 4,44 (95% CI: 1,40; 7,48) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. A zatem w grupie TAP<sub>ER</sub> pacjenci przyjmowali leczenie doraźne w TDD o 4,44 mg większej niż w grupie MOR<sub>TR</sub>.

Średnie całkowite dzienne dawki zastosowanej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (w zakresie terapii ratunkowej) w fazie leczenia podtrzymującego wynosiły  $11,20 \pm 12,74$  mg w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz  $8,91 \pm 14,95$  mg w grupie komparatora i były nieznacznie niższe w grupie analizowanej interwencji oraz nieznacznie wyższe w grupie MOR<sub>CR</sub> względem tych dawek w fazie miareczkowania.

#### 8.4.4. Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC)

W próbie klinicznej (Kress 2014) analizowano ogólną ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (ang. *Patients' Global Impression of Change* = skala *Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta*). Kwestionariusz PGIC jest narzędziem określającym przez pacjenta zmiany w zakresie ogólnej oceny korzyści z zastosowanego leczenia.

Stopień ogólnej kondycji, pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. *very much improved*); 2 – znaczna poprawa (ang. *much improved*); 3 – minimalna poprawa (ang. *minimally improved*); 4 – brak zmian (ang. *not change*); 5 – minimalne pogorszenie (ang. *minimally worse*); 6 – znaczne pogorszenie (ang. *much worse*); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. *very much worse*).

Subiektywna ocena pacjenta w zakresie korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali: 1) jakąkolwiek poprawę definiowaną jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą, znaczną lub minimalną poprawę w skali PGIC; 2) brak zmian; 3) jakiegokolwiek pogorszenie definiowane jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo duże, znaczne lub minimalne pogorszenie w skali PGIC na końcu fazy leczenia podtrzymującego. Ocena została przedstawiona względem początku fazy *maintenance* w formie opisowej z uwagą na brak porównania randomizowanego w tej fazie.

W grupie TAP<sub>ER</sub> łącznie 66/94 pacjentów (70,21%) uzyskało jakąkolwiek poprawę, a w grupie MOR<sub>CR</sub> -67/97 pacjentów (69,07%). Nie odnotowano zmian w grupie TAP<sub>ER</sub> i MOR<sub>CR</sub> u odpowiednio 10/94 pts (10,64%) oraz 12/97 pts (12,37%). Natomiast jakiegokolwiek pogorszenie w skali PGIC wystąpiło u 18 pacjentów w każdej z grup (TAP<sub>ER</sub>: 19,15% vs MOR<sub>CR</sub>: 18,56%). Powyższe dane zostały zaczerpnięte z rekordu bazy *Clinical Trials* [12].

Podsumowując, w zakresie oceny ww. punktu końcowego w fazie leczenia podtrzymującego otrzymano podobne odsetki pacjentów w obu grupach terapeutycznych.

#### 8.4.5. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D

W próbie klinicznej (Kress 2014) jakość życia pacjentów oceniono m.in. na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność

poruszania się, samoopiekę, zwykłą aktywność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie (*Health Status Index*). Drugą komponentą kwestionariusza EQ-5D jest wizualna skala analogowa (*Health State VAS*) (im wyższy wynik w skali tym lepiej).

Na podstawie danych jakości życia dla dwóch komponent oddzielnie obliczono różnice średnich zmian w okresie 2 tygodni leczenia (faza miareczkowania) względem wartości wyjściowych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**  
**Różnice średnich zmian wartości w zakresie oceny jakości życia według EQ-5D (*Health Status Index* oraz *Health State VAS*) po 2 tyg. leczenia (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana* (SD)	MD [pkt.] (95% CI)	GRADE
Kress 2014 (II A)	<b>EQ-5D <i>Health Status Index</i></b>				
	TAP <sub>ER</sub>	286	0,09 (0,33) <sup>^</sup>	-0,04 (-0,11; 0,03)	średnia#
	MOR <sub>CR</sub>	132	0,13 (0,32) <sup>^</sup>		
	<b>EQ-5D <i>Health State VAS</i></b>				
TAP <sub>ER</sub>	286	3,8 (22,63) <sup>^</sup>	-1,80 (-6,34; 2,74)	średnia#	
MOR <sub>CR</sub>	131	5,6 (20,42) <sup>^</sup>			

\*Średnia zmiana po 2 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych;

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z rekordu w bazie *Clinical Trials* [12].

Obliczone różnice średnich zmian wartości w zakresie oceny jakości życia EQ-5D zarówno dla komponenty *Health Status Index* jak i oceny w VAS w 2 tygodniowej fazie miareczkowania były nieistotne statystycznie i wyniosły odpowiednio: -0,04 (95% CI: -0,11; 0,03) oraz -1,8 (95% CI: -6,34; 2,74).

W fazie leczenia podtrzymującego średnia zmiana w EQ-5D *Health State VAS* u 95 analizowanych pacjentów w grupie TAP<sub>ER</sub> wyniosła  $-2,1 \pm 19,8$ , natomiast u 97 analizowanych pacjentów w grupie MOR<sub>CR</sub> wyniosła  $-0,6 \pm 16,94$ . Zatem, średnie zmiany uzyskane podczas tej 4-tygodniowej fazy względem wartości wyjściowych tej fazy świadczyły o pogorszeniu jakości życia, w przeciwieństwie do średnich zmian obserwowanych w fazie miareczkowania (poprawa jakości życia).

#### 8.4.6. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36

Autorzy próby klinicznej Kress 2014 dokonali również oceny jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *36-Item Short Form Health Survey*).

Kwestionariusz ten składa się z 8 kategorii, określających 8 wymiarów jakości życia i zdrowia. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.:

- funkcjonowanie fizyczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego,
- dolegliwości bólowe,
- ogólne poczucie zdrowia,
- witalność,
- funkcjonowanie społeczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,

- poczucie zdrowia psychicznego.

Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 1–100. Wyższa wartość punktowa wskazuje na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania. Wskaźniki były zsumowane w dwie skale – fizyczną i psychiczną.

Wyniki przedstawiono jako średnie zmiany względem wartości wyjściowych dla poszczególnych skal. Szczegółowe dane otrzymane dla 2-tygodniowej fazy miareczkowania zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**  
Różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych dla fizycznej i psychicznej skali oceny jakości życia wg. kwestionariusza SF-36; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)

Badanie	Skale SF-36	Interwencja	N	Średnia zmiana* (SD)	MD (95% CI)	GRADE
Kress 2014 (II A)	Psychiczna	TAP <sub>ER</sub>	285	1,3 (10,63) <sup>^</sup>	0,2 (-2,08; 2,48)	średnia#
		MOR <sub>CR</sub>	131	1,1 (11,78) <sup>^</sup>		
	Fizyczna	TAP <sub>ER</sub>	285	2,0 (5,99) <sup>^</sup>	-1,1 (-2,37; 0,17)	średnia#
		MOR <sub>CR</sub>	131	3,1 (6,48) <sup>^</sup>		

#Nie zachowana analiza ITT

\*Średnia zmiana po 2 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych;

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z rekordu bazy *Clinical Trials* [12].

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że w grupie ocenianej interwencji uzyskano wyższą wartość punktową w skali psychicznej SF-36, wskazując tym samym na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania psychicznego tej grupy pacjentów, niż grupy kontrolnej. Obliczone różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych dla fazy miareczkowania wyniosły 0,2 (95% CI: -2,08; 2,48) i nie wykazywały istotności statystycznej.

Odwrotnie, wyższą wartość punktową w skali fizycznej SF-36 uzyskano w grupie kontrolnej, ale obliczone różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> również nie były znamienne statystycznie (MD = -1,1 (95% CI: -2,37; 0,17)).

Otrzymane w fazie leczenia podtrzymującego średnie zmiany względem wartości wyjściowych (początek tej fazy) w ocenie jakości życia wg. kwestionariusza SF-36 dla nierandomizowanego porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> wynosiły odpowiednio: -0,4 ± 10,81 vs -2,16 ± 9,42 dla skali psychicznej oraz -1,1 ± 6,26 vs -0,67 ± 7,21 dla skali fizycznej po 4 tygodniach leczenia. Zatem, średnie zmiany uzyskane podczas tej 4-tygodniowej fazy względem wartości wyjściowych świadczyły o pogorszeniu jakości życia, w przeciwieństwie do średnich zmian obserwowanych w fazie miareczkowania (poprawa jakości życia). Większe pogorszenie jakości życia psychicznego obserwowano w grupie komparatora, natomiast w odniesieniu do życia fizycznego - obserwowano w grupie aktywnej interwencji. Dane z fazy *maintenance* zaczerpnięto również z rekordu bazy *Clinical Trials* [12].



#### 8.4.7. Jakość snu

W badaniu *Kress 2014* włączonego do porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> oceniono jakość snu za pomocą kwestionariusza SQ (ang. *Sleep Questionnaire*), w którym pacjent oceniał ogólną jakość snu podczas ostatniej nocy jako: znakomitą, dobrą, zadowalającą lub złą. Wyniki zostały przedstawione, jako liczby i odsetki pacjentów, którzy ocenili jakość snu na co najmniej dobrą (dobra lub znakomita), zadowalającą oraz złą dla fazy miareczkowania oraz dla fazy leczenia podtrzymującego. Dla fazy miareczkowania nie przeprowadzono analizy statystycznej z uwagi na brak porównania randomizowanego pomiędzy TAP<sub>ER</sub> a MOR<sub>CR</sub>.

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu *ClinicalTrials.gov* [12]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44.**

**Liczby i odsetki pacjentów, którzy jakość snu ocenili na co najmniej dobrą, zadowalającą oraz złą za pomocą SQ, po 2 tyg. leczenia (faza miareczkowania) wraz z obliczonymi ilorazami szans; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (*Kress 2014*)**

Badanie	Ocena jakości snu	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT/NNH	GRADE
<i>Kress 2014 (II A)</i>	Co najmniej dobra	TAP <sub>ER</sub>	338	151 (44,67*) <sup>^</sup>	1,1 (0,74; 1,64)	-	-	średnia #
		MOR <sub>CR</sub>	158	67 (42,41*) <sup>^</sup>				
	Zadowolająca	TAP <sub>ER</sub>	338	121 (35,80*) <sup>^</sup>	0,89 (0,59; 1,34)	-	-	średnia #
		MOR <sub>CR</sub>	158	61 (38,61*) <sup>^</sup>				
	Zła	TAP <sub>ER</sub>	338	37 (10,95*) <sup>^</sup>	1,26 (0,64; 2,61)	-	-	średnia #
		MOR <sub>CR</sub>	158	14 (8,86*) <sup>^</sup>				
	Nie oceniono	TAP <sub>ER</sub>	338	29 (8,58*) <sup>^</sup>	0,83 (0,42; 1,70)	-	-	średnia #
		MOR <sub>CR</sub>	158	16 (10,13*) <sup>^</sup>				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> Dane zaczerpnięte z rekordu *Clinical Trials* [12]

Odsetki pacjentów, którzy ocenili jakość snu na znakomitą lub dobrą podczas fazy miareczkowania były nieznacznie wyższe w grupie analizowanej interwencji (TAP<sub>ER</sub>). Jednak obliczony iloraz szans dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> w ocenie tego punktu końcowego nie wykazał znamienności statystycznej (OR = 1,1 (95% CI: 0,74; 1,64)). Obliczone ilorazy szans dla pozostałych punktów końcowych ocenionych również w fazie titracji dla analizowanego porównania również nie wykazały istotności statystycznych.

Spośród 105 pacjentów analizowanych w grupie TAP<sub>ER</sub> 51 pts (48,6%) oceniło jakość snu na co najmniej dobrą na końcu fazy leczenia podtrzymującego względem 49/108 pts (45%) w grupie MOR<sub>CR</sub>. Zadowolającą ocenę na końcu fazy leczenia podtrzymującego postawiło 38 pts (36,2%) w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 53 pts (48,6%) w grupie MOR<sub>CR</sub>, a złą ocenę odpowiednio: 14 pts (13,3%) vs 5 pts (4,6%).

## 8.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Kress 2014* analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>) osobno dla fazy miareczkowania (2 tyg.) oraz osobno dla fazy leczenia podtrzymującego (4 tyg.). Z uwagi na fakt, iż porównanie TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> podczas fazy leczenia podtrzymującego nie było porównaniem randomizowanym, autorzy niniejszego raportu (podobnie jak autorzy analizowanego badania) analizę statystyczną przeprowadzili jedynie dla 2-tyg. fazy miareczkowania. Natomiast wyniki dla fazy leczenia podtrzymującego przedstawiono jedynie w postaci opisowej. Ocena bezpieczeństwa (TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>) zawiera ocenę następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia);
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious* TEAEs);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs ogółem);
- Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;
- Ocena ciężkości zapań PAC-SYM;
- Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów COWS.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacjach:

1. Faza titracji (miareczkowania):
  - SAF (ang. *safety set*) - obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku podczas fazy miareczkowania;
2. Faza leczenia podtrzymującego:
  - SAF (ang. *safety set*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych powtórnej randomizacji (spełnili kryterium włączenia do fazy leczenia podtrzymującego), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, podczas fazy leczenia podtrzymującego.

W badaniu *Kress 2014* poddano ocenie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ocenianego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*). A zatem są to zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia. Każdą progresję choroby uznawano za zdarzenie niepożądane i włączano do analizy dla zdarzeń TEAEs. Poddane ocenie zdarzenia niepożądane są sklasyfikowane według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA wersja 15.0).

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie różnice dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

### 8.5.1. Zgony

W eksperymencie *Kress 2014* analizowano częstość wystąpienia zgonów. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 45.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (*Kress 2014*)

Badanie	I	N	n (%)*	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Kress 2014 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	338	4 (1,2)	0,93 (0,13; 10,43)	-	wysoka
	<b>MOR<sub>CR</sub></b>	158	2 (1,3)			

Odsetki pacjentów, u których w czasie 2-tyg. fazy miareczkowania wystąpiły zgony były zbliżone w porównywanych grupach terapeutycznych (1,2% vs 1,3%). Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 0,93 (95% CI: 0,13; 10,43) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Podczas 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego w badaniu *Kress 2014* odnotowano jedynie 3 zgony (2,8%) w grupie TAP<sub>ER</sub>. Należy podkreślić, iż wszystkie odnotowane zgony zostały, w opinii badaczy, uznane za niezwiązane lub prawdopodobnie nie związane z zastosowanym leczeniem.

### 8.5.2. Przerwanie leczenia

W próbie klinicznej *Kress 2014* analizowano przerwanie leczenia ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia (ang. *lack of efficacy*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (*Kress 2014*)

Badanie	Przerwanie leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Kress 2014 (II A)</b>	<b>Ogółem</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	338	59 (17,5)	0,94 (0,56; 1,6)	-	wysoka
		<b>MOR<sub>CR</sub></b>	158	29 (18,4)			
	<b>Z powodu AEs</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	338	22 (6,5)	0,85 (0,39; 1,93)	-	wysoka
		<b>MOR<sub>CR</sub></b>	158	12 (7,6)			
	<b>Z powodu braku skuteczności leczenia</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	338	10 (3,0)	10,13 (1,06; ∞)*±	NNH: 34 (19; 189)	wysoka <sup>2</sup>
		<b>MOR<sub>CR</sub></b>	158	0 (0,0)			

\*Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 9,85 (1,24; ∞).

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerwania leczenia ogółem oraz z powodu AEs była nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji względem MOR<sub>CR</sub>. Obliczone

ilorazy szans dla ww. punktów końcowych (tj. przerwania leczenia ogółem oraz przerwania leczenia z powodu AEs) nie wykazują znamienności statystycznej.

Jedynie częstość wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności była istotnie wyższa w grupie TAP<sub>ER</sub> (3%) względem MOR<sub>CR</sub> (0%). Obliczony iloraz szans wynosi 10,13 (95% CI: 1,06; ∞), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 10,13 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNH [34 (95% CI: 19; 189)] świadczy jednak o brak istotności klinicznej uzyskanej różnicy.

Należy wspomnieć, iż 21,9% pacjentów (61/279) z grupy TAP<sub>ER</sub> oraz 15,5% pacjentów z grupy MOR<sub>CR</sub> (20/129), którzy ukończyli fazę miareczkowania nie zostało włączonych do fazy leczenia podtrzymującego. Spośród tych ww. pacjentów 78,7% (48/61) w grupie aktywnej interwencji oraz 85% (17/20) w grupie komparatora nie spełniło kryteriów stabilizacji włączenia do fazy leczenia podtrzymującego.

Częstość przerwania leczenia ogółem podczas fazy leczenia podtrzymującego wyniosła 16% (17/106 pts) vs 14,7% (16/109 pts) w grupach odpowiednio TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>. Natomiast odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie w fazie *maintenance* z powodu AEs w grupach TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> wyniosły odpowiednio 4,7% vs 5,5% i były nieznacznie wyższe w grupie komparatora, natomiast częstości przerwania terapii z powodu braku skuteczności leczenia były podobne w obu grupach terapeutycznych i wyniosły 1,9% vs 1,8%.

### 8.5.3. Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs

W próbie klinicznej *Kress 2014* analizowano częstość występowania w okresie miareczkowania przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs. Szczegółowe dane w zakresie analizowanego punktu końcowego zestawiono poniżej.

**Tabela 47.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (*Kress 2014*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Kress 2014 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	338	29 (8,6)	1,25 (0,59; 2,86)	-	wysoka
	MOR <sub>CR</sub>	158	11 (7,0)			

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia przerwania przez pacjentów leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs. Obliczony iloraz szans wynosi 1,25 (95% CI: 0,59; 2,86) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Podobnie, jak w fazie titracji odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu TEAEs podczas 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego, były niskie i wyniosły odpowiednio dla ramienia TAP<sub>ER</sub>: 4,7% (5/106 pts), a dla grupy MOR<sub>CR</sub>: 6,4% (7/109 pts). Można zauważyć, iż nieco wyższy odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu TEAEs podczas fazy

*maintenance* pochodził z grupy komparatora.

#### 8.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious TEAEs*)

W badaniu *Kress 2014* analizowano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious TEAEs*).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (*Kress 2014*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<i>Kress 2014</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	338	25 (7,4)	2,02 (0,79; 6,15)	-	wysoka
	MOR <sub>CR</sub>	158	6 (3,8)			

W oparciu o powyższe dane można stwierdzić, iż częstość wystąpienia w okresie miareczkowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była nieznacznie wyższa w grupie ocenianej interwencji (7,4%) niż w grupie kontrolnej (3,8%). Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu wynosi 2,02 (95% CI: 0,79; 6,15) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących w fazie miareczkowania autorzy badania *Kress 2014* zaliczyli: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych TEAEs tj. nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (*Kress 2014*)

Ciężkie TEAEs	TAP <sub>ER</sub> [N = 338]	MOR <sub>CR</sub> [N = 158]	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
	n (%)	n (%)			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	7 (2,1)	2 (1,3)	1,65 (0,31; 16,44)	-	wysoka

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (najczęściej odnotowanego ciężkiego zdarzenia niepożądanego). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 1,65 (95% CI: 0,31; 16,44) i jest nieistotny statystycznie.

Częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas fazy leczenia podtrzymującego była około dwa razy wyższa w grupie ocenianej interwencji (11,3%; 12/106 pts) niż w grupie kontrolnej (5,5%; 6/109 pts). Najczęstszymi ciężkimi TEAEs (≥2%) występującymi w tej fazie w grupach TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> były: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (4,7% vs 0,9%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2,8% vs 0%). Spośród ostatnich ciężkich TEAEs wymienionych jedynie w grupie aktywnej interwencji: 2 pacjentów zmarło, a 1 pacjent doświadczył ogólnego pogorszenia stanu zdrowia fizycznego.

### 8.5.5. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia w czasie 2-tygodniowego okresu leczenia (faza miareczkowania) zdarzeń niepożądanych ogółem zestawiono poniżej.

**Tabela 50.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem<sup>^</sup> (TEAEs) (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Kress 2014 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	338	169 (50,0)	0,56 (0,37; 0,85)	8 (5; 22)	wysoka
	MOR <sub>CR</sub>	158	101 (63,9)			

<sup>^</sup>Co najmniej jedno TEAE

Częstość wystąpienia w fazie titracji zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie niższa w grupie ocenianej interwencji (50%) w porównaniu do grupy MOR<sub>CR</sub> (63,9%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 0,56 (95% CI: 0,37; 0,85) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub>. A zatem, szansa wystąpienia TEAEs ogółem (faza miareczkowania) w grupie TAP<sub>ER</sub> stanowi 56% analogicznej szansy w grupie MOR<sub>CR</sub>.

Podczas fazy leczenia podtrzymującego u 62,3% (66/106) pacjentów w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz u 62,4% (68/109) pacjentów w grupie MOR<sub>CR</sub> odnotowano co najmniej jedno nowe TEAE (TEAE, które pojawiło się lub pogorszyło po okresie titracji).

### 8.5.6. TEAEs prowadzące do zgonu

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia w czasie okresu miareczkowania (+ 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku dla pacjentów, którzy wypadli z okresu miareczkowania) zdarzeń niepożądanych TEAEs prowadzących do zgonu, zestawiono poniżej.

**Tabela 51.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs) prowadzących do zgonu (2 tyg. + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku dla pacjentów, którzy wypadli z okresu miareczkowania) TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Kress 2014 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	338	12 (3,6)	1,9 (0,5; 10,64)	-	wysoka
	MOR <sub>CR</sub>	158	3 (1,9)			

<sup>^</sup>Co najmniej jedno TEAE

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAEs prowadzących do zgonu była nieznacznie wyższa w grupie ocenianej interwencji (3,6%) względem grupy kontrolnej (1,9%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 1,9 (95% CI: 0,5; 10,64) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Podczas fazy leczenia podtrzymującego (z uwzględnieniem okresu do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki) jedynie u 7 pacjentów w grupie aktywnej interwencji odnotowano TEAEs prowadzące do zgonu. Należy jednak podkreślić, iż wszystkie odnotowane TEAEs prowadzące do

zgonu zostały, w opinii badaczy, uznane za niezwiązane lub prawdopodobnie nie związane z zastosowanym leczeniem.

### 8.5.7. Zdarzenia niepożądane TEAEs występujące u $\geq 5\%$

Autorzy badania Kress 2014 analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*).

Liczy, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia w czasie miareczkowania zdarzeń niepożądanych według MedDRA oraz występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej (TAP<sub>ER</sub>) lub kontrolnej (MOR<sub>CR</sub>) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.

Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs według MedDRA oraz występujące u  $\geq 5\%$ ) (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)

Zdarzenia niepożądane TEAEs	TAP <sub>ER</sub> [N = 338]	MOR <sub>CR</sub> [N = 158]	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
	n* (%)	n* (%)			
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	100 (29,6)	74 (46,8)	0,48 (0,32; 0,72)	6 (4; 13)	wysoka
Zaparcia	48 (14,2)	28 (17,7)	0,77 (0,45; 1,33)	-	wysoka
Nudności	42 (12,4)	38 (24,1)	0,45 (0,27; 0,75)	9 (6; 23)	wysoka
Wymioty	18 (5,3)	25 (15,8)	0,3 (0,15; 0,59)	10 (6; 21)	wysoka
Suchość w ustach	4 (1,2)	10 (6,3)	0,18 (0,04; 0,63)	20 (10; 54)	wysoka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	32 (9,5)	18 (11,4)	0,81 (0,43; 1,6)	-	wysoka
Zmęczenie	10 (3,0)	8 (5,1)	0,57 (0,2; 1,7)	-	wysoka
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	46 (13,6)	25 (15,8)	0,84 (0,48; 1,49)	-	wysoka
Senność	14 (4,1)	10 (6,3)	0,64 (0,26; 1,65)	-	wysoka
Zawroty głowy	17 (5,0)	10 (6,3)	0,78 (0,33; 1,97)	-	wysoka

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W czasie 2-tyg. okresu miareczkowania do najczęściej występujących TEAEs zaliczono zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które w grupie ocenianej interwencji były istotnie niższe (29,6%) w porównaniu do grupy kontrolnej (46,8%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia podczas fazy miareczkowania zaburzeń ze strony układu żołądkowo-jelitowego wynosi 0,48 (95% CI: 0,32; 0,72) i jest istotny statystycznie na korzyść TAP<sub>ER</sub>. A zatem, szansa wystąpienia grupy żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji stanowi 48% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 13), co oznacza, że lecząc 6 pacjentów TAP<sub>ER</sub> zamiast MOR<sub>CR</sub> przez okres 2 tygodni fazy miareczkowania uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Oszacowany paramter NNT wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy.

Dane powyżej wskazują, że częstość wystąpienia: nudności (12,4% vs 24,1%), wymiotów (5,3% vs 15,8%) oraz suchości w ustach (1,2% vs 6,3%) była istotnie niższa w grupie TAP<sub>ER</sub> niż

w grupie MOR<sub>CR</sub>. W przypadku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu pokarmowego tj. nudności, wymiotów oraz suchości w ustach, obliczone ilorazy szans wykazały znamienność statystyczną na korzyść tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu.

Brak znamienności statystycznej dla zaparc jest podyktowany zbyt krótkim okresem (tj. 2 tyg.) zastosowanej terapii.

W przypadku pozostałych analizowanych TEAEs (tj. zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zmęczenie, zaburzenia układu nerwowego, senność, zawroty głowy) obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

W czasie trwania fazy podtrzymującej leczenie do najczęściej występujących TEAEs zaliczono także zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które w grupie ocenianej interwencji były nieznacznie niższe (25,5%) w porównaniu do grupy kontrolnej (27,5%). Wśród ww, u  $\geq 5\%$  pacjentów występowały zaparcia (11,3% vs 11%), nudności (15,1% vs 10,1%) oraz wymioty (7,5% vs 5,5%) odpowiednio w grupach TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>. Z występujących zaburzeń układu nerwowego (12,3% vs 6,4%) najczęściej występowała senność (2,8% vs 5,5%) dla grupy leczonej tapentadolem ER w porównaniu do grupy poddanej terapii morfiną CR. Odsetki pacjentów, u których odnotowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania podczas fazy *maintenance* były niższe w grupie TAP<sub>ER</sub> i wynosiły 14,2%, a w grupie komparatora 19,3% (spośród nich najczęściej występowało zmęczenie: 3,8% vs 5,5% w grupach TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>).

Podczas trwania fazy podtrzymującej leczenie dodatkowymi odnotowanymi u  $\geq 5\%$  pacjentów TEAEs w grupach, odpowiednio TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>, były: nowotwory złośliwe (8,5% vs 3,7%), zmniejszony apetyt (7,5% vs 5,5%) oraz nadmierne pocenie się (3,8% vs 6,4%).

Dodatkowo, autorzy badania w załączniku 1 przedstawili TEAEs występujące u  $>10\%$  pacjentów z fazy *maintenance* podczas trwania obu faz badania (łącznie dla fazy titracji i leczenia podtrzymującego). Podczas trwania obu faz odnotowano niższe częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem w grupie aktywnej interwencji (39,6%) w porównaniu z grupą leczoną morfiną CR (55%) oraz niższe częstości występowania poszczególnych TEAEs: nudności (21,7% vs 29,4%), zaparc (21,7% vs 28,4%) oraz wymiotów (8,5% vs 12,8%). Również podobne zależności odnotowano dla wystąpienia senności (6,6% vs 10,1%) oraz nadmiernego pocenia się (7,5% vs 11,9%) dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> w czasie trwania obu faz badania. Jedynie w przypadku zawrotów głowy częstość występowania była większa w grupie analizowanej interwencji i wyniosła 10,4% w porównaniu do grupy kontrolnej (5,5%).

#### **8.5.8. Ocena ciężkości zaparc według PAC-SYM**

Autorzy próby klinicznej (Kress 2014) przedstawili również ocenę ciężkości zaparc według kwestionariusza PAC-SYM (ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*). Kwestionariusz PAC-SYM bardzo dobrze ilustruje odczucia subiektywne związane z występowaniem zaparc w populacji pacjentów z przewlekłym bólem stosującym opioidowe leczenie przeciwbólowe.



Sklada się on z 12 pytań, podzielonych na 3 domeny: objawy brzuszne (ang. *abdominal*), odbytnicze (ang. *rectal*) oraz związane ze stolcem (ang. *stool*). Ocenę ciężkości występujących zaparć pacjent określał co dwa tygodnie w okresie wyjściowym oraz na jego końcu za pomocą 5-punktowej skali Likerta, gdzie wskazywał jak ciężkie były jego objawy (0 = brak objawu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = bardzo ciężki).

Wyniki oceny stopnia ciężkości zaparć według kwestionariusza PAC-SYM autorzy badania przedstawili jako średnią zmianę względem wartości wyjściowych po 2-tyg. leczenia (faza titracji) w zakresie poszczególnych domen, jak również prezentując całkowitą ocenę stopnia ciężkości zaparć. Dodatnia wartość średniej zmiany względem wartości z początku fazy miareczkowania wiąże się z pogorszeniem w objawach związanych z zaparciem

**Tabela 53.**

**Różnice średnich zmian w zakresie oceny ciężkości zaparć wg PAC-SYM po 2 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD) <sup>^</sup>	Różnica średnich zmian [pkt.] (95% CI)	GRADE
<b>PAC-SYM: ogółem</b>					
Kress 2014 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	216	0,003 (0,578)	-0,20 (-0,17; 0,12)	średnia#
	MOR <sub>CR</sub>	93	0,027 (0,615)		
<b>PAC-SYM: objawy brzuszne</b>					
Kress 2014 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	216	-0,06 (0,65)	-0,14 (-0,30; 0,02)	średnia#
	MOR <sub>CR</sub>	93	0,08 (0,72)		
<b>PAC-SYM: objawy odbytnicze</b>					
Kress 2014 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	216	0,06 (0,64)	0,07 (-0,09; 0,23)	średnia#
	MOR <sub>CR</sub>	93	-0,01 (0,67)		
<b>PAC-SYM: objawy związane ze stolcem</b>					
Kress 2014 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	216	0,02 (0,81)	-0,11 (-0,31; 0,09)	średnia#
	MOR <sub>CR</sub>	93	0,13 (0,87)		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

#Nie zachowana analiza *safety*;

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z rejestru *Clinical Trials* [12]

Zastosowanie TAP<sub>ER</sub> przez 2 tygodnie związane było z mniejszym pogorszeniem objawowym w zakresie oceny ciężkości zaparć wg PAC-SYM ogółem jak również związanych ze stolcem w porównaniu do grupy kontrolnej (MOR<sub>CR</sub>). Również na korzyść analizowanej interwencji otrzymano wyniki dla objawów brzusznych, gdzie odnotowano poprawę objawową u pacjentów stosujących TAP<sub>ER</sub>, podczas gdy w ramieniu stosującym morfinę CR zaobserwowano pogorszenie. Jedynie dla domeny odnośnie objawów odbytniczych odnotowano pogorszenie w grupie aktywnej interwencji, podczas gdy w grupie komparatora odnotowano nieznaczną poprawę.

Żaden z otrzymanych wyników dla różnic średnich zmian objawowych ogółem oraz dla każdej z domen względem wartości wyjściowych nie wykazywał znamienności statystycznej w 2-tygodniowym okresie miareczkowania.

W ocenie ciężkości zaparć wg PAC-SYM podczas okresu leczenia podtrzymującego (4 tygodnie) w grupie stosującej tapentadol ER odnotowano poprawę objawową dla oceny ogółem, objawów brzusznych oraz objawów związanych ze stolcem (średnie zmiany względem wartości wyjściowych wyniosły odpowiednio: -0,06 ± 0,50; -0,11 ± 0,63; -0,07 ± 0,74), podczas gdy w grupie stosującej MOR<sub>CR</sub> zaobserwowano pogorszenie dla ww. ocen (średnie zmiany względem wartości

wyjściowych wyniosły odpowiednio:  $0,02 \pm 0,46$ ;  $0,03 \pm 0,60$ ;  $0,03 \pm 0,72$ ). Jedynie, podobnie jak podczas fazy miareczkowania, w ocenie objawów odbytnczych odnotowano pogorszenie w grupie analizowanej interwencji, które również wystąpiło w grupie komparatora (średnie zmiany względem wartości wyjściowych w grupie TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> wyniosły:  $0,02 \pm 0,51$  vs  $0,01 \pm 0,51$ ).

Podsumowując, u pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym zarówno 2-tygodniowe (faza titracji), jak i 4-tygodniowe leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu (faza leczenia podtrzymującego) było związane z lepszą oceną ciężkości odnotowanych zapań wg kwestionariusza PAC-SYM (za wyjątkiem objawów odbytnczych) względem grupy stosującej MOR<sub>CR</sub>, choć dostępne wyniki dla 2-tygodniowej fazy nie wykazują znamienności statystycznej.

### 8.5.9. Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS)

W badaniu (Kress 2014) analizowano kliniczną ocenę objawów odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza COWS (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz wypełniany przez badaczy (po przerwaniu leczenia przez pacjenta - 2-5 dni po zastosowaniu ostatniej dawki leczenia) składał się z 11 pytań ocenianych w 4- lub 5-punktowej skali Likerta (w zależności od pytania). Maksymalnie można uzyskać 48 punktów. Nasilenie objawów odstawienia opioidów zostało określone w następujący sposób: <5 pkt. - brak objawów; 5-12 pkt. - łagodne objawy; 13-24 pkt. - umiarkowane objawy, 25-36 pkt. - umiarkowanie ciężkie objawy, >36 pkt. - ciężkie objawy. Ocenę ww. punktu końcowego przeprowadzono u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku podczas fazy miareczkowania, oraz przerwali leczenie podczas lub na końcu fazy miareczkowania, a także nie kontynuowali innej terapii opioidowej.

Wyniki w zakresie analizowanego punktu końcowego zostały przedstawione jako liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono brak lub łagodne objawy odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia. Istotnym jest fakt, iż w analizowanej populacji pacjentów nie odnotowano zarówno umiarkowanych, umiarkowanie ciężkich, jak również ciężkich objawów odstawienia opioidów w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 54.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia braku lub łagodnych objawów odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)

Badanie	Poziom objawów odstawienia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Kress 2014 (II A)	Brak objawów	TAP <sub>ER</sub>	7	7 (100)	4,09 (0,03; ∞)	-	średnia#
		MOR <sub>CR</sub>	6	5 (83,3)			
	Łagodne objawy	TAP <sub>ER</sub>	7	0 (0,0)	0,11 (0,002; 5,84)^	-	średnia#
		MOR <sub>CR</sub>	6	1 (16,7)			

#Niezachowana analiza safety;

^Obliczone metodą Peto

Dane z badania Kress 2014 wskazują, że u wszystkich pacjentów z grupy TAP<sub>ER</sub>, którzy po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów, nie wystąpiły objawy odstawienia opioidów (100%),

podczas gdy u jednego pacjenta (16,7%) z grupy MOR<sub>CR</sub> wystąpiły łagodne objawy odstawienia opioidów. Obliczone ilorazy szans dla analizowanego porównania w ocenie ww. punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej.

Brak zmian w zaobserwowanych odsetkach obserwujemy w populacji pacjentów uczestniczących w fazie leczenia podtrzymującego, którzy nie przerwali leczenia w pierwszym tygodniu tej fazy, lecz przerwali leczenie w innym okresie trwania tej fazy lub na jej zakończeniu i nie rozpoczęli nowej terapii opioidowej po zakończeniu badania.

## 9. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NIENOWOTWOROWYM - SCHYŁKOWA CHOROBA STAWÓW (4 TYG.)

### 9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją, w którym m.in. porównywano TAP<sub>ER</sub> z leczeniem OXY<sub>CR</sub>: *Etropolski 2011*.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Etropolski* z 2011 roku [9]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące protokołu badania i wyników w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (NCT00784277) [10]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Etropolski 2011* [9], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Badanie obejmowało 3 fazy: 21-dniowy okres *pretreatment*, składający się z: 14-dniowej fazy skryningu oraz 7-dniowej fazy *wash-out* (3 do 7 dni przed procedurą randomizacji); 6-tygodniowy okres podwójnie zaślepionego (ang. *double-blind*) leczenia składający się z: 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (tapentadol IR vs oksykodon IR) oraz 28-dniowej fazy leczenia opioidami o przedłużonym uwalnianiu (tapentadol ER vs oksykodon CR); okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż postępowanie zastosowane w badaniu *Etropolski 2011*, gdzie leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest poprzedzone inicjacją leczenia przy udziale tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu jest zgodne z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną (na podstawie wyniku badania ankietowego 5 czołowych ekspertów z dziedziny leczenia bólu).

W badaniu *Etropolski 2011* bezpośrednio porównano m.in. efektywność kliniczną stosowania tapentadolu (IR, ER) z oksykodonom (IR, CR) oraz placebo (grupa niebędąca przedmiotem niniejszej analizy) w próbie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem (NRS  $\geq 5$ pkt.) z powodu schyłkowej, zwyrodnieniowej choroby stawów (ang. *end-stage degenerative joint disease*). Pomimo, że głównym celem badania była porównawcza ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji TAP<sub>IR</sub> vs OXY<sub>IR</sub> jako inicjacji leczenia bólu przewlekłego (14 dni), w badaniu przedstawiono również wyniki w zakresie porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (28 dni=4 tyg.) i to one będą stanowić podstawę niniejszej analizy.

Badanie *Etropolski 2011* jest wieloośrodkowym badaniem z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Komputerową procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1:1:1,

za pomocą automatycznego, interaktywnego systemu odpowiedzi, z warstwowaniem pod względem ośrodka.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *Etropolski 2011*.

**Tabela 55.**  
**Charakterystyka badania włączonego do analizy: *Etropolski 2011***

Badanie	<i>Etropolski 2011 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	5/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 84 ośrodki w 2 krajach (Stany Zjednoczone i Kanada)
Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
Metodyka	<p>Opis randomizacji</p> <p>Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup interwencyjnych: placebo<sup>†</sup> vs TAP<sub>IR</sub> 50 mg vs TAP<sub>IR</sub> 75 mg vs OXY<sub>IR</sub> 10 mg. Należy zauważyć, że po 14 dniach leczenia TAP<sub>IR</sub> (50 mg, 75 mg) i OXY<sub>IR</sub>, pacjenci byli leczeni 28 dni TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>, będące przedmiotem niniejszej analizy. Zastosowano randomizację komputerową ze stratyfikacją pod względem ośrodka. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i>), zapewniający utajenie randomizacji.</p>
	<p>Zaślepienie</p> <p>Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i>). Porównywane interwencje były identyczne pod względem opakowania, oznaczenia, wyglądu, smaku, zapachu i schematu podawania. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników badania była utrzymywana w tajemnicy przed: pacjentami, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych**.</p>
	<p>Hipoteza badawcza</p> <p>Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiające wykazanie wyższości TAP<sub>IR</sub> nad: placebo w ocenie skuteczności (tj. 5-dniowa ocena SPID) oraz nad OXY<sub>IR</sub> (10 mg) w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do badania <i>Hartrick 2009</i><sup>15</sup> zastosowano również hipotezę typu <i>non-inferiority</i> (interwencja TAP<sub>IR</sub> nie mniej skuteczna niż OXY<sub>IR</sub>) dla punktu końcowego w zakresie skuteczności (5-dniowy SPID). Maksymalną różnicę, przy której TAP<sub>IR</sub> jest terapią nie mniej skuteczną od OXY<sub>IR</sub> (ang. <i>non-inferiority margin</i>) przyjęto na poziomie 5,8%.</p> <p>Ze względu na fakt, że badanie zaprojektowano zasadniczo jako badanie oceniające inicjację leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu, nie sformułowano formalnej hipotezy badawczej dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>ER</sub>. Autorzy badania zaznaczyli również, że wielkość próby, a tym samym statystyczna moc badania nie została oszacowana celem testowania statystycznych różnic w zakresie bezpieczeństwa oraz tolerancji formulacji o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>). Jest to postępowanie standardowe oraz nieodbiegające od metodyki badań klinicznych.</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>suma różnicy natężenia bólu SPID (ang. <i>Sum of Pain Intensity Difference</i>) w 5-dniowym okresie obserwacji – wyniki w badaniu zostały przedstawione jedynie dla 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu; brak danych dla postaci ER.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia);</li> <li>Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, progresja choroby);</li> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> </ul> </li> </ul>

<sup>15</sup> Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU, Oh C, Upmalis D. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. Clin Ther. 2009;31:260-271.

Badanie	Etropolski 2011 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ Częstość wypróżnień na podstawie dzienniczków funkcjonowania jelit (ang. <i>bowel function diary</i>);</li> <li>▪ Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i>);</li> <li>▪ Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.</li> </ul>
Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji
Analiza ITT	<p>Nie zachowano. Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>), obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których uzyskano jeden wynik w okresie wyjściowym;</li> <li>▪ SAF (ang. <i>safety set</i>) - wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku w fazie <i>double-blind</i>.</li> </ul>
Utrata pacjentów z leczenia/badania*	<p>Randomizacji poddano 598 pacjentów: 148 pacjentów do grupy placebo†; 152 pacjentów do grupy TAP<sub>IR</sub> 50 mg; 154 pacjentów do grupy TAP<sub>IR</sub> 75 mg oraz 144 pacjentów do grupy OXY<sub>IR</sub> 10 mg. II fazę leczenia (28 dni) opioidami o przedłużonym uwalnianiu rozpoczęło: 122 pacjentów z grupy placebo†, 250 pacjentów z grupy TAP<sub>ER</sub> oraz 91 pacjentów z grupy OXY<sub>CR</sub>. Udział w leczeniu/badaniu przerwało 24 pacjentów (9,6%*) z grupy TAP<sub>ER</sub> i 15 z grupy OXY<sub>CR</sub> (16,48%*).</p> <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów (dotyczy interwencji będących przedmiotem analizy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa TAP<sub>ER</sub> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ decyzja pacjenta: 5 (2%*),</li> <li>○ zdarzenia niepożądane: 7 (2,8%*),</li> <li>○ brak skuteczności leczenia: 4 (1,6%*),</li> <li>○ <i>non-compliance</i>: 3 (1,2%*),</li> <li>○ utrata z okresu <i>follow-up</i>: 2 (0,8%*),</li> <li>○ inne: 3 (1,2%*).</li> </ul> </li> <li>▪ Grupa OXY<sub>CR</sub>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ decyzja pacjenta: 3 (3,3%*),</li> <li>○ zdarzenia niepożądane: 7 (7,7%*),</li> <li>○ brak skuteczności leczenia: 4 (4,4%*),</li> <li>○ <i>non-compliance</i>: 3 (3,3%*),</li> <li>○ inne: 2 (2,2%*).</li> </ul> </li> </ul>
Źródła finansowania	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
Publikacje/inne źródła danych	Etropolski 2011 [9], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [10]
Identyfikatory badania	NCT00784277

^Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;

\* Odsetki obliczone na podstawie danych zawartych w publikacji;

\*\* Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru *ClinicalTrials.gov* [10]; † niebędące przedmiotem niniejszej analizy.

Zgodnie z wynikiem oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, badanie *Etropolski 2011* jest badaniem o wysokiej wiarygodności, o czym świadczy uzyskanie 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach i nie przekroczyła 20% próby (dotyczy etapu stosowania interwencji o przedłużonym uwalnianiu). Autorzy badania podkreślają, że w zakresie porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> badanie może nie mieć wystarczającej mocy statystycznej do wykazania statystycznej istotności analizowanych różnic.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu *Etropolski 2011*.

**Tabela 56.**  
Przebieg pacjentów w badaniu *Etropolski 2011*

Badanie	Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	Skrining: N = 1000 → Randomizacja: N = 598			
		PL	TAP <sub>IR</sub> 50	TAP <sub>IR</sub> 75	OXY <sub>IR</sub> 10
<b>Etropolski 2011 (II A)</b>	<b>14-dniowa faza stosowania opioidów o natychmiastowym uwalnianiu (faza I)</b>				
		PL	TAP <sub>IR</sub> 50	TAP <sub>IR</sub> 75	OXY <sub>IR</sub> 10
	Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i> )	148	152	154	144
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) – safety set (SAF) <sup>^</sup>	148	151	154	143
	Pacjenci, którzy ukończyli 14-dniową fazę leczenia inicjującego (faza I)	132	134	126	100
	Pacjenci, którzy przerwali leczenie/badanie podczas fazy I	16	17	28	43
	<b>28-dniowa faza stosowania opioidów o przedłużonym uwalnianiu (faza II)</b>				
		PL	TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>ER</sub>	
	Pacjenci rozpoczynający II fazę leczenia zgodnie z wcześniejszą procedurą randomizacji	122	250	91	
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) – safety set (SAF) <sup>^</sup>	122	250	91	
Pacjenci, którzy ukończyli 28-dniową II fazę leczenia	113	226	76		
Pacjenci, którzy przerwali leczenie/badanie w II fazie badania	9	24	15		

<sup>^</sup>Populacja safety set – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.

## 9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Etropolski 2011* przedstawiono poniżej.

**Tabela 57.**  
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Etropolski 2011*

<b>Etropolski 2011 (II A)</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 80 lat, którzy udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Pacjenci ze schyłkową chorobą zwyrodnieniową stawów (ang. <i>end-stage degenerative joint disease</i>) wymagający interwencji chirurgicznej (za nie wcześniej niż 14 dni) oraz z przewlekłym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego niekontrolowanym przy udziale leków przeciwbólowych (NRS <math>\geq 5</math> pkt.);</li> <li>• Minimalna ocena intensywności bólu pojedynczego pomiaru <math>\geq 3</math> w ciągu ostatnich 3 dni fazy <i>wash-out</i>;</li> <li>• Konieczność codziennego zastosowania opioidowych leków przeciwbólowych (II lub III stopień drabiny analgetycznej wg WHO).</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z wywiadem zespołu drgawkowego lub epilepsji;</li> <li>• Pacjenci z: łagodnym lub umiarkowanym, urazowym uszkodzeniem mózgu; udarem; przemijającym atakiem niedokrwinnym lub nowotworem mózgu w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• Poważne, urazowe uszkodzenie mózgu w ciągu ostatnich 15 lat;</li> <li>• Pacjenci z wywiadem nowotworu w okresie ostatnich 2 lat;</li> <li>• Choroby autoimmunizacyjne analizowanych w badaniu stawów;</li> <li>• Artropatie związane z odkładaniem kryształów (w każdym stawie);</li> <li>• Rozległy uraz, zakażenie lub jałowa martwica w stawie docelowym w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• Śródstawowe iniekcje kortykosteroidami lub iniekcje hialuronianem w stawie docelowym w czasie ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem;</li> <li>• Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby;</li> <li>• Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nadwrażliwością na tapentadol, oksykodon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią;</li> </ul>

**Etropolski 2011 (II A)**

- Kobiety o potencjale rozrodczym (w wieku rozrodczym) niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

Randomizacją w badaniu *Etropolski 2011* objęto 598 pacjentów spełniających powyższe kryteria (148 pts. do grupy placebo – grupa niebędąca przedmiotem niniejszej analizy; 306 pts. do grupy tapentadolu oraz 144 pts. do grupy oksykodonu), a populacja pacjentów, który przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku obejmowała charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Etropolski 2011* (po jednym pacjencie z grupy tapentadolu oraz oksykodonu nie przyjęło ani jednej dawki leku) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 58.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Etropolski 2011*)**

Parametr		Etropolski 2013 (II A)	
		TAP <sub>IR&gt;ER</sub>	OXY <sub>IR&gt;CR</sub>
Liczebność populacji, N		305	143
Wiek w latach, średnia (SD)		58 (8,6)	59 (7,9)
Kategorie wiekowe, n (%)	< 65 lat	227 (74)	109 (76)
	≥ 65 lat	78 (26)	34 (24)
Płeć męska, n (%)		137 (45)	62 (43)
Płeć żeńska, n (%)		168 (55)	81 (57)
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	243 (80)	115 (80)
	Czarna lub Afrykańska	52 (17)	24 (17)
	Inne	10 <sup>^</sup> (3,3 <sup>^</sup> )	4 <sup>^</sup> (3 <sup>^</sup> )
Stopień natężenia bólu w skali numerycznej NRS <sup>†</sup> , n (%)	Umiarkowany*	57 (19)	29 (20)
	Duży**	247 (81)	114 (80)
Wcześniejsze stosowanie opioidów, n(%)		111 (36)	47 (33)
Wcześniejsze stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych <sup>^^</sup> , n (%)	Ogółem	287 (94)	136 (95)
	Ibuprofen	97 (32)	60 (42)
	Paracetamol	96 (32)	39 (27)
	Kwas acetylosalicylowy	75 (25)	31 (22)
	Naprosen (sól sodowa naproksenu)	43 (14)	18 (13)
	Naprosen	25 (8)	18 (13)
	Meloksykam	28 (9)	10 (7)
	Celekoksyb	29 (10)	11 (8)
	Diklofenak	14 (5)	4 (3)

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>†</sup> Wyjściowa ocena natężenia bólu w skali NRS została wyznaczona w ciągu 72h przed procedurą randomizacji (wartość średnia);

\* Ból o nasileniu umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badania jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS (11-punktowa skala numeryczna) od 4 pkt. do < 6 pkt.;

\*\* Ból o dużym umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badania jako uzyskanie NRS ≥ 6 punktów;

<sup>^^</sup> ≥5% w jednej z grup biorących udział w badaniu; wcześniejsze leczenie opioidami zostało zdefiniowane jako leczenie zastosowane w okresie 3 miesięcy przed skryningiem.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *Etropolski 2011* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 598 pacjentów (od 18 do 80 r.ż.) z przewlekłym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego (NRS ≥5pkt.), który może być właściwie opanowany jedynie



po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Ból występujący w analizowanej populacji pacjentów był spowodowany obecnością schyłkowej choroby zwyrodnieniowej stawów wymagającej interwencji chirurgicznej.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Etropolski 2011* można stwierdzić, że populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. Istotnym jest fakt, że w analizowanej próbie klinicznej zdecydowana większość pacjentów (ponad 80%) ma ból przewlekły o dużym nasileniu.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na zgodność populacji uwzględnionej w badaniu z populacją docelową objętą wnioskiem refundacyjnym (tj. zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Palexia retard®).

Powszechnie wiadome jest, że skala numeryczna NRS 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. Kwestią najbardziej istotną jest fakt, że zgodnie z polskimi wytycznymi oraz na podstawie ankietowanych ekspertów medycznych już NRS powyżej 5–6 punktów klasyfikuje ból jako ból o dużym nasileniu, co ma miejsce w włączonej próbie klinicznej. A zatem, populacja docelowa uwzględniona w próbie klinicznej *Etropolski 2011* jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Palexia retard®, czyli: leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

### 9.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Etropolski 2011* pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1:1:1 do grupy stosującej:

#### I. Faza stosowania tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (okres leczenia: 14 dni):

- Tapentadol IR (TAP<sub>IR 50</sub>) w dawce 50 mg co 4-6h [N=152 pts.];
- Tapentadol IR (TAP<sub>IR 75</sub>) w dawce 75 mg co 4-6h [N=152 pts.];
- Oksykodon IR (OXY<sub>IR 10</sub>) w dawce 10 mg co 4-6h [N=144 pts.];
- Placebo [N=148 pts] - grupa niebędąca przedmiotem niniejszej analizy

#### II. Faza stosowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu (okres leczenia: 28 dni):

- Tapentadol ER (TAP<sub>ER</sub>) podawany dwa razy na dobę (100-500 mg/dzień) [N=250 pts.];
- Oksykodon CR (OXY<sub>CR</sub>) podawany dwa razy na dobę (20-60 mg/dzień) [N=91 pts.];
- Placebo [N=122 pts.] - grupa niebędąca przedmiotem niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie charakterystyki interwencji zastosowane w badaniu *Etropolski 2011* oraz stanowiące przedmiot niniejszej analizy.

**Tabela 59.**  
**Charakterystyka interwencji (Etropolski 2011)**

Badanie	I	Dawkowanie <sup>^</sup>	Sposób podania leku	Okres leczenia*
Etropolski 2011 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP <sub>ER</sub> ) podawany dwa razy na dobę (100-500 mg/dzień)	doustnie w postaci tabletek	4 tyg.
	OXY <sub>CR</sub>	Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY <sub>CR</sub> ) podawany dwa razy na dobę (20-60 mg/dzień)	doustnie w postaci tabletek	

\* - Dotyczy 28-dniowego okresu (ang. *double-blind*) leczenia opioidami o przedłużonym uwalnianiu;  
<sup>^</sup>Zastosowane dawki początkowe TAP<sub>ER</sub> oraz OXY<sub>CR</sub> są względem siebie ekwianalgetyczne tj. przelicznik tapentadolu na oksykodon wynosi 5:1 (szczegółowe informacje przedstawiono w APD, w rozdziale 5.4)

Badanie obejmowało 3 fazy: 21-dniowy okres *pretreatment*, składający się z: 14-dniowej fazy skryningu oraz 7-dniowej fazy *wash-out* (3 do 7 dni przed procedurą randomizacji); 6-tygodniowy okres podwójnie zaślepionego (ang. *double-blind*) leczenia składający się z: 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (tapentadol IR vs oksykodon IR) oraz 28-dniowej fazy leczenia opioidami o przedłużonym uwalnianiu (tapentadol ER vs oksykodon CR); okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 4 dawki ocenianych leków w ciągu ostatnich 3 dni 14-dniowej fazy stosowania leków o natychmiastowym uwalnianiu, mogli przejść do 28-dniowej fazy, gdzie pacjenci otrzymywali tapentadol oraz oksykodon o przedłużonym (kontrolowanym) uwalnianiu, w dawkach ekwianalgetycznych.

W czasie badania pacjenci mogli kontynuować leczenie nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, pod warunkiem, że w okresie co najmniej 28 dni przed skryningiem stosowali je w stałej dawce.

Celem rejestracji oceny natężenia bólu, zdarzeń niepożądanych oraz zastosowanego dawkowania ocenianych leków pacjenci korzystali z tabletek, stanowiących tzw. e-dzienniczki.

Częstość stosowania w czasie badania leków dodatkowych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach (80%-88%). Najczęściej stosowanym nieopiodowym lekiem przeciwbólowym był ibuprofen (23%-36%). Do innych nieopiodowych leków przeciwbólowych stosowanych u  $\geq 5\%$  pacjentów w jednej z badanych grup zaliczono: paracetamol, kwas acetylosalicylowy, naproksen sodu, naproksen, meloksikam i celekoksyb.

#### 9.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Etropolski 2011* przedstawione wyniki w zakresie skuteczności klinicznej zostały przedstawione jedynie dla 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu. W ocenie suma różnicy natężenia bólu SPID (ang. *Sum of Pain Intensity Difference*) w 5-dniowym okresie obserwacji, wykazano znamienność statystyczną TAP<sub>IR 50</sub> nad placebo [LSM = 55,1 (95% CI: 15,11; 95,13), p=0,007] oraz TAP<sub>IR 75</sub> nad placebo [LSM = 63,4 (95% CI: 23,67; 103,13), p=0,004]. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść tapentadolu IR (w obu analizowanych dawkach). W zakresie porównania tapentadolu IR (obie dawki) względem oksykodonu IR spełniona została testowana hipoteza *non-inferiority*. A zatem tapentadol

o natychmiastowym uwalnianiu (TAP<sub>IR 50</sub>, TAP<sub>IR 75</sub>) jest interwencją lekową o co najmniej porównywalnej skuteczności do oksykodonu IR (OXY<sub>IR10</sub>) w ocenie 5-dniowego SPID.

Autorzy badania *Etropolski 2011* nie przedstawili wyników oceny skuteczności dla tapentadolu oraz oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu. Wynika to przede wszystkim z faktu, iż nadrzędnym celem badania była ocena skuteczności przeciwwzaparciowej (ang. *Bowel Function Diary*) oraz tolerancji/bezpieczeństwa analizowanych technologii leków, ze zwróceniem szczególnej uwagi na inicjację leczenia.

## 9.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Etropolski 2011* analizowali bezpieczeństwo interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) po 4-tyg. leczenia z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia);
- Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) tj.:
  - Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, progresja choroby);
  - Zdarzenia niepożądane ogółem;
  - Poszczególne zdarzenia niepożądane;
- Częstość wypróżnień na podstawie dzienników funkcjonowania jelit (ang. *Bowel Function Diary*);
- Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*);
- Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.

Bezpieczeństwo oceniano w *safety population*, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

W badaniu *Etropolski 2011* poddano ocenie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ocenianego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*). A zatem są to zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia. Każdą progresję choroby uznawano za zdarzenie niepożądane i włączano do analizy dla zdarzeń TEAEs.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

### 9.5.1. Zgony

W badaniu *Etropolski 2011* w analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym schyłkową chorobą stawów nie odnotowano wystąpienia zgonów.

### 9.5.2. Przerwanie udziału w leczeniu/badaniu

W próbie klinicznej *Etropolski 2011* analizowano przerwanie udziału w leczeniu/badaniu: ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia (ang. *lack of efficacy*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w leczeniu/badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Etropolski 2011*)

Badanie	Przerwanie udziału w leczeniu/badaniu	I	N	n (%)*	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Etropolski 2011 (II A)</i>	Ogółem	TAP <sub>ER</sub>	250	24 (9,6)	0,54 (0,26; 1,17)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	91	15 (16,48)			
	Z powodu AEs	TAP <sub>ER</sub>	250	7 (2,8)	0,35 (0,1; 1,2)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	91	7 (7,7)			
	Z powodu braku skuteczności leczenia	TAP <sub>ER</sub>	250	4 (1,6)	3,96 (0,43; 36,65)^	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	91	0 (0,0)			

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; #Analiza ITT niezachowana; ^Obliczone metodą Peto.

Dane powyżej wskazują, że częstość wystąpienia utraty pacjentów ogółem jest niższa w grupie ocenianej interwencji (9,6%) w porównaniu do grupy oksykodonu (16,48%). Obliczony ilorazy szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,54 (95% CI: 0,26; 1,17) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Także w przypadku wystąpienia utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie, wskazując na brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami interwencyjnymi.

### 9.5.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs

W próbie klinicznej *Etropolski* analizowano częstość wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs. Szczegółowe dane w zakresie analizowanego punktu końcowego zestawiono poniżej.

**Tabela 61.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Etropolski 2011*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<i>Etropolski 2011 (II A)</i>	TAP <sub>ER</sub>	250	5 (2,0)	0,29 (0,07; 1,17)	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	91	6 (6,6)			

#Analiza ITT niezachowana.

Na podstawie powyższej tabeli, możemy stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych były mniejsze w grupie tapentadolu ER (2,0%) w porównaniu do grupy oksykodonu CR (6,6%). Iloraz szans obliczony w zakresie omawianego punktu końcowego wynosi 0,29 (95% CI: 0,07; 1,17) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 9.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious TEAEs*)

W badaniu *Etropolski 2011* analizowano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (*serious TEAEs*).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Etropolski 2011*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
<b>Etropolski 2011 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	250	1 (0,4)	3,91 (0,05; 328,69) <sup>^</sup>	średnia#
	<b>OXY<sub>CR</sub></b>	91	0 (0,0)		

<sup>^</sup>Obliczone metodą Peto; #Analiza ITT niezachowana.

Jedynie w grupie pacjentów otrzymujących leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu odnotowano wystąpienie ciężkiego TEAEs (tj. zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej). W grupie oksykodonu CR nie wystąpiły przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 3,91 (95% CI: 0,05; 328,69) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 9.5.5. Zdarzenia niepożądane TEAEs

Autorzy badania *Etropolski* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*). Dane dotyczące omawianego punktu końcowego zostały zaczerpnięte z rejestru *ClinicalTrials.gov* [10]. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Etropolski 2011*)

Zdarzenia niepożądane TEAEs	TAP <sub>ER</sub> [N = 250] n (%)	OXY <sub>CR</sub> [N = 91] n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Ogółem<sup>^</sup></b>	80 (32,0)	36 (39,56)	0,72 (0,43; 1,22)	-	średnia#
<b>Nudności</b>	23 (9,2)	12 (13,19)	0,67 (0,3; 1,55)	-	średnia#
<b>Zaparcia</b>	37 (14,80)	18 (19,78)	0,7 (0,36; 1,4)	-	średnia#

Zdarzenia niepożądane TEAEs	TAP <sub>ER</sub> [N = 250] n (%)	OXY <sub>CR</sub> [N = 91] n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Wymioty	13 (5,2)	6 (6,59)	0,78 (0,27; 2,58)	-	średnia#
Biegunka	13 (5,2)	4 (4,40)	1,19 (0,36; 5,16)	-	średnia#
Suchość w ustach	3 (1,20)	1 (1,10)	1,09 (0,09; 58,02)	-	średnia#
Senność	8 (3,20)	2 (2,20)	1,47 (0,29; 14,46)	-	średnia#
Zawroty głowy	5 (2,0)	3 (3,30)	0,6 (0,11; 3,94)	-	średnia#
Bóle głowy	8 (3,20)	4 (4,40)	0,72 (0,19; 3,35)	-	średnia#
Świąd	3 (1,20)	2 (2,20)	0,54 (0,06; 6,58)	-	średnia#

^Z wyłączeniem ciężkich TEAEs; \*Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Analiza ITT niezachowana.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (z wyłączeniem ciężkich TEAEs) była niższa w grupie ocenianej interwencji (32%) w porównaniu do grupy kontrolnej (39,56%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 0,72 (95% CI: 0,43; 1,22) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Najczęściej występującą, w czasie analizowanego okresu leczenia (4 tyg.) grupą zdarzeń niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe tj. nudności, zaparcia wymioty, biegunki. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły ww. zdarzenia niepożądane były numerycznie mniejsze w grupie ocenianej interwencji (TAP<sub>ER</sub>) w porównaniu do grupy kontrolnej (OXY<sub>CR</sub>). Obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych, żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych (wymioty, nudności, zaparcia, biegunka) są nieistotne statystycznie.

W przypadku pozostałych TEAEs (suchość w ustach, senność, zawroty głowy, bóle głowy, świąd) obliczone ilorazy szans również nie wykazują znamienności statystycznej.

#### 9.5.6. Częstość wypróżnień na podstawie dzienniczków funkcjonowania jelit (ang. *bowel function diary*)

Ocenę skuteczności przeciwzaparciowej pacjenci ocenili na podstawie prowadzonych elektronicznych dzienniczków funkcjonowania jelit (ang. *Bowel Function Diary*), zaprojektowanych w celu identyfikacji objawów związanych z występowaniem zaparć wywołanych przez opioidy. Spontaniczne wypróżnienia (ang. *spontaneous bowel movements*, SBM) zostały zdefiniowane jako każde wypróżnienie, które wystąpiło bez użycia środka przeczyszczającego, lewatywy, czopków lub ręcznej manipulacji w ciągu ostatnich 24h. Dodatkowo analizowano również częstość wypróżnień (ang. *bowel movements*, BM) oraz pełną ocenę CSBM (ang. *complete spontaneous bowel movements*; BM+SBM), bez względu czy wypróżnienia były indukowane czy spontaniczne.

Objawy ze strony układu pokarmowego należą do najczęstszych działań niepożądanych analgetyków opioidowych u osób leczonych przewlekłe opioidami. Najczęściej jest to zaparcie stolca. Występuje ono nawet u ponad połowy chorych leczonych opioidami zarówno z chorobą nowotworową, jak i nienowotworową, pomimo stosowania środków przeczyszczających. Badanie podmiotowe powinno obejmować ponadto ocenę konsystencji stolca, objawy towarzyszące, doraźne postępowanie przeciwzaparciowe (środki przeczyszczające, lewatywy czy ręczne wydobycie

stolca).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**  
**Różnice średnich końcowych w zakresie średniej liczby wypróżnień (SBM) w czasie 4-tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Etropolski 2011)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	Różnica średnich końcowych (95% CI)	GRADE
Etropolski 2011 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	250	7,9 (3,81)	1,7 (0,81; 2,59)	wysoka
	OXY <sub>CR</sub>	91	6,2 (3,43)		

Czterotygodniowe leczenie TAP<sub>ER</sub> związane było z istotnie większą liczbą spontanicznych wypróżnień (SBM) niż w przypadku stosowania OXY<sub>CR</sub>. Różnica średnich końcowych obliczona dla omawianego punktu końcowego wynosi 1,7 (95% CI: 0,81; 2,59) i jest znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny BM (ang. *bowel movement*) oraz CSBM (ang. *complete spontaneous bowel movements*).

Autorzy badania *Etropolski 2011* zaznaczyli również, że średnie zmiany względem wartości wyjściowych po 4-tygodniach zastosowanego leczenia (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) wskazują, że w zakresie: niemożności uzyskania BM, wzdęć związanych z zaparciami, bólu brzucha oraz braku apetytu uzyskano gorsze wyniki w grupie oksykodonu CR niż w grupie tapentadolu CR.

### 9.5.7. Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS)

W badaniu *Etropolski 2011* analizowano kliniczną ocenę objawów odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza COWS (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz jest wypełniany przez badaczy 4 dni po przerwaniu leczenia. Składa się z 11 pytań ocenianych w 4- lub 5-punktowej skali Likerta (w zależności od pytania). Maksymalnie można uzyskać 48 punktów. Nasilenie objawów odstawienia opioidów zostało określone w następujący sposób: <5 pkt. - brak objawów; 5-12 pkt. - łagodne objawy; 13-24 pkt. - umiarkowane objawy, 25-36 pkt. - umiarkowanie ciężkie objawy, >36 pkt. - ciężkie objawy.

Autorzy włączonego badania odnotowali, że u ≥90% pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienia opioidów. Pacjenci po przerwaniu leczenia (niezależnie od tego, czy po przerwaniu leczenia w dalszym ciągu brali opioidy czy zaprzestali ich przyjmowania) uzyskali średni wynik wynoszący <2 punktów według COWS. A zatem należy stwierdzić, że w analizowanej populacji pacjentów stosujących tapentadol nie zaobserwowano objawów odstawiennych. Z uwagi na brak wystarczających danych, autorzy raportu nie wykonali dalszych obliczeń statystycznych.

### 9.5.8. Parametry laboratoryjne i życiowe

Autorzy badania *Etropolski 2011* stwierdzają, że w analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych z zastosowaniem ocenianych leków w zakresie parametrów laboratoryjnych i życiowych.



## 10. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NIENOWOTWOROWYM - LBP LUB OA (15 TYG.)

### 10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono [REDACTED] pierwotne badania z randomizacją, porównujące leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>): *Afilalo 2010* [3, 4], *Buynak 2010* [5, 6] [REDACTED] u pacjentów z bólem nienowotworowym (dotyczy 15 tyg. okresu obserwacji), tj. bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (OA) lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (LBP).

Wyniki badania *Afilalo 2010* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu w 2010 roku (*Afilalo 2010*) [3], a dodatkowe dane odnaleziono w źródle niepublikowanym: rejestrze *ClinicalTrials.gov* [4]. Wyniki badania *Buynak 2010* zostały także opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu w 2010 roku (*Buynak 2010*) [5], a dodatkowe dane odnaleziono w źródle niepublikowanym: rejestrze *ClinicalTrials.gov* [6]. [REDACTED]

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacjach lub raporcie CSR, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacjach/raporcie CSR. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji/raportu CSR. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowych publikacji *Afilalo 2010* [3] oraz *Buynak 2010* [5], [REDACTED] chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

W trzech badaniach (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDACTED]) porównywano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w postaci doustnej (w dawce 100-250 dwa razy dziennie) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu również podawanego w postaci doustnej (w dawce 20-50 mg dwa razy dziennie) w próbie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (*Afilalo 2010*, [REDACTED]) lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (*Buynak 2010*). Celem wszystkich analizowanych badań była porównawcza ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> w 15-tygodniowym okresie obserwacji.

Badania *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED] są wieloośrodkowymi badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*double-blind*). We wszystkich trzech badaniach procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1:1 (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> vs PL<sup>16</sup>); zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem

<sup>16</sup> Grupa nie będąca przedmiotem niniejszej analizy.

numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów; przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. *Interactive Voice Response System*), zapewniający utajenie randomizacji.

Wszystkie analizowane badania składały się z 5 faz:

- 14-dniowej fazy skryningu (do 14 dni od momentu podpisania zgody na udział w badaniu);
- fazy *wash-out* (3 do 7 dni przed procedurą randomizacji);
- 3-tygodniowej fazy miareczkowania;
- 12-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance period*);
- okresu *follow-up* trwającego 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Pacjenci, którzy ukończyli badania (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) mogli kontynuować przyjmowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w badaniu typu *extension* (NCT00487435), przedstawionym w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa (rozdział 13.8).

We włączonych badaniach (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDACTED]) testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości TAP<sub>ER</sub> nad placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. ocena natężenia bólu w skali NRS: średnia zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych. Nie sformułowano hipotezy badawczej dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badań *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED]

**Tabela 65.**  
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej, TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDACTED])

Badanie		<i>Afilalo 2010 (II A)</i>	<i>Buynak 2010 (II A)</i>	[REDACTED]
Ocena w skali Jadad		5/5†	5/5†	[REDACTED]
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 87 - USA, 15 - Kanada, 6 - Nowa Zelandia, 4 -Australia.	Wieloośrodkowe: 85 - USA, 15 - Kanada, 3 -Australia.	[REDACTED]
Metodyka	Typ badania	Badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).		
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji do następujących 3 grup interwencyjnych: TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> vs PL w stosunku 1:1:1. Zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> ), zapewniający utajenie randomizacji.		

Badanie	Afilalo 2010 (II A)	Buynak 2010 (II A)
Zaślepienie	<p>Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i>) - procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych@.</p> <p>Zastosowano rodzaj podwójnego maskowania próby: <i>double-dummy</i> (tj. w każdej grupie, poza aktywną interwencją stosowano placebo do leku stosowanego w drugim ramieniu badania).</p>	
Hipoteza badawcza	<p>Badania zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości TAP<sub>ER</sub> nad placebo w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego tj. oceny natężenia bólu w skali NRS: średnia zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych. Badania zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym (<math>p=0,05</math>) z mocą statystyczną 90%, uzyskać wyniki znamienne statystycznie dotyczące różnicy na poziomie -0,7 (SD=2,7) pomiędzy TAP<sub>ER</sub> a PL w ocenie głównego punktu końcowego. Wielkości prób dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej oszacowano po 314 pacjentów na grupę i we wszystkich trzech próbach klinicznych zostały one osiągnięte.</p>	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS: średnia zmiana po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności:</b></p> <p>Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS: średnia zmiana po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.</p> <p>Z uwagi na brak zgodności w definicji pierwszorzędownego punktu końcowego pomiędzy różnymi organami regulacyjnymi (US; EU i inne) przedstawiono wyniki dla tego punktu końcowego mierzonego w dwojaki sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana średniego natężenia bólu z ostatniego tygodnia fazy <i>maintenance</i> względem <i>baseline</i> (LW) - pierwszorzędowny punkt końcowy dla US;</li> <li>zmiana średniego natężenia bólu z całej 12-tygodniowej fazy <i>maintenance</i> (12W) względem wartości wyjściowych</li> </ul>
	<p><b>Drugorzędowne punkty końcowe skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie - odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu;</li> <li>Ogólna ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta wg kwestionariusza PGIC;</li> <li>Jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D i SF-36;</li> <li>Ocena jakości snu na podstawie kwestionariusza <i>Sleep Questionnaire</i>.</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany natężenia bólu, postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego w skali WOMAC (ang. <i>Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis</i>);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oceny stopnia natężenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI (ang. <i>Brief Pain Inventory</i>);</li> </ul>
	<p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Przerwania udziału w badaniu (ogółem oraz poszczególne przyczyny);</li> <li>Przerwania leczenia (ogółem oraz poszczególne przyczyny);</li> <li>Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>Zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 5\%</math> pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (pogrupowane według klasyfikacji MedDRA);</li> </ul> </li> <li>Ocena ciężkości zaparć według PAC-SYM (ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i>);</li> <li>Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i>);</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i>);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.</li> </ul>
Analiza ITT	<p>Nie zachowano. Analizy przeprowadzono w populacji, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.</p>	

Badanie	Afilalo 2010 (II A)	Buynak 2010 (II A)	
<b>Informacje o utracie pacjentów z badania</b>	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.		
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>TAP<sub>ER</sub> – 163 pacjentów (42,7%);</li> <li>OXY<sub>CR</sub> – 224 pacjentów (64,6%);</li> <li>PL– 134 (39,8%)*</li> </ul>	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>TAP<sub>ER</sub> – 195 pacjentów (59,5%);</li> <li>OXY<sub>CR</sub> – 152 pacjentów (47,8%);</li> <li>PL– 167 (52,4%)*.</li> </ul>	
<b>Źródła finansowania</b>	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L.C., Global Development, Gruinenthal GmbH, Aachen, Germany	
<b>Publikacje do badania/ inne źródła</b>	Afilalo 2010 [3], rekord z bazy ClinicalTrials.gov [4] **	Buynak 2010 [5], rekord z bazy ClinicalTrials.gov [6]^	
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT00421928, KF11	NCT00449176, KF23	

† Badania uzyskały 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próby cechuje wysoka wiarygodność;

\* Grupa niestanowiąca przedmiotu niniejszej analizy;

@@ Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru ClinicalTrials.gov [4], [6];

\*\*Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację Afilalo 2010, pozostałe źródło – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji;

^^Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano publikację Buynak 2010, pozostałe źródło – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji;

##Jako pierwszorzędowe źródło informacji traktowano raport CSR, pozostałe źródło – jako uzupełnienie, w przypadku braku poszukiwanych danych w raporcie CSR;

Przeływ pacjentów oraz definicje poszczególnych zbiorów danych do analizy statystycznej od momentu randomizacji w badaniach Afilalo 2010, Buynak 2010, [redacted] przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 66.**  
Przeływ pacjentów w badaniach Afilalo 2010, Buynak 2010, [redacted]

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	Afilalo 2010 (II A)		Buynak 2010 (II A)		[redacted]	
	TAP <sub>ER</sub> [n (%)]	OXY <sub>CR</sub> [n (%)]	TAP <sub>ER</sub> [n (%)]	OXY <sub>CR</sub> [n (%)]	[redacted]	[redacted]
<b>Pacjenci rozlosowani do grup (ang. randomized)</b>	346 (100)	345 (100)	321 (100)	334 (100)	[redacted]	[redacted]
<b>Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. analyzed)*</b>	344 (99,42^)	342 (99,13^)	318 (99,07^)	328 (98,2^)	[redacted]	[redacted]
<b>Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do jego ukończenia (ang. completed)</b>	181	118	166	133	[redacted]	[redacted]
<b>Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. discontinued)</b>	163	224	152	195	[redacted]	[redacted]

\* Wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedna dawkę leku;

^Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Z populacji pacjentów analizowanej w badaniach, z powodu nieotrzymania ani jednej dawki leku, wyłączono tylko 4 pacjentów z badania Afilalo 2010 (+ 1 pacjent podwójnie zrandomizowany),

9 pacjentów z badania *Buynak 2010* oraz ██████████ zatem można stwierdzić iż populacje te praktycznie były zbliżone się z populacją ITT (pacjentów poddanych randomizacji). Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*)<sup>17</sup> – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

## 10.2. Heterogeniczność metodologiczna

Każde z badań włączonych do omawianego porównania (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) otrzymało ocenę 5/5 w skali Jadad, świadcząca o wysokiej wiarygodności. Metodologicznie badania *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i ██████████ są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia.

W każdym z badań zamieszczono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji. Procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1. Zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów; przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. *Interactive Voice Response System*), zapewniający utajenie randomizacji. Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

We włączonych do analizy badaniach (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, ██████████) pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji i zakwalifikowani do grupy leczonej: tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) podawanym w dawce 100-250 mg dwa razy na dobę lub do grupy otrzymującej oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>) podawanym w dawce 20-50 mg dwa razy na dobę. We wszystkich trzech badaniach podstawowym zbiorem danych była populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku. W odniesieniu do okresu obserwacji, w analizowanych próbach klinicznych wyniki podano dla 15 tyg. okresu leczenia.

Autorzy włączonych do przeglądu badań, dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości TAP<sub>ER</sub> nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. ocena natężenia bólu w skali NRS: średnia zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych. Badania zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ( $p=0,05$ ) z mocą statystyczną 90%, uzyskać wyniki znamienne statystycznie dotyczące różnicy na poziomie -0,7 (SD=2,7) pomiędzy TAP<sub>ER</sub> a PL w ocenie głównego punktu końcowego. Wielkości

<sup>17</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) [Dostęp w dniu 06.06.2014]

prób (Afilalo 2010, Buynak 2010, [REDACTED]) dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej oszacowano po 314 pacjentów na grupę i w każdym z badań zostały one osiągnięte.

We włączonych do analizy badaniach (Afilalo 2010, Buynak 2010, [REDACTED]) zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*). Oznacza to utrzymanie rodzaju interwencji w tajemnicy zarówno przed pacjentem jak i badaczem, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji.

Dodatkowo odnaleziono informacje, iż w badaniach Afilalo 2010 i Buynak 2010 procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. W obu próbach zastosowano rodzaj podwójnej imitacji próby: *double-dummy* (tj. w każdej grupie, poza aktywną interwencją stosowano placebo do leku stosowanego w drugim ramieniu badania).

We wszystkich trzech eksperymentach podano informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia.

W metaanalizach uwzględniono wyniki trzech badań dla wspólnych punktów końcowych ocenianych w okresie obserwacji równym 15 tygodni leczenia (3 tygodnie fazy miareczkowania + 12 tygodni fazy leczenia podtrzymującego).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 10.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabelach poniżej zestawiono kryteria włączenia (i wykluczenia) pacjentów do badań **Afilalo 2010**, **Buynak 2010** i [REDACTED]

Tabela 67.

### Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań **Afilalo 2010**, **Buynak 2010** i [REDACTED]

	<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	<b>Buynak 2010 (II A)</b>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni i kobiety <math>\geq 40</math> r.ż., którzy podpisali zgodę na udział w badaniu;</li> <li>▪ Pacjenci z bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego według kryteriów <i>American College of Rheumatology</i> (I-III) trwającym <math>\geq 3</math> miesiące przed okresem skryningu;</li> <li>▪ Pacjenci, którzy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wymagają przyjmowania przez <math>\geq 3</math> miesiące przed okresem skryningu leczenia przeciwbólowego (nieopiodowymi lub opiodowymi lekami przeciwbólowymi; w przypadku przyjmowania opiodoidów dzienna dawka nie mogła być większa niż <math>\leq 160</math> mg ekwiwalentu doustnej morfiny);</li> <li>○ są niezadowoleni z aktualnej terapii przeciwbólowej;</li> <li>○ mają wyjściową ocenę natężenia bólu wynoszącą co najmniej 5 punktów w 11-punktowej skali numerycznej NRS (po 3-7 dniowym okresie wash-out tj. wyplukaniu z organizmu jakichkolwiek leków przeciwbólowych).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni i kobiety <math>\geq 18</math> r.ż., którzy podpisali zgodę na udział w badaniu;</li> <li>▪ Pacjenci z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa (LBP, ang. <i>low back pain</i>), który nie jest związany z chorobą nowotworową oraz trwającym <math>\geq 3</math> miesiące przed włączeniem do badania;</li> <li>▪ Pacjenci, którzy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wymagają przyjmowania przez <math>\geq 3</math> miesiące przed okresem skryningu leczenia przeciwbólowego (nieopiodowymi lub opiodowymi lekami przeciwbólowymi; w przypadku przyjmowania opiodoidów dzienna dawka nie mogła być większa niż <math>\leq 160</math> mg ekwiwalentu doustnej morfiny);</li> <li>○ są niezadowoleni z aktualnej terapii przeciwbólowej;</li> <li>○ mają wyjściową ocenę natężenia bólu wynoszącą co najmniej 5 punktów w 11-punktowej skali numerycznej NRS (po 3-7 dniowym okresie wash-out tj. wyplukaniu z organizmu jakichkolwiek leków przeciwbólowych).</li> </ul> </li> </ul>

Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinicznie istotna, medycznie niestabilna lub psychiczna choroba, wymagająca zastosowania bolesnych procedur (operacji) w czasie badania, które mogłyby zaburzyć wynik oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanych technologii;</li> <li>▪ Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków;</li> <li>▪ Zespół drgawkowy lub epilepsja w wywiadzie;</li> <li>▪ Udar, przemijający atak niedokrwienny lub nowotwór (w ciągu ostatnich 2 lat);</li> <li>▪ Pacjenci z zespołem nabytego braku odporności (HIV);</li> <li>▪ Przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C w historii;</li> <li>▪ Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny &lt;60 mL/min), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi &gt;160 mmHg i/lub rozkurczowe &gt;95 mmHg);</li> <li>▪ Poziom ALT lub AST <math>\geq 3 \times \text{ULN}</math>;</li> <li>▪ Przewlekłe zapalenie do leczenia lub wywiad reakcji/ nadwrażliwości/alerгии na leczenie ocenianymi lekami;</li> <li>▪ Choroby potencjalnie wpływające na ocenę bólu spowodowanego chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego tj. deformacje anatomiczne, fibromialgia, dna, infekcje/zakażenia lub choroby autoimmunologiczne;</li> <li>▪ Stosowanie innych leków przeciwbólowych (za wyjątkiem paracetamolu);</li> <li>▪ Zastosowanie neuroleptyków, trójcyklicznych leków przeciwdrgawkowych, leków stosowanych w chorobie Parkinsona, inhibitorów monoaminoooksydazy, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny podczas skryningu oraz w czasie trwania badania;</li> <li>▪ W okresie 4 tyg. do 6 m-cy przed skryningiem (różnicowanie czasowe uzależnione od drogi podania leku) przyjmowanie kortykosteroidów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinicznie istotna, medycznie niestabilna lub psychiczna choroba, wymagająca zastosowania bolesnych procedur (w tym operacji) w czasie badania, które mogłyby zaburzyć wynik oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianych technologii;</li> <li>▪ Pacjenci aktualnie uczestniczący w innym badaniu klinicznym lub którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu klinicznym dotyczącym tapentadolu;</li> <li>▪ Operacja w obszarze dolnego odcinka kręgosłupa na 3 miesiące przed skryningiem;</li> <li>▪ Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków;</li> <li>▪ Zespół drgawkowy lub epilepsja w wywiadzie;</li> <li>▪ Pacjenci z udarem, przemijającym atakiem niedokrwiennym lub nowotworem (w ostatnich 2 latach);</li> <li>▪ Pacjenci z HIV;</li> <li>▪ Przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C w historii;</li> <li>▪ Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny &lt;60 mL/min), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi &gt;160 mmHg i/lub rozkurczowe &gt;95 mmHg);</li> <li>▪ Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych w okresie wyjściowym;</li> <li>▪ Przewlekłe zapalenie do leczenia lub wywiad reakcji/ nadwrażliwości/alerгии na leczenie ocenianymi lekami;</li> <li>▪ Choroby potencjalnie wpływające na ocenę bólu dolnego odcinka kręgosłupa tj. deformacje anatomiczne, fibromialgia, dna, infekcje/zakażenia lub choroby autoimmunologiczne;</li> <li>▪ Stosowanie innych leków przeciwbólowych (za wyjątkiem paracetamolu);</li> <li>▪ Zastosowanie neuroleptyków, trójcyklicznych leków przeciwdrgawkowych, leków stosowanych w chorobie Parkinsona, inhibitorów monoaminoooksydazy, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny podczas skryningu i w czasie badania.</li> </ul>	

ULN – górna granica normy (ang. upper limit of normal).



Na podstawie powyższego zastawienia można stwierdzić, że kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów do badań *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED] były wysoce zbliżone – jednostkowe różnice dotyczyły specyfiki danej choroby podstawowej.

Poniżej zestawiono charakterystyki prób pacjentów włączonych do badań *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED]

**Tabela 68.** Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach włączonych; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDACTED])

Parametr	<i>Afilalo 2010 (II A)</i>		<i>Buynak 2010 (II A)</i>		[REDACTED]	
	TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>	TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji†, N	344	342	318	328	[REDACTED]	[REDACTED]
Średni wiek w latach (SD)	58,4 (10,09)	58,2 (10,29)	49,4 (13,21)	50,0 (14,21)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wiek, n (%)	< 65 lat	249 (72,4)	249 (72,8)	279 (87,7)	273 (83,2)	[REDACTED]
	≥ 65 lat	95 (27,6)	93 (27,2)	39 (12,3)	55 (16,8)	[REDACTED]
Rasa‡, n (%)	Biała	260 (75,6)	245 (71,6)	229 (72,0)	241 (73,5)	[REDACTED]
	Czarna	49 (14,2)	45 (13,2)	62 (19,5)	55 (16,8)	[REDACTED]
	Hiszpańska	21 (6,1)	37 (10,8)	18 (5,7)	21 (6,4)	[REDACTED]
	Inna	14 (4,1)	15 (4,4)	9 (2,8)	11 (3,4)	[REDACTED]
Płeć, n (%)	Żeńska	216 (65,8)	202 (59,1)	124 (39,0)	147 (44,8)	[REDACTED]
	Męska	128 (37,2)	140 (40,9)	194 (61,0)	181 (55,2)	[REDACTED]
Średnia masa ciała w kg (SD)	94,8 (23,66)	97 (43 (24,46)	b.d.	b.d.	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnie BMI (kg/m <sup>2</sup> ), (SD)	33,61 (7,97)	34,16 (8,19)	32,09 (9,12)	31,36 (7,45)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyjściowy poziom natężenia bólu w NRS <sup>§</sup> , średnia (SD)	b.d.	b.d.	7,5 (1,33)	7,5 (1,21)	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopień natężenia bólu w NRS <sup>§</sup> , n (%)	Łagodny <sup>^</sup>	2 (0,6)	0 (0,0)	-	-	[REDACTED]
	Umiarkowany*	49 (14,2)	58 (17,0)	35 (11,1)	33 (10,2)	[REDACTED]
	Duży**	293 (85,2)	284 (83,0)	280 (88,9)	292 (89,8)	[REDACTED]
Uprzednie leczenie opioidami <sup>^^</sup> , n (%)	Tak	b.d.	b.d.	178 (56,0)	165 (50,3)	[REDACTED]
	Nie	b.d.	b.d.	140 (44,0)	163 (49,7)	[REDACTED]

† Populacja pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo)

‡ Procenty mogą nie sumować się do 100% z uwagi na zaokrąglenia;

§ Wyjściowy poziom natężenia bólu w numerycznej skali (11-punktowej) NRS był określony jako średnie natężenie bólu na 72h przed zastosowaną procedurą randomizacji;

¶ W badaniu *Buynak 2010* ocena tego punktu końcowego została przedstawiona dla 315 pts z TAP<sub>ER</sub> oraz 325 pts z OXY<sub>CR</sub>;

^ Ból o nasileniu łagodnym został zdefiniowany przez autorów badania jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS (11-punktowa skala numeryczna) od 1 pkt do < 4 pkt

\* Ból o nasileniu umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badań jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS (11-punktowa skala numeryczna) od 4 pkt do < 6 pkt;

\*\* Ból o dużym umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badań jako uzyskanie NRS ≥ 6 punktów;

^^ Wcześniejsze leczenie opioidami zostało zdefiniowane jako leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi w okresie 3 miesięcy przed skryningiem.

W badaniach *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED] nie stwierdzono znaczących różnic charakterystyki klinicznej ani demograficznej pomiędzy porównywanymi grupami. Istotnym jest

fakt, że we wszystkich badaniach, ból o dużym nasileniu ma ponad 80%, a umiarkowany mniej niż 20% uczestników badania (zgodność z docelową populacją objęta wnioskiem refundacyjnym).

Różnice/podobieństwa pomiędzy populacjami badań *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED] omówiono w rozdziale dotyczącym heterogeniczności klinicznej.

## 10.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) zastosowanych w badaniach *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* oraz [REDACTED]

**Tabela 69.**  
Charakterystyka interwencji (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDACTED])

Badanie	I	Dawkowanie <sup>^</sup>	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Afilalo 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP <sub>ER</sub> ): 100-250 mg* podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	15 tyg.
	OXY <sub>CR</sub>	Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY <sub>CR</sub> ): 20-50 mg* podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	
<i>Buynak 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP <sub>ER</sub> ): 100-250 mg* podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	
	OXY <sub>CR</sub>	Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY <sub>CR</sub> ): 20-50 mg* podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

<sup>^</sup>Zastosowane dawki TAP<sub>ER</sub> oraz OXY<sub>CR</sub> są względem siebie ekwianalgetyczne tj. przelicznik tapentadolu na oksykodon wynosi 5:1 (szczegółowe informacje przedstawiono w APD, w rozdziale 5.4);

\*Dotyczy okresu podtrzymywania dawki (12 tyg.); w okresie miareczkowania (pierwsze 3 tyg.) pacjenci dostosowywali dawki leków (pierwsze 3 dni: tapentadol ER w dawce 50 mg lub oksykodon CR w dawce 10 mg; kolejne 4 dni zwiększenie dawki tapentadolu ER do 100 mg lub dawki oksykodonu CR do 20 mg).

Wszystkie badania (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDACTED]) składały się z 5 faz: 14-dniowa faza skryningu (do 14 dni od momentu podpisania zgody na udział w badaniu), faza *wash-out* (3 do 7 dni przed procedurą randomizacji); 3-tygodniowa faza miareczkowania, 12-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego (*maintenance period*) oraz okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Okres miareczkowania (3-tygodniowy okres dostosowywania dawki): przez pierwsze 3 dni okresu miareczkowania (titracji) pacjenci otrzymywali dwa razy na dobę: tapentadol ER w dawce 50 mg lub oksykodon CR w dawce 10 mg; przez kolejne 4 dni titracji, pacjenci mogli zwiększyć dawkę tapentadolu ER do 100 mg lub dawkę oksykodonu CR do 20 mg (leki przyjmowane dwa razy na dobę) – są to minimalne dawki leków, żeby pacjent mógł pozostać w badaniach.

W czasie 12-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego (*maintenance period*), dawkowanie porównywanych opioidów było dostosowywane indywidualnie, lecz pod ścisłym nadzorem lekarza, do takiego poziomu, żeby zapewnić pacjentom właściwy efekt analgetyczny, przy minimalnym

ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Maksymalna terapeutyczna dawka ocenianych opioidów dopuszczona w badaniu została określona na poziomie:

- TAP<sub>ER</sub>: 250 mg podawanego dwa razy na dobę;
- OXY<sub>CR</sub>: 50 mg podawanego dwa razy na dobę.

Pacjenci mogli zwiększać dawki opioidowych leków przeciwbólowych w odstępach co najmniej 3-dniowych, poprzez wielokrotność dawki 50 mg dwa razy dziennie w przypadku TAP<sub>ER</sub> oraz 10 mg dwa razy dziennie w przypadku OXY<sub>CR</sub>. W czasie trwania badań każdy pacjent w razie potrzeby (bezpieczeństwo, działania niepożądane) mógł również zmniejszyć zastosowaną dawkę tapentadolu (dawka nie mogła być niższa niż 100 mg, dwa razy na dobę) czy oksykodonu (dawka nie mogła być niższa niż 20 mg, dwa razy na dobę), bez ograniczeń w zakresie interwałów czasowych.

Stosowanie leków przeciwbólowych innych niż ocenianych w badaniach *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED] lub stosowanie analizowanych opioidów w dawkach innych niż wyżej określone było zabronione. W czasie trwania włączonych do analizy badań (faza leczenia podtrzymującego) dozwolone było stosowanie paracetamolu w dawce  $\leq 1\ 000$  mg/dobę, stosowanego maksymalnie przez 3 kolejne dni.

We wszystkich analizowanych badaniach (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDACTED]) zastosowanie neuroleptyków, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwdrgawkowych, leków stosowanych w chorobie Parkinsona, inhibitorów monoaminooksydazy, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny było zabronione podczas 14-dniowej fazy skryningu oraz w czasie trwania badania. Stosowanie stałych dawek selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny było dozwolone w czasie trwania badań, pod warunkiem, że w okresie  $\geq 3$  miesiące przed randomizacją pacjenci stosowali stałe dawki tych leków. W okresie od 4 tygodni do 6 miesięcy przed skryningiem (zróżnicowanie czasowe uzależnione od drogi podania leku) zabronione było przyjmowanie kortykosteroidów.

W czasie trwania badania *Buynak 2010* i [REDACTED] dozwolone było zastosowanie przezskórnej, elektrycznej stymulacji nerwów, akupunktury, fizykoterapii, masażu i innych zabiegów wspomagających leczenie interwencyjne, pod warunkiem, że pacjenci zaczęli ww. zabiegi  $\geq 14$  dni przed włączeniem do badania i kontynuowali ten sam schemat w czasie trwania badania.

W badaniu [REDACTED] zabronione również było stosowanie iniekcji kwasu hialuronowego do danego stawu kolanowego w okresie 3 m-cy przed skryningiem i podczas badania. Natomiast dozwolone było kontynuowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej poprzez kwas acetylosalicylowy stosowany doustnie w dawkach nie przekraczających 325 mg/d.

### 10.3. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 randomizowane, podwójnie zaślepiene badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu, z czego 2 opublikowane (*Afilalo 2010* oraz *Buynak 2010*) oraz [REDACTED]

Kryteria włączenia do badań *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* oraz [REDAKTOWANE] były bardzo precyzyjnie określone oraz zbieżne zarówno w zakresie kryteriów demograficznych, jak i klinicznych.

Do badań *Afilalo 2010* oraz [REDAKTOWANE] włączano pacjentów w wieku od 40 lat, z kolei do badania *Buynak 2010* włączano pacjentów powyżej 18 r.ż. Należy jednak podkreślić, iż średni wiek pacjentów we włączonych badaniach, był zbliżony i wyniósł 58 lat w badaniu *Afilalo 2010*, około 50 lat w badaniu *Buynak 2010* oraz [REDAKTOWANE]. Do trzech badań włączano osoby obu płci z klinicznym rozpoznaniem przewlekłego bólu spowodowanego chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (*Afilalo 2010*, [REDAKTOWANE]) lub bólu dolnego odcinka kręgosłupa (*Buynak 2010*) trwającego  $\geq 3$  miesiące przed okresem skryningu (ból niezwiązany z chorobą nowotworową). W eksperymentach uczestniczyli pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego oraz niezadowoleni z aktualnej terapii przeciwbólowej, u których ocena natężenia bólu w okresie wyjściowym wyniosła co najmniej  $\geq 5$  punktów w 11- punktowej skali numerycznej NRS. Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu *Buynak 2010* ponad połowa pacjentów stosowała wcześniej leczenie opioidami, [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. Jednak nie odnaleziono danych dotyczących uprzedniego stosowania opioidów w badaniu *Afilalo 2010*.

Proces wyłączenia pacjentów ww. prób klinicznych przebiegał według identycznych kryteriów. Wszystkie trzy analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem oraz dawkowaniem leków. Oceniane interwencje stosowano przez okres 15 tyg., z uwzględnieniem 3 tyg. okresu miareczkowania dawki.

Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach była zbliżona. Próby kliniczne (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDAKTOWANE]) przeprowadzono na dużej populacji pacjentów (po ponad 300 pacjentów na grupę). Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy badaniami w charakterystyce wyjściowej pacjentów. W analizowanych badaniach, ból o dużym nasileniu ma ponad 80%, a umiarkowany mniej niż 20% pacjentów (zgodność z docelową populacją objęta wnioskiem refundacyjnym).

Podczas dokonywania agregacji danych w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa autorzy niniejszego przeglądu przeprowadzili analizy dla 15-tygodniowego okresu obserwacji i leczenia (3-tyg. faza miareczkowania + 12-tyg. faza podtrzymywania dawki).

Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników.

#### 10.4. Skuteczność kliniczna

We wszystkich trzech badaniach włączonych do porównania zidentyfikowano predefiniowane punkty końcowe skuteczności klinicznej w zakresie wszystkich obszarów skuteczności leczenia bólu, wyodrębnionych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

1. Oceny natężenia bólu w skali numerycznej NRS (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDAKTOWANE]);
2. Odpowiedź na leczenie, tj. odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu: *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDAKTOWANE]


3. Wielowymiarowa ocena bólu uwzględniająca różne jej komponenty: na podstawie kwestionariusza BPI (Buynak 2010) oraz na podstawie kwestionariusza WOMAC (Afilalo 2010, ██████████);
4. Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (skala PGIC): Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████;
5. Ocena jakości życia oraz ogólnej satysfakcji z leczenia: jakość życia w skali: EQ-5D, SF-36 oraz ocena jakości snu na podstawie kwestionariusza Sleep Questionnaire (Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████).

Szczegółowe definicje i sposoby pomiaru punktów końcowych, ocenionych w badaniach Afilalo 2010, Buynak 2010 i ██████████ włączonych do niniejszej analizy, zestawiono w tabeli poniżej.


Tabela 70. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Affilato 2010, Buynak 2010, Buynak 2010, [redacted])

Punkt końcowy	Affilato 2010 (II A)		Buynak 2010 (II A)		Sposób przedstawienia wyników†
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†	
<b>Poziom natężenia bólu w skali numerycznej NRS</b>	Ocena natężenia bólu została przeprowadzona za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i> ).  Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako różnice średnich zmian liczby punktów w skali NRS (średnich z ostatniego tygodnia fazy <i>maintenance</i> (LW)) oraz średnich z całej fazy <i>maintenance</i> - 12-tygodni (12W)) względem wartości wyjściowych uzyskane po 15 tyg. leczenia.	MD (95% CI)	Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako różnice średnich zmian liczby punktów w skali NRS (średnich z ostatniego tygodnia fazy <i>maintenance</i> (LW) oraz średnich z całej fazy <i>maintenance</i> - 12-tygodni (12W)) względem wartości wyjściowych uzyskane po 15 tyg. leczenia.	MD (95% CI)	[redacted]
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	Oceniono liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tygodniach podwójnie zaślepionego leczenia względem wartości wyjściowych (okres titracji + okresu podtrzymywania ustalonej wcześniej dawki).	OR (95% CI)	Oceniono liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tygodniach podwójnie zaślepionego leczenia względem wartości wyjściowych (okres titracji + okresu podtrzymywania ustalonej wcześniej dawki).	OR (95% CI)	[redacted]
<b>Krótki Inwentarz Bólu</b>			Oceny stopnia natężenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI (ang. <i>Brief Pain Inventory</i> ) w 15 tyg. okresie obserwacji. Oceniono liczbę i odsetki, u których: <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpił jakikolwiek inny ból niż obecny na co dzień;</li> <li>wystąpiła <math>\geq 50\%</math> poprawa stopnia natężenia bólu w czasie ostatniego tygodnia.</li> </ul>	OR (95% CI)	


### Skala WOMAC

<p>Skala WOMAC (ang. <i>Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis</i>) służy do oceny bólu, oceny postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych. Pacjent może wypełniać kwestionariusz samodzielnie, oceniając w 24 pytaniach następujące trzy aspekty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• natężenie bólu (5 pytań) – podczas chodzenia, wchodzenia po schodach, w nocy, podczas odpoczynku, obciążania stawu;</li> <li>• sztywność zajętych stawów (2 pytania) – sztywność poranna, w ciągu dnia;</li> <li>• funkcjonowanie fizyczne (17 pytań) – czynności codzienne.</li> </ul>	<p>Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako różnice średnich zmian poszczególnych aspektów skali WOMAC względem wartości wyjściowych uzyskane po 15 tyg. leczenia.</p>	<p>MD* (95% CI)</p>	<p>Nie dotyczy</p>	
--	--	---------------------	--------------------	---

### Ogólna ocena korzyści z leczenia

<p>PGIC</p>	<p>Liczy i odsetki pacjentów, którzy uzyskali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bardzo dużą lub znaczną poprawę;</li> <li>• poszczególnie wartości 7-punktowej skali PGIC</li> </ul> <p>Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (15 tyg.).</p>	<p>OR (95% CI)</p>	<p>Liczy i odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą lub znaczną poprawę. Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (15 tyg.).</p>	
-------------	--	--------------------	---	---

### Ocena jakości życia oraz ogólnej satysfakcji z leczenia

<p>EQ-5D</p>	<p>Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą aktywność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie.</p> <p>Wyższy wynik w skali dla <i>Health Status Index</i> oraz <i>Health State (VAS)</i> oraz niższy wynik w poszczególnych pięciu podskalach oznacza poprawę jakości życia.</p> <p>Wyniki zostały wyrażone jako: różnice średnich zmian dla <i>Health Status Index</i> po 15 tyg. leczenia wyrażone względem wartości wyjściowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczby i odsetki pacjentów, którzy po 15 tyg. leczenia nie odczuwali problemów w zakresie poszczególnych komponent skali EQ-5D.</li> </ul>	<p>MD (95% CI), OR (95% CI)</p>	<p>Wyniki zostały wyrażone jako różnice średnich zmian dla <i>Health Status Index</i> po 15 tyg. leczenia wyrażone względem wartości wyjściowych.</p>	
--------------	--	-------------------------------------	---	---

<p><b>SF-36</b></p>	<p>Kwestionariusz SF-36 składa się z 8 kategorii, określających 8 wymiarów jakości życia i zdrowia. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 1-100. Wyższa wartość punkтова wskazuje na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania. Wskaźniki można sumować w dwie skale - fizyczną i psychiczną.</p>	<p>Przedstawiono średnie zmiany względem wartości wyjściowych dla poszczególnych podskal, jednak bez miary rozrzutu (tj. SD, SE), a tym samym w dalszym ciągu niemożliwe jest przeprowadzenie jakichkolwiek obliczeń statystycznych</p>	<p>Wyniki dla grupy tapentadolu ER, jak również oksykodonu CR przedstawiono względem grupy placebo (grupa niebędąca przedmiotem niniejszej analizy) - niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych.</p>		<p>-</p>
<p><b>Ocena jakości snu na podstawie Sleep Questionnaire</b></p>	<p>Jakość snu za pomocą kwestionariusza SQ (ang. Sleep Questionnaire), określającego liczbę godzin snu w ciągu nocy w każdym tygodniu badania. Wyniki zostały wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych po 15 tyg. leczenia.</p>	<p>Jakość snu za pomocą kwestionariusza SQ (ang. Sleep Questionnaire), określającego liczbę godzin snu w ciągu nocy w każdym tygodniu badania. Wyniki zostały wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych po 15 tyg. leczenia.</p>	<p>MD (95% CI)</p>		<p>-</p>

† w analizie klinicznej - raportowano wynik dostępny w materiałach źródłowych, a w przypadku jego braku - obliczony na podstawie innych dostępnych danych;  
 \* LSM (least square means).



Interpretując przedstawione w niniejszej analizie wyniki badań *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* oraz [REDACTED] należy mieć na uwadze: brak jakichkolwiek zastrzeżeń dotyczących ekstrakcji danych oraz brak różnic pomiędzy grupami interwencyjnymi (tj. brak ograniczeń wynikających ze sposobu przedstawienia danych).

Pomimo deklarowanej w badaniach *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED] analizy skuteczności w populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku, niektóre dane dotyczące liczebności analizowanych pacjentów w publikacji/raporcie w tabelach odbiegają od deklarowanych liczebności. Z uwagi na brak możliwości rozstrzygnięcia, jaka liczebność próby została ostatecznie uwzględniona w analizie statystycznej przez autorów badania, w tabelach z raportowanymi wynikami przytaczano liczebności grup podane w dostępnych źródłach bezpośrednio w tabeli/na wykresie pokazującym wyniki dla danego punktu końcowego.

W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy eksperymentów posłużyli się przede wszystkim metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

Autorzy raportu uznali za zasadne przeprowadzenie również analizy wrażliwości w oparciu o wyniki uzyskane jedynie na podstawie opublikowanych badań klinicznych tj. *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej przedstawiono w załączniku 18.5.

#### 10.4.1. Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS

We wszystkich trzech badaniach włączonych do porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> oceniono natężenie bólu za pomocą skali numerycznej NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) po 15 tygodniach leczenia (3 tyg. miareczkowania + 12 tyg. okresu podtrzymywania dawki).

Wyniki oceny skuteczności omawianego punktu końcowego (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDACTED]), zostały wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych po 15 tyg. leczenia. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy badania posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Z uwagi na brak zgodności w definicji pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy różnymi organami regulacyjnymi (US; EU i inne) w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla tego punktu końcowego mierzonego w dwojaki sposób: zmiana średniego natężenia bólu z ostatniego tygodnia fazy *maintenance* względem *baseline* (LW) – pierwszorzędowy punkt końcowy dla US oraz zmiana średniego natężenia bólu z całej 12-tygodniowej fazy *maintenance* (12W) względem wartości wyjściowych [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



#### **10.4.1. Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory*)**

Jedynie w badaniu *Buynak 2010* przedstawiono dane w zakresie wielowymiarowej oceny natężenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI (ang. *Brief Pain Inventory* = Krótki Inwentarz Bólu).

Kwestionariusz BPI obejmuje dwie części. Część I. składa się z 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz natężenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. 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 drugiej części kwestionariusza znajdują się punkty, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem jak i wykonywania prac domowych), relacje z innymi ludźmi, sen i zadowolenie z życia. 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.

W badaniu *Buynak 2010* wyszczególniono liczby pacjentów, u których: 1) wystąpił jakikolwiek inny ból niż obecny na co dzień; 2) wystąpiła  $\geq 50$  poprawa stopnia natężenia bólu w czasie ostatniego tygodnia. Wyniki dotyczyły całkowitego okresu leczenia przedstawionego w badaniu tj.

po 15. tygodniach leczenia.

**Tabela 72.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia oceny według skali BPI po 15. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Buynak 2010)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Obecny ból, inny niż obecny na co dzień wg BPI</b>							
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	126	88 (69,8)	1,12 (0,62; 2,04)	-	-	średnia#
	<b>OXY<sub>CR</sub></b>	104	70 (67,3)				
<b>≥50% poprawa natężenia bólu w czasie ostatniego tygodnia wg BPI</b>							
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	126	95 (75,4)	0,77 (0,39; 1,5)	-	-	średnia#
	<b>OXY<sub>CR</sub></b>	105	105 (80,0)				

W okresie wyjściowym, odsetki pacjentów, u których wystąpił tzw. „ból, inny niż obecny na co dzień” były podobne w zakresie porównywanych grup (TAP<sub>ER</sub>: 85,6% vs OXY<sub>CR</sub>: 86,1%). Po 15-tyg. okresie leczenia, odsetki pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy uległy wyraźnej obniżce (o około 15-20% w każdej z grup). Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 1,12 (95% CI: 0,62; 2,04) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Autorzy badania *Buynak 2010* stwierdzili, że w okresie wyjściowym, odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥50% poprawa natężenia bólu w czasie ostatniego tygodnia wg BPI, były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami (TAP<sub>ER</sub>: 24,7% vs OXY<sub>CR</sub>: 20,9%). Natomiast po zastosowanym 15 tyg. okresie leczenia odnotowano znaczący wzrost ww. odsetka pacjentów (o około 50-60%). Obliczony iloraz szans wystąpienia po 15 tyg. leczenia znaczącej (≥50%) ulgi w bólu w czasie ostatniego tygodnia wg BPI wynosi 0,77 (95% CI: 0,39; 1,50) i również nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 10.4.2. Odpowiedź na leczenie

We wszystkich badaniach włączonych do analizy (*Afiialo 2010*, *Buynak 2010*, [redacted]), oceniono proporcje pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tygodniach podwójnie zaślepiętego leczenia względem wartości wyjściowych (okres tytracji + okresu podtrzymywania ustalonej wcześniej dawki) przedstawiono w tabeli poniżej. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

[Redacted Table Content]

[Redacted Text Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 10.4.3. Skala WOMAC

Skala WOMAC (ang. *Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*) służy do oceny bólu, oceny postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych. 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:

- natężenie 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: natężenie bólu 20, sztywność 8, funkcjonowanie fizyczne 68.

Zmiany natężenia bólu w skali WOMAC (ang. *Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*) oceniono w badaniu *Afilalo 2010* oraz [REDACTED] w 15. tygodniu obserwacji (porównywano średnie zmiany względem wartości wyjściowych, przy czym wynik oznacza zmniejszenie natężenia bólu oraz analizowanych objawów w zdefiniowanym przedziale czasowym). Należy podkreślić, iż uwzględniona różnica średnich zmian jest wyrażona za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean, LSM*).



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]		I		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 10.4.4. Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC)

We wszystkich trzech próbach klinicznych (Afilalo 2010, Buynak 2010, [REDACTED]) analizowano ogólną ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (ang. *Patients' Global Impression of Change* = skala *Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta*). Kwestionariusz PGIC jest narzędziem określającym przez pacjenta zmiany w zakresie ogólnej oceny korzyści z zastosowanego leczenia.

Stopień ogólnej kondycji pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. *very much improved*); 2 – znaczna poprawa (ang. *much improved*); 3 – minimalna poprawa (ang. *minimally improved*); 4- brak zmian (ang. *not change*); 5 – minimalne pogorszenie (ang. *minimally worse*); 6 – znaczne pogorszenie (ang. *much worse*); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. *very much worse*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

## 10.4.5. Jakość życia

### 10.4.5.1. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D

We wszystkich trzech próbach klinicznych (Afilalo 2010, Buynak 2010, [REDACTED]) jakość życia pacjentów oceniono m.in. na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą aktywność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie. Wyższy wynik w skali dla Health Status Index oraz Health State (VAS) oraz niższy wynik w poszczególnych pięciu podskalach oznacza poprawę jakości życia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

#### 10.4.5.2. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36

Autorzy wszystkich prób klinicznych dokonali oceny jakości życia pacjentów za pomocą wskaźnika SF-36 (ang. *36-Item Short Form Health Survey*).

Kwestionariusz SF-36 składa się z 8 kategorii, określających 8 wymiarów jakości życia i zdrowia. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.:

- funkcjonowanie fizyczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego,
- dolegliwości bólowe,
- ogólne poczucie zdrowia,
- witalność,

- funkcjonowanie społeczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
- poczucie zdrowia psychicznego.

Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 1–100. Wyższa wartość punktowa wskazuje na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania. Wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną i psychiczną.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text block]

#### 10.4.5.3. Jakość snu

We wszystkich badaniach włączonych do porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> oceniono jakość snu za pomocą kwestionariusza SQ (ang. *Sleep Questionnaire*), określającego liczbę godzin snu w ciągu nocy w każdym tygodniu badania.

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 10.5. Bezpieczeństwo

We włączonych badaniach klinicznych (Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony;
- Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu AEs oraz braku skuteczności leczenia);
- Przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs (ogółem oraz TEAEs sklasyfikowanych według MedDRA m.in.: żołądkowo-jelitowych, układu nerwowego, skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń ogólnych);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (pogrupowane według klasyfikacji MedDRA);
- Ocenę ciężkości zaparć według PAC-SYM (ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*);
- Klinikzną ocenę objawów odstawienia opioidów COWS (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*);
- Subiektywną ocenę objawów odstawienia opioidów SOWS (ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*) – tylko w badaniu Afilalo 2010;
- Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG (Buynak 2010, ██████████).

Analiza bezpieczeństwa w trzech analizowanych próbach klinicznych została przeprowadzona na populacji *safety set*, czyli populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*). W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym, a jest nim populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał, czyli właśnie populacja *safety set*.

We wszystkich badaniach poddano ocenie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ocenianego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) oraz  $\leq 3$  dni po przerwaniu badania. A zatem są to zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych. Poddane ocenie zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA). Okres obserwacji w obu próbach klinicznych wyniósł 15 tyg. (3 tyg. okresu

miareczkowania + 12 tyg. podtrzymywania dawki) leczenia + 10-14 dni okresu *follow-up* (okres po przyjęciu ostatniej dawki leku).

Autorzy raportu uznali za zasadne przeprowadzenie również analizy wrażliwości w oparciu o wyniki uzyskane jedynie na podstawie opublikowanych badań klinicznych tj. *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej przedstawiono w załączniku 18.5.

### 10.5.1. Zgony



The table content for section 10.5.1 is almost entirely redacted with black bars. Only a small portion of a table grid is visible, showing several columns and rows with some data points obscured by black boxes.

### 10.5.2. Przerwania udziału w badaniu



The table content for section 10.5.2 is almost entirely redacted with black bars. Only a small portion of a table grid is visible, showing several columns and rows with some data points obscured by black boxes.

The table content is almost entirely redacted with black bars. It appears to be a clinical trial data table with multiple columns and rows. The visible structure includes a header section, a main data section with several columns, and a summary or footer section. The redaction covers the vast majority of the data points and text within the table.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **10.5.3. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



The table contains redacted data, likely patient information or clinical trial results. The structure is obscured by black bars.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

### 10.5.3.2. Przerwanie badania z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 10.5.3.3. Przerwanie badania z powodu zaburzeń układu nerwowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **10.5.3.4. Przerwania badania z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej**

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

### 10.5.3.5. Przerwania badania z powodu zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

**10.5.3.6. Przerwania badania z powodu zaburzeń ucha i błędnika**

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

**10.5.4. Przerwania leczenia**

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

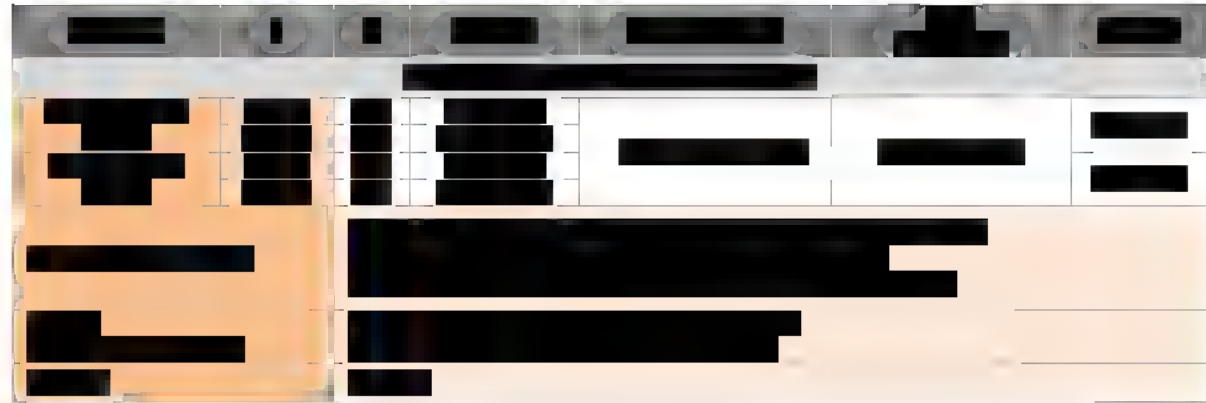
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



The table contains multiple rows and columns of redacted data. The redaction is represented by black boxes covering the text within the table structure.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 10.5.5. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)

[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 10.5.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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





### 10.5.7. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 10.5.8. Zaburzenia układu nerwowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted table header]

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

[Redacted text block]

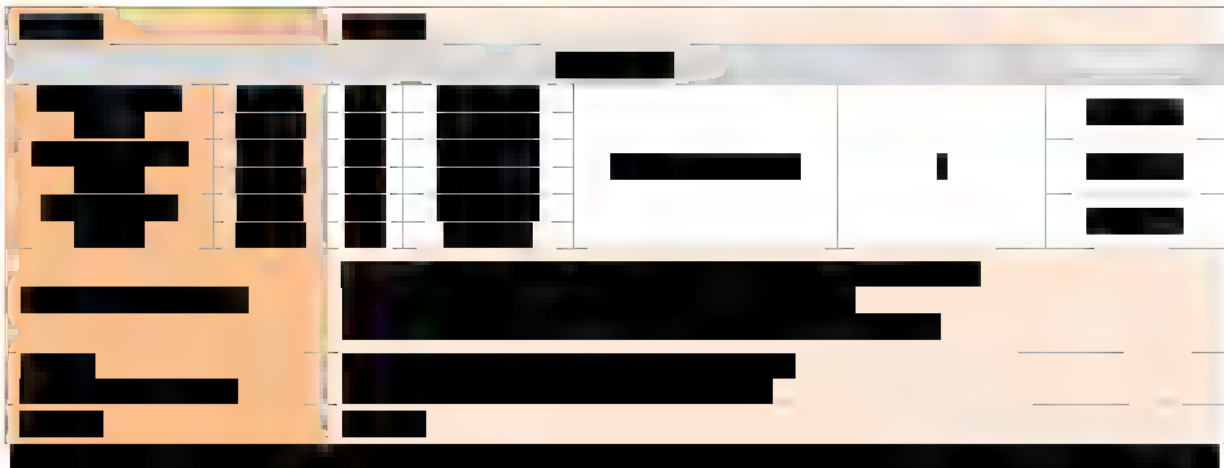
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted text block]

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

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 10.5.9. Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 10.5.10. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



### 10.5.11. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej

Jedynie w badaniu *Afilalo 2010* odnotowano u  $\geq 5\%$  pacjentów w analizowanym okresie obserwacji (15 tyg.) zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (ogółem, ból pleców, bóle stawów). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 96.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (ogółem, ból pleców, bóle stawów); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej ogółem</b>						
<i>Afilalo 2010 (II A)</i>	TAP <sub>ER</sub>	344	36 (10,5)	0,99 (0,59; 1,67)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	36 (10,5)			
<b>Bóle pleców</b>						
<i>Afilalo 2010 (II A)</i>	TAP <sub>ER</sub>	344	7 (2,0)	1,4 (0,38; 5,65)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	5 (1,5)			
<b>Bóle stawów</b>						
<i>Afilalo 2010 (II A)</i>	TAP <sub>ER</sub>	344	10 (2,9)	1,68 (0,54; 5,68)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	6 (1,8)			

# Wyniki przedstawiono dla populacji safety set, będącej pierwszorzędnym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ogółem, bóle pleców oraz bóle stawów były zbliżone w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Obliczone ilorazy szans dla wszystkich omawianych powyżej punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o braku



istotnych różnic pomiędzy TAP<sub>ER</sub> a OXY<sub>CR</sub>.

### 10.5.12. Zaburzenia psychiczne

Jedynie w eksperymencie *Buynak 2010* odnotowano u  $\geq 5\%$  pacjentów w 15-tygodniowym okresie obserwacji zaburzenia psychiczne (ogółem, bezsenność).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 97.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń psychicznych (ogółem, bezsenność); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Buynak 2010*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia psychiczne ogółem</b>						
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	47 (14,8)	0,79 (0,51; 1,23)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	59 (18,0)			
<b>Bezsenność</b>						
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	13 (4,1)	0,52 (0,24; 1,07)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	25 (7,6)			

# Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa.


Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że wszystkie obliczone powyżej ilorazy szans są nieistotne statystycznie i wynoszą odpowiednio:

- OR = 0,79 (95% CI: 0,51; 1,23) dla zaburzeń psychicznych ogółem;
- OR = 0,52 (95% CI: 0,24; 1,07) dla bezsenności.

A zatem, dla 15-tygodniowego okresu leczenia nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupą tapentadolu ER a grupą oksykodonu CR w ocenie zaburzeń psychicznych ogółem oraz bezsenności.

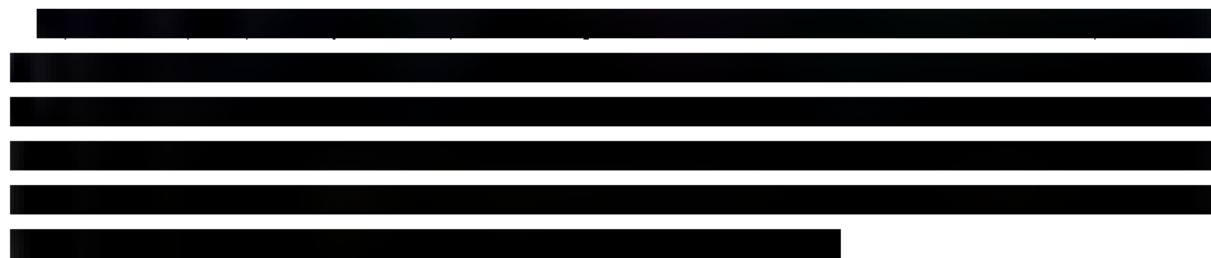
### 10.5.13. Zaburzenia ucha i błędnika

[Redacted text]



#### 10.5.14. Ocena ciężkości zaparć według PAC-SYM

We włączonych próbach klinicznych (Afilalo 2010, Buynak 2010, [redacted]) analizowano również ocenę ciężkości zaparć według kwestionariusza PAC-SYM (ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*). Kwestionariusz PAC-SYM bardzo dobrze ilustruje odczucia subiektywne związane z występowaniem zaparć w populacji pacjentów z przewlekłym bólem stosującym opioidowe leczenie przeciwbólowe. Kwestionariusz PAC-SYM składa się z 12 pytań, podzielonych na 3 domeny: objawy brzuszne (ang. *abdominal*), odbytnicze (ang. *rectal*) oraz związane ze stolcem (ang. *stool*). Ocenę ciężkości występujących zaparć pacjent określał co dwa tygodnie w okresie wyjściowym oraz na jego końcu za pomocą 5-punktowej skali Likerta, gdzie wskazywał jak ciężkie były jego objawy (0 = brak objawu, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie, 4 = bardzo ciężkie).





The table is a clinical trial data sheet with a header row and several data rows. The data is almost entirely redacted with black boxes. The table structure includes a header row, followed by four main data rows. Each data row is divided into two main sections: a left section with multiple columns (some highlighted in orange) and a right section with fewer columns. The redaction covers patient identifiers, demographic data, clinical outcomes, and other trial-specific information.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **10.5.15. Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS)**

W trzech badaniach (*Afilalo 2010, Buynak 2010, [REDACTED]*) analizowano kliniczną ocenę objawów odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza COWS (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz był wypełniany przez badaczy w okresie *follow-up* u wszystkich pacjentów, którzy przerwali leczenie i nie będą uczestniczyć w niezaślepionych fazach *extension*

badzeń. Składa się z 11 pytań ocenianych w 4- lub 5-punktowej skali Likerta (w zależności od pytania). Maksymalnie można uzyskać 48 punktów. Nasilenie objawów odstawienia opioidów zostało określone w następujący sposób: <5 pkt. - brak objawów; 5-12 pkt. - łagodne objawy; 13-24 pkt. - umiarkowane objawy, 25-36 pkt. - umiarkowanie ciężkie objawy, >36 pkt. - ciężkie objawy.

Wyniki w zakresie analizowanego punktu końcowego zostały przedstawione jako liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono brak, łagodne lub umiarkowane objawy odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia. Istotnym jest fakt, iż w żadnym z analizowanych badań w ocenianej populacji pacjentów nie odnotowano zarówno umiarkowanie ciężkich, jak również ciężkich objawów odstawienia opioidów.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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





[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **10.5.16. Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (SOWS)**

W badaniu *Afilalo 2010* analizowano także subiektywną ocenę objawów, odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza SOWS (ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz wypełniany był samodzielnie tylko przez anglojęzycznych pacjentów. Z uwagi na brak wystarczających danych (wyniki w publikacji dotyczą jedynie porównania TAP<sub>ER</sub> vs PL), autorzy raportu nie mogli wyciągnąć jakichkolwiek wniosków.

#### **10.5.17. Parametry laboratoryjne i życiowe**

[REDACTED]



## 11. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: TAP<sub>ER</sub> VS OXY<sub>CR</sub> U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM BÓLEM NIENOWOTWOROWYM - LBP LUB OA (52 TYG.)

### 11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno, randomizowane badanie kliniczne *Wild 2010* spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu, w którym porównywano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>) u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym tj. bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów (OA, ang. *osteoarthritis pain*) lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (LBP, ang. *low back pain*).

Celem badania była porównawcza ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> w 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Wild z 2010* roku [7]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące protokołu badania i wyników w bazie rejestrze *ClinicalTrials.gov* (NCT00361504) [8]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Wild 2010* [7], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

W badaniu bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu podawanym doustnie dwa razy na dobę w dawce 100-250 mg z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu podawanym doustnie dwa razy na dobę w dawce 20-50 mg.

Próba kliniczna *Wild 2010* jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem typu *open-label*, w którym ze względu na cel, jakim była w pierwszym rzędzie ocena bezpieczeństwa, nie sformułowano hipotezy badawczej.

Badanie obejmowało 5 faz: 14-dniowa faza skryningu (do 14 dni od momentu podpisania zgody na udział w badaniu), faza *wash-out* (3 do 7 dni przed procedurą randomizacji); 1-tygodniowa faza miareczkowania, 51-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance period*) oraz okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

**Tabela 101.**  
**Charakterystyka badania włączonego do analizy (Wild 2010)**

Badanie		Wild 2010 (II A)
<b>Ocena w skali Jadad</b>		3/5*
<b>Liczba ośrodków</b>		Wieloośrodkowe: 53 ośrodki rozmieszczone w Ameryce Północnej oraz 36 ośrodki rozmieszczone w Europie
<b>Metodyka</b>	<b>Rodzaj badania</b>	Badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)
	<b>Opis randomizacji</b>	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 4:1 do dwóch grup interwencyjnych: TAP <sub>ER</sub> VS OXY <sub>CR</sub> . Zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka (Europa vs Ameryka Północna). W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> ), zapewniający utajenie randomizacji.
	<b>Zaślepienie</b>	W badaniu nie prowadzono zaślepienia. Ośrodek rejestrujący informował badacza, do której grupy został wylosowany dany pacjent.
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Ze względu na fakt, że badanie zaprojektowano zasadniczo jako badanie bezpieczeństwa, żadnej ze zmiennych nie określano jako pierwszorzędowy punkt końcowy ani nie sformułowano formalnej hipotezy badawczej. Minimalną liczebność próby określono wyłącznie na podstawie innych badań II i III fazy w zakresie oceny częstości rezygnacji i niepowodzenia w okresie skryningu. Jest to postępowanie standardowe oraz nieodbiegające od metodyki badań klinicznych. Z uwagi na powyższe wydaje się, że właściwe jest rozpatrywanie wyników opisywanego badania jako badania typu <i>superiority trial</i> , w przypadku różnic istotnych statystycznie.
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>		<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS: średnia zmiana po 52 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.</li> <li>▪ Ogólna ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC;</li> <li>▪ Poprawa leczenia według pacjenta (PGA) lub badacza (IGA);</li> <li>▪ Zastosowanie leków dodatkowych lub terapii ratunkowej.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia);</li> <li>▪ Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs, żołądkowo-jelitowych);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>○ Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>○ Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;</li> </ul> </li> <li>▪ Ocena ciężkości zaparcí według PAC-SYM (ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i>);</li> <li>▪ Zespół abstynencyjny (ang. <i>withdrawal syndrome</i>);</li> <li>▪ Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i>);</li> <li>▪ Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i>);</li> <li>▪ Nabyta tolerancja (ang. <i>acquired tolerance</i>);</li> <li>▪ Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.</li> </ul>
<b>Informacje o utracie pacjentów z badania</b>		Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
<b>Populacja ITT</b>		Nie zachowano. Analizy przeprowadzono w następujących populacjach: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>), obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania – w analizie skuteczności;</li> </ul>

Badanie	Wild 2010 (II A)
Utrata pacjentów z badania/leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>SAF (ang. <i>Safety Set</i>) - pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, analizowani zgodnie z tym, jaki lek rzeczywiście przyjmowali – w analizie bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Randomizacji poddano 1 121 pacjentów. Leczenie przerwano w przypadku 481 pacjentów (53,8%) z grupy TAP<sub>ER</sub> i 145 z grupy OXY<sub>CR</sub> (65%). Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa TAP<sub>ER</sub>:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane: 203 (22,7%),</li> <li>decyzja pacjenta: 94 (10,5%),</li> <li>brak skuteczności leczenia: 72 (8,1%),</li> <li>non-compliance: 42 (4,7%),</li> <li>utrata z okresu <i>follow-up</i>: 40 (4,5%),</li> <li>rezolucja bólu: 2 (0,2%),</li> <li>inne: 28 (3,1%).</li> </ul> </li> <li>Grupa OXY<sub>CR</sub>:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane: 82 (36,8%),</li> <li>decyzja pacjenta: 31 (13,9%),</li> <li>brak skuteczności leczenia: 15 (6,7%),</li> <li>non-compliance: 7 (3,1%),</li> <li>utrata z okresu <i>follow-up</i>: 7 (3,1%),</li> <li>rezolucja bólu: 0 (0%),</li> <li>inne: 3 (1,3%).</li> </ul> </li> </ul>
Źródła finansowania	Johnson & Johnson Pharmaceutical Services, L.L.C and Global Development, Grünenthal GmbH, Aachen, Germany
Publikacje/inne źródła danych	Wild 2010 [7], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [8]
Identyfikator badania	NCT00361504

\* obniżenie punktacji wyniku z braku zaślepienia;

Przeływ pacjentów oraz definicje poszczególnych zbiorów danych do analizy statystycznej w badaniu *Wild 2010*, od momentu randomizacji, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 102**  
Przeływ pacjentów w badaniu *Wild 2010*

Badanie	Populacja/zbiory danych do analizy statystycznej	Skryning: N = 1 123 → Randomizacja: N = 1 121	
		TAP <sub>ER</sub> , n(%)	OXY <sub>CR</sub> , n(%)
Wild 2010 (II A)	Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i> )	1 121 (100%)	
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) – FAS	876	219
	Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) –safety set (SAF)	894	223
	Pacjenci, którzy brali udział w badaniu do ukończenia leczenia (ang. <i>completed treatment</i> )	413 (46,2)	78 (35,0)
	Pacjenci, którzy przerwali leczenie (badanie) przed jego ukończeniem (ang. <i>discontinued</i> )	481 (53,8)	145 (65,0)

## 11.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Wild 2010* przedstawiono poniżej.



**Tabela 103.**  
**Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania Wild 2010**

Wild 2010 (II A)	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>▪ Mężczyźni oraz kobiety niebędące w ciąży oraz niekarmiące piersią;</li> <li>▪ Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem przewlekłego bólu spowodowanego chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub biodrowego lub bólu dolnego odcinka kręgosłupa (ból niezwiązany z chorobą nowotworową) o nasileniu od umiarkowanego do dużego oraz trwającego <math>\geq 3</math> miesiące przed okresem skryningu;</li> <li>▪ Pacjenci niezadowoleni z aktualnej terapii przeciwbólowej;</li> <li>▪ Ocena natężenia bólu w okresie wyjściowym (tj. po 3 do 7-dniowym okresie <i>wash-out</i> z leków przeciwbólowych) wynosząca co najmniej 4 punkty w 11- punktowej skali numerycznej NRS.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z wywiadem zespołu drgawkowego lub epilepsji;</li> <li>▪ Pacjenci z: łagodnym lub umiarkowanym, urazowym uszkodzeniem mózgu; udarem; przemijającym atakiem niedokrwinnym lub nowotworem mózgu w ciągu ostatniego roku;</li> <li>▪ Poważne, urazowe uszkodzenie mózgu w ciągu ostatnich 15 lat;</li> <li>▪ Resztkowe (szczątkowe) następstwa (powikłania) sugerujące przemijające zmiany w świadomości;</li> <li>▪ Pacjenci z wywiadem nowotworu w trakcie ubiegłych 2 lat, z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego skóry;</li> <li>▪ Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków;</li> <li>▪ Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C w historii lub aktualnie trwającym zapaleniem wątroby typu B lub C w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem;</li> <li>▪ Pacjenci z zespołem nabytego braku odporności (HIV);</li> <li>▪ Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia lub wywiadem reakcji/nadwrażliwości/alergii na leczenie oksykodonem lub paracetamolem;</li> <li>▪ Wcześniejsze uczestnictwo w aktualnym badaniu lub innych badaniach klinicznych dotyczących tapentadolu;</li> <li>▪ Pacjenci, którzy wymagają przeprowadzenia poważnej operacji lub pacjenci, którzy w ostatnich 3 miesiącach przed okresem skryningu mieli operację kręgosłupa lub stawu biodrowego/kolanowego;</li> <li>▪ Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ciężką niewydolnością nerek, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub jakąkolwiek chorobę, która w istotny sposób mogłyby wpływać na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych leków;</li> <li>▪ Obecność silnego bólu z innego powodu niż LBP lub OA.</li> </ul>

Randomizacją w badaniu *Wild 2010* objęto 1 121 pacjentów spełniających powyższe kryteria. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała populację pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N=1 117 pts.): 894 pts. z grupy TAP<sub>ER</sub> oraz 223 pts. z grupy OXY<sub>CR</sub>

**Tabela 104.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Wild 2010)**

Parametr		Wild 2010 (II A)	
		TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>
Liczebność populacji, N		894	223
Wiek w latach, średnia (SD)		56,8 (12,51)	58,1 (11,83)
Kategorie wiekowe, n (%)	< 65 lat	649 (72,6)	156 (70,0)
	≥ 65 lat	245 (27,4)	67 (30,0)
Płeć męska, n (%)		379 (42,4)	98 (43,9)
Płeć żeńska, n (%)		515 (57,6)	125 (56,1)
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	792 (88,6)	203 (91,0)
	Czarna	60 (6,7)	13 (5,8)
	Hiszpańska	26 (2,9)	4 (1,8)
	Inna	16 (1,8)	3 (1,3)
Średnie BMI <sup>^</sup> (kg/m <sup>2</sup> ), (SD)		31,7 (7,88)	31,8 (6,81)
Wyjściowy poziom natężenia bólu w skali numerycznej NRS, średnia (SD)		7,6 (1,54)	7,6 (1,62)
Stopień natężenia bólu w skali numerycznej NRS, n (%)	Umiarkowany*	89 (10,0)	29 (13,0)
	Duży**	805 (90,0)	194 (87,0)
Wcześniejsze leczenie opioidami <sup>^^</sup> , n(%)	Tak	473 (52,9)	112 (50,2)
	Nie	421 (47,1)	111 (49,8)

<sup>^</sup>Tapentadol ER, N = 890 pts; oksykodon CR, N = 221

\* Ból o nasileniu umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badania jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS (11-punktowa skala numeryczna) od 4 pkt. do <6 pkt.;

\*\* Ból o dużym umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badania jako uzyskanie NRS ≥6 punktów;

<sup>^^</sup>Wcześniejsze leczenie opioidami zostało zdefiniowane jako leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi w okresie 3 miesięcy przed skryningiem.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *Wild 2010* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 1 121 pacjentów (powyżej 18 r.ż.) z przewlekłym bólem nienowotworowym, o nasileniu od umiarkowanego do dużego, spowodowanym chorobą zwyrodnieniową (OA, ang. *osteoarthritis pain*) stawu kolanowego lub biodrowego lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (LBP, ang. *low back pain*).

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Wild 2010* można stwierdzić, że populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. Istotnym jest fakt, że w analizowanej próbie klinicznej zdecydowana większość pacjentów (prawie 90%) ma ból przewlekły o dużym nasileniu.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na zgodność populacji uwzględnionej w badaniu z populacją docelową objętą wnioskiem refundacyjnym (tj. zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Palexia retard®). Pomimo, że stopień natężenia bólu określony w kryteriach włączenia do badania zakładał, że do analizowanej próby klinicznej włączano pacjentów z NRS >4 pkt., rzeczywista populacja chorych uwzględniona w badaniu *Wild 2010* (na podstawie charakterystyki wyjściowej) uzyskała średni wyjściowy poziom natężenia bólu w skali NRS 7,6 punktu. Powszechnie wiadome jest, że skala numeryczna NRS 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. Kwestią najbardziej

istotną z punktu polskiej perspektywy jest fakt, że zgodnie z polskimi wytycznymi oraz na podstawie ankietowanych ekspertów medycznych już NRS powyżej 5-6 punktów klasyfikuje ból jako ból o dużym nasileniu, co ma miejsce w włączonej próbie klinicznej.

A zatem, populacja docelowa uwzględniona w próbie klinicznej *Wild 2010* jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Palexia retard®, czyli: leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

### 11.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) zastosowanych w badaniu *Wild 2010*.

**Tabela 105.**  
**Charakterystyka interwencji (*Wild 2010*)**

Badanie	I	Dawkowanie <sup>^</sup>	Sposób podania leku	Okres leczenia
<b>Wild 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP <sub>ER</sub> ): 100-250 mg podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	52 tyg.
	<b>OXY<sub>CR</sub></b>	Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY <sub>CR</sub> ): 20-50 mg podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	

<sup>^</sup>Zastosowane dawki TAP<sub>ER</sub> oraz OXY<sub>CR</sub> są względem siebie ekwianalgetyczne tj. przelicznik tapentadolu na oksykodon wynosi 5:1 (szczegółowe informacje przedstawiono w APD, w rozdziale 5.4)

Badanie obejmowało 5 faz: 14-dniowa faza skryningu (do 14 dni od momentu podpisania zgody na udział w badaniu), faza *wash-out* (3 do 7 dni przed procedurą randomizacji); 1-tygodniowa faza miareczkowania, 51-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance period*) oraz okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Mediana czasu trwania leczenia określona dla populacji *safety set* była ponad 4-krotnie dłuższa w grupie pacjentów leczonych tapentadolem ER (268 dni) niż w grupie pacjentów leczonych oksykodonom CR (59 dni). 54,5% pacjentów z grupy tapentadolu ER (487/894) oraz 41,1% (92/224) z grupy oksykodonu CR przyjmowało leki przez co najmniej 6 miesięcy, natomiast 25,4% pacjentów z grupy TAP<sub>ER</sub> (227/894) oraz 19,6% (44/224) z grupy OXY<sub>CR</sub> przyjmowało leki przez co najmniej 1 rok. Średnia całkowita dzienna dawka (TDD) określona dla populacji *safety set* wyniosła 326,7 (±120,23) mg w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 51,5 (±26,89) mg w grupie OXY<sub>CR</sub>. Natomiast w grupie pacjentów, którzy ukończyli 52-tyg. badanie, średnia całkowita dzienna dawka wyniosła 380,5 (±102,43) mg w grupie ocenianej interwencji oraz 71,0 (±22,89) mg w grupie kontrolnej.

Okres miareczkowania (1-tygodniowy okres dostosowywania dawki): przez pierwsze 3 dni okresu miareczkowania (titracji) pacjenci otrzymywali dwa razy na dobę: tapentadol ER w dawce 50 mg lub oksykodonu CR w dawce 10 mg; przez kolejne 4 dni titracji, pacjenci mogli zwiększyć dawkę tapentadolu ER do 100 mg lub dawkę oksykodonu CR do 20 mg (leki przyjmowane dwa razy na dobę) – są to minimalne dawki leków, żeby pacjent mógł pozostać w badaniu.

W czasie 51-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego (*maintenance period*), dawkowanie porównywanych opioidów było dostosowywane indywidualnie, lecz pod ścisłym nadzorem lekarza,

do takiego poziomu, żeby zapewnić pacjentom właściwy efekt analgetyczny, przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Maksymalna terapeutyczna dawka ocenianych opioidów dopuszczona w badaniu została określona na poziomie:

- TAP<sub>ER</sub>: 250 mg podawanego dwa razy na dobę;
- OXY<sub>CR</sub>: 50 mg podawanego dwa razy na dobę.

Pacjenci mogli zwiększać dawki opioidowych leków przeciwbólowych w odstępach co najmniej 3-dniowych, poprzez wielokrotność dawki 50 mg dwa razy dziennie w przypadku TAP<sub>ER</sub> oraz 10 mg dwa razy dziennie w przypadku OXY<sub>CR</sub>. W czasie trwania badania każdy pacjent w razie potrzeby (bezpieczeństwo, działania niepożądane) mógł również zmniejszyć zastosowaną dawkę tapentadolu (dawka nie mogła być niższa niż 50 mg, dwa razy na dobę) czy oksykodonu (dawka nie mogła być niższa niż 10 mg, dwa razy na dobę), bez ograniczeń w zakresie interwałów czasowych.

Stosowanie leków przeciwbólowych innych niż ocenianych w badaniu (tj. TAP<sub>ER</sub>, OXY<sub>CR</sub>) lub stosowanie analizowanych opioidów w dawkach innych niż wyżej określone było zabronione. W czasie trwania badania dozwolone było stosowanie: 1) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (okazjonalnie), w przypadku wystąpienia gorączki lub bólu innego niż ból przewlekły (tj. ból zęba, ból głowy); 2) kwasu acetylosalicylowego (w dawce  $\leq 325$  mg/dobę; doustnie) jako profilaktyka kardiologiczna; 3) paracetamolu (w dawce  $\leq 1\ 000$  mg/dobę) stosowanego maksymalnie przez 7 kolejnych dni oraz nie więcej niż 14 z 30 dni.

Zastosowanie neuroleptyków oraz inhibitorów monoaminoooksydazy podczas 14-dniowej fazy skryningu oraz w czasie trwania badania było zabronione. Stosowanie trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych było również zakazane, zarówno w czasie 14-dniowej fazy skryningu, jak również w czasie trwania badania, chyba że pacjenci otrzymywali stałe dawki wyłącznie w celu leczenia bólu. W okresie od 4 tygodni do 6 miesięcy przed skryningiem (zróznicowanie czasowe uzależnione od drogi podania leku) zabronione było przyjmowanie kortykosteroidów (za wyjątkiem kortykosterydów podawanych donosowo lub przez inhalator).

Jeżeli pacjenci w okresie co najmniej 30 dni przed skryningiem stosowali stałe dawki takich leków jak: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, benzodiazepiny, leki stosowane w chorobie Parkinsona, leki przeciwdrgawkowe, stabilizatory nastroju (leki lekko uspakajające oraz nasenne), protokół badania dopuszczał ich przyjmowanie w czasie jego trwania.

#### 11.4. Skuteczność kliniczna

W omawianym badaniu *Wild 2010* zidentyfikowano predefiniowane punkty końcowe skuteczności klinicznej wyodrębnione w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania. A zatem, w ocenie skuteczności analiza ITT nie została zachowana. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy eksperymentu posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Szczegółowe definicje i sposoby pomiaru punktów końcowych, ocenione w badaniu *Wild 2010*

zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 106.**  
**Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Wild 2010)**

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<b>Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS</b>	Ocena natężenia bólu została przeprowadzona za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i> ). Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w liczbie punktów w skali NRS po 52 tyg. leczenia.	MD (95% CI)
<b>Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC)</b>	Ogólna ocenę korzyści z leczenia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza PGIC (ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i> = skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta). Kwestionariusz PGIC jest narzędziem wypełnianym przez pacjenta. Stopień ogólnej kondycji pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. <i>very much improved</i> ); 2 – znaczna poprawa (ang. <i>much improved</i> ); 3 – minimalna poprawa (ang. <i>minimally improved</i> ); 4- brak zmian (ang. <i>not change</i> ); 5 – minimalne pogorszenie (ang. <i>minimally worse</i> ); 6 – znaczne pogorszenie (ang. <i>much worse</i> ); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. <i>very much worse</i> ). Subiektywna ocena pacjenta w zakresie korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali: 1) znaczną poprawę; 2) bardzo dużą lub znaczną poprawę. Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (52 tyg.).	OR (95% CI)
<b>Poprawa leczenia według pacjenta (PGA) lub badacza (IGA)</b>	Poprawa leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. <i>Patient Global Assessments</i> , PGA) lub badacza (ang. <i>Investigator Global Assessments</i> , IGA) była określana na każdej wizycie badania (16 wizyt), na 4-punktowej skali, gdzie 0 wskazuje na słabą poprawę (ang. <i>„poor”</i> ), a 4 na znakomitą poprawę (ang. <i>„excellent”</i> ). Wyniki zostały przedstawione, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali poprawę leczenia definiowaną jako uzyskanie znakomitej, bardzo dobrej lub dobrej poprawy w całkowitym okresie leczenia (52 tyg.).	OR (95% CI)
<b>Zastosowanie leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowej)</b>	W badaniu analizowano liczby i odsetki pacjentów, którzy w czasie 52-tygodniowego okresu leczenia stosowali leki dodatkowe, tj. leki inne niż analgetyki (ogółem), analgetyki nieopiodowe (ogółem, kwas acetylosalicylowy, paracetamol <sup>†</sup> ), inne analgetyki lub koanalgetyki (amitryptylina /amitryptylina HCl, gabapentyna).	OR (95% CI)

† - sposób przedstawienia wyników w analizie klinicznej; <sup>†</sup>Paracetamol był lekiem ratunkowym (leczenie doraźne).

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

#### 11.4.1. Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS

Drugorzędowym punktem końcowym analizowanym w publikacji *Wild 2010* była ocena natężenia bólu za pomocą skali numerycznej NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) po 52 tygodniach leczenia.

Wyniki oceny skuteczności omawianego punktu końcowego, wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych po 52 tygodniach leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy badania posłużyli się metodą ekstrapolacji

ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*).

**Tabela 107.**

**Ocena nasilenia/zmniejszenia bólu za pomocą skali NRS po 52 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)**

Badanie	I	N	Średnie wartości wyjściowe [pkt.] (SE)	Średnie wartości po 52 tyg. [pkt.] (SE)	Średnia zmiana [pkt.] (SD) *	Różnica średnich zmian [pkt.] (95% CI)
Wild 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	821	7,6 (0,05)	4,4 (0,09)	-3,22 (2,664)	-0,08 (-0,5; 0,34)
	OXY <sub>CR</sub>	178	7,6 (0,11)	4,5 (0,17)	-3,14 (2,409)	
	GRADE	średnia#				

\*Dane zaczerpnięte z rekordu do badania Wild 2010 dostępnego na stronie [www.Clinical.Trials.gov](http://www.Clinical.Trials.gov) [8]

#Analiza ITT niezachowana.

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że po zastosowanym okresie leczenia w obu grupach terapeutycznych odnotowano porównywalne zmniejszenie natężenia bólu (tj. zmniejszenie liczby punktów) w skali numerycznej NRS względem wartości wyjściowych (średnio o ponad 3 pkt.).

Obliczona dla omawianego punktu końcowego różnica średnich zmian wynosi -0,08 (95% CI: -0,5; 0,34) i jest statystycznie nieistotna (przedział ufności obejmuje 0).

#### 11.4.2. Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC)

W próbie klinicznej (Wild 2010) analizowano ogólną ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (ang. *Patients' Global Impression of Change* = skala *Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta*). Kwestionariusz PGIC jest narzędziem określającym przez pacjenta zmiany w zakresie ogólnej oceny korzyści z zastosowanego leczenia.

Stopień ogólnej kondycji pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. *very much improved*); 2 – znaczna poprawa (ang. *much improved*); 3 – minimalna poprawa (ang. *minimally improved*); 4 – brak zmian (ang. *not change*); 5 – minimalne pogorszenie (ang. *minimally worse*); 6 – znaczne pogorszenie (ang. *much worse*); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. *very much worse*).

Subiektywna ocena pacjenta w zakresie korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali: 1) znaczną poprawę; 2) bardzo dużą lub znaczną poprawę. Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (52 tyg.).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 108.**  
**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy według skali PGIC po 52. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)**

Badanie	PGIC	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Wild 2010 (II A)	Znaczna poprawa	TAP <sub>ER</sub>	819	292 (35,7)	1,14 (0,8; 1,64)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	177	58 (32,8)			
	Bardzo duża lub znaczna poprawa	TAP <sub>ER</sub>	819	394 (48,1)	1,32 (0,94; 1,86)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	177	73 (41,2)			
	<b>GRADE</b>				średnia#		

#Analiza ITT niezachowana.

Odsetki pacjentów, które po rocznym okresie leczenia tapentadolem lub oksykodonem (oba leki o przedłużonym uwalnianiu) uzyskały bardzo dużą lub znaczną poprawę w ocenie ogólnych korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC są wysokie i wynoszą w obu grupach prawie 50%.

Obliczone ilorazy szans w zakresie subiektywnej oceny przeprowadzonej przez pacjentów w oparciu o kwestionariusz PGIC są jednak nieistotne statystycznie. A zatem pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie w zakresie znacznej poprawy oraz bardzo dużej lub znacznej poprawy z zastosowanego leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC zarówno po 52 tygodniach zastosowanego leczenia TAP<sub>ER</sub> lub OXY<sub>CR</sub>.

Powyższe wyniki świadczą o skuteczności obu porównywanych terapii w leczeniu przewlekłego bólu o nasileniu od umiarkowanego do dużego.

#### 11.4.1. Poprawa leczenia według pacjenta (PGA) lub badacza (IGA)

W próbie klinicznej (Wild 2010) analizowano poprawę leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. *Patient Global Assessments*, PGA) lub badacza (ang. *Investigator Global Assessments*, IGA).

Poprawę leczenia pacjent lub badacz określał na każdej wizycie badania (16 wizyt), na 5-punktowej skali, gdzie 0 wskazuje na słabą poprawę (ang. „poor”), a 4 na znakomitą (doskonałą) poprawę (ang. „excellent”).

Wyniki zostały przedstawione, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali poprawę leczenia definiowaną jako uzyskanie znakomitej (doskonałej), bardzo dobrej lub dobrej poprawy w całkowitym okresie leczenia (52 tyg.). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 109.**

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy według skali PGA i IGA po 52. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)

Badanie	Poprawa leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	
Wild 2010 (II A)	PGA	TAP <sub>ER</sub>	820	616 (75,1)	1,16 (0,78; 1,69)	-	-	
		OXY <sub>CR</sub>	177	128 (72,3)				
	IGA	TAP <sub>ER</sub>	821	635 (77,3)	1,31 (0,88; 1,91)	-	-	
		OXY <sub>CR</sub>	177	128 (72,3)				
		GRADE	średnia#					

#Analiza ITT niezachowana.

Odsetki pacjentów, które po rocznym okresie leczenia tapentadolem lub oksykodonem (oba leki o przedłużonym uwalnianiu) uzyskały poprawę leczenia, zarówno w opinii pacjentów jak i w opinii badaczy były bardzo wysokie i wyniosły w obu grupach ponad 70%. Powyższe wyniki świadczą o wysokiej skuteczności porównywanych terapii w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu.

Obliczone ilorazy szans w zakresie subiektywnej oceny przeprowadzonej przez pacjentów w oparciu o kwestionariusz PGA, jak również obiektywnej oceny przeprowadzonej przez badaczy w oparciu o kwestionariusz IGA nie wykazują znamienności statystycznej.

#### 11.4.2. Zastosowanie leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowej)

W próbie klinicznej Wild 2010 analizowano częstość zastosowania przez pacjentów leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowej paracetamolem). Wyniki przedstawiono dla 52-tygodniowego okresu leczenia. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 110.**

Liczby, odsetki oraz iloraz szans zastosowania leków dodatkowych/terapii ratunkowej po 52 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)

Badanie	Leki dodatkowe	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Wild 2010 (II A)	<b>Inne niż analgetyki</b>						
	Ogółem	TAP <sub>ER</sub>	894	799*(89,4)	1,11 (0,67; 1,78)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	223	197*(88,3)			
	<b>Analgetyki nieopiodowe</b>						
	Ogółem	TAP <sub>ER</sub>	894	178 (19,9)	1,21 (0,81; 1,83)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	223	38 (17,0)			
	Kwas acetylosalicylowy	TAP <sub>ER</sub>	894	87 (9,7)	0,85 (0,53; 1,43)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	223	25 (11,2)			
	Paracetamol <sup>^</sup>	TAP <sub>ER</sub>	894	54 (6,0)	1,53 (0,73; 3,58)	-	-
		OXY <sub>CR</sub>	223	9 (4,0)			
	<b>Inne analgetyki lub koanalgetyki</b>						
		Amitryptylina	TAP <sub>ER</sub>	894	20 (2,2)	0,71	-



Badanie	Leki dodatkowe	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
	/amitryptylina HCl	OXY <sub>CR</sub>	223	7 (3,1)	(0,28; 2,0)		
	Gabapentyna	TAP <sub>ER</sub>	894	20 (2,2)	0,71		
		OXY <sub>CR</sub>	223	7 (3,1)	(0,28; 2,0)	-	-
	GRADE	średnia#					

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Paracetamol był lekiem ratunkowym (leczenie doraźne);  
#Analiza ITT niezachowana.

Dane powyżej wskazują, że odsetki pacjentów przyjmujących leczenie dodatkowe lekami innymi niż analgetyki były wysokie, wynoszące odpowiednio 89,4% w grupie tapentadolu oraz 88,3% w grupie oksykodonu. Do najczęściej stosowanych leków (występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej), autorzy badania zaliczyli: alprazolam, atenolol, atorwastatyna wapnia, bisacodyl, wapno, dokuzan sodowy, ezomeprazol magnezu, olej rybny, hydrochlorotiazyd, lewotyrosyna sodowa, lizynopryl, metformina, multiwitaminy, omeprazol, senna *alexandrina* oraz simwastatyna.

Częstość zastosowania przez pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym analgetyków nieopiodowych (w tym paracetamolu stosowanego jako leku ratunkowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych w leczeniu bólu innego niż ból przewlekły będący przedmiotem oceny oraz kwasu acetylosalicylowego celem profilaktyki kardiologicznej) była zbliżona w obu porównywanych grupach i nie przekroczyła 20%.

Istotnym jest fakt, że odsetki pacjentów, które w czasie 52-tyg. okresu leczenia zastosowały paracetamol jako lek ratunkowy były niskie i wyniosły 6% w grupie ocenianej interwencji vs 4% w grupie kontrolnej.

Wszystkie obliczone ilorazy szans dotyczące zastosowania leków dodatkowych (tj. innych niż analgetyki, analgetyki nieopiodowe oraz inne analgetyki lub koanalgetyki) lub leku ratunkowego w postaci paracetamolu, nie wykazują znamienności statystycznej. A zatem, dla analizowanego rocznego okresu leczenia, pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie omawianego punktu końcowego.

## 11.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Wild 2010* analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) po 52-tyg. leczenia z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgon;
- Przerwanie leczenia: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia;
- Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs: ogółem, żołądkowo-jelitowych;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej lub

kontrolnej;

- Ocena ciężkości zaparcí według PAC-SYM (ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*);
- Zespół abstynencyjny (ang. *withdrawal syndrome*);
- Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*);
- Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*);
- Nabyta tolerancja;
- Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał.

W badaniu *Wild 2010* poddano ocenie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ocenianego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*). A zatem są to zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia. Każdą progresję choroby uznawano za zdarzenie niepożądane i włączano do analizy dla zdarzeń TEAEs. Poddane ocenie zdarzenia niepożądane są sklasyfikowane według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA wersja 11.0).

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie różnice dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

#### **11.5.1. Zgony**

W badaniu *Wild 2010* w ponad rocznym okresie obserwacji w analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym nie odnotowano wystąpienia zgonów.

#### **11.5.2. Przerwanie leczenia**

W próbie klinicznej *Wild 2010* analizowano przerwanie leczenia: ogółem, z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia (ang. *lack of efficacy*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 111.**

**Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)**

Badanie	Przerwanie leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Wild 2010 (II A)	Ogółem	TAP <sub>ER</sub>	894	481 (53,8)	0,63 (0,46; 0,86)	NNT: 9 (6; 26)	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	145 (65,0)			
	Z powodu AEs	TAP <sub>ER</sub>	894	203 (22,7)	0,51 (0,37; 0,7)	NNT: 8 (5; 14)	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	82 (36,8)			
	Z powodu braku skuteczności leczenia	TAP <sub>ER</sub>	894	72 (8,1)	2,7 (1,22; 7,06)	NNH: 21 (14; 72)	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	7 (3,1)			

Dane powyżej wskazują, że częstość wystąpienia przerwania leczenia ogółem jest istotnie niższa w grupie ocenianej interwencji (53,8%) w porównaniu do grupy oksykodonu (65,0%). Obliczony ilorazy szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,63 (95% CI: 0,46; 0,86) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub>. A zatem szansa wystąpienia przerwania leczenia w badaniu w grupie ocenianej interwencji stanowi 63% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Parametr NNT równy jest 9 (95% CI: 6; 26), a zatem należy leczyć 9 pacjentów tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu zamiast oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu przez okres 52 tyg., aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia przerwania leczenia ogółem.

Również w przypadku wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść TAP<sub>ER</sub>. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 51% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Oszacowana wartość NNT [8 (95% CI: 5; 14)] wskazują na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Natomiast w przypadku przerwania leczenia z powodu braku skuteczności otrzymany iloraz szans wynosi 2,7 (95% CI: 1,22; 7,06) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Należy jednak zauważyć, że oszacowana wartość NNH wskazuje na brak istotności klinicznej otrzymanej różnicy.

Autorzy badania *Wild 2010* podkreślają, że czas do wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był statystycznie dłuższy w grupie pacjentów przyjmującej tapentadol ER niż w grupie pacjentów przyjmujących oksykodon CR ( $p < 0,001$ ).

### 11.5.3. Przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs

W próbie klinicznej *Wild 2010* analizowano częstość wystąpienia przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych: TEAEs ogółem oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych TEAEs (ang. *gastrointestinal TEAEs*). Szczegółowe dane w zakresie analizowanego punktu końcowego zestawiono poniżej.

**Tabela 112.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)**

Badanie	Powody przerwania badania	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Wild 2010 (II A)	TEAEs ogółem	TAP <sub>ER</sub>	894	198 (22,1)	0,49 (0,35; 0,68)	7 (5; 13)	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	82 (36,8)			
	Żołądkowo-jelitowe TEAEs	TAP <sub>ER</sub>	894	77 (8,6)	0,34 (0,23; 0,52)	8 (6; 14)	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	48 (21,5)			

Na podstawie powyższej tabeli, możemy stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs były istotnie mniejsze w grupie tapentadolu ER (22,1%) w porównaniu do grupy oksykodonu CR (36,8%). Częstość przerwania badania z powodu wystąpienia żołądkowo-jelitowych TEAEs (w tym nudności, wymioty lub zaparcia) była również istotnie mniejsza w grupie tapentadolu (8,6%) w porównaniu do grupy oksykodonu (21,5%).

A zatem, w badaniu *Wild 2010* wykazano, że u pacjentów leczonych przez 52 tygodnie TAP<sub>ER</sub> szansa wystąpienia przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz przerwania badania z powodu, niezwykle istotnych (z punktu widzenia pacjenta otrzymującego opioidowe leczenie przeciwbólowe) żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych była statystycznie mniejsza, niż u leczonych OXY<sub>CR</sub>. Oszacowane wartości NNT (odpowiednio 7 i 8) wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic.

Należy podkreślić, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) wykazano różnice znamienne statystycznie ( $p < 0,001$ ) na korzyść ocenianej interwencji w czasie do wystąpienia TEAEs prowadzącego do przerwania leczenia. W grupie ocenianej interwencji analizowany czas był istotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej.

Dodatkowo, autorzy badania *Wild 2010* przedstawili szczegółowe dane w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs).

**Tabela 113.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)**

TEAEs będące powodem przerwania badania	TAP <sub>ER</sub> [N = 894]	OXY <sub>CR</sub> [N = 223]	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
	n* (%)	n* (%)			
Nudności	30 (3,4)	27 (12,1)	0,25 (0,14; 0,45)*	12 (8; 21)	wysoka <sup>2</sup>
Zaparcia	14 (1,6)	16 (7,2)	0,21 (0,09; 0,46)**	18 (11; 37)	wysoka <sup>2</sup>
Zawroty głowy	27 (3,0)	15 (6,7)	0,43 (0,22; 0,89)***	27 (13; 128)	wysoka <sup>2</sup>
Wymioty	23 (2,6)	15 (6,7)	0,37 (0,18; 0,77)^	25 (13; 79)	wysoka <sup>2</sup>
Zmęczenie	16 (1,8)	10 (4,5)	0,39 (0,16; 0,97)^^	38 (16; 251)	wysoka <sup>2</sup>
Senność	30 (3,4)	9 (4,0)	0,83 (0,38; 2,01)	-	wysoka <sup>2</sup>
Świąd	5 (0,6)	6 (2,7)	0,2 (0,05; 0,81)^^^	47 (20; 187)	wysoka <sup>2</sup>

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR

\*RR (95% CI) = 0,28 (0,17; 0,46); \*\*RR (95% CI) = 0,22 (0,11; 0,44); \*\*\*RR (95% CI) = 0,45 (0,25; 0,83); ^RR (95% CI) = 0,38 (0,21; 0,72); ^^RR (95% CI) = 0,4 (0,19; 0,85); ^^ ^RR (95% CI) = 0,21 (0,07; 0,64).

W zakresie wystąpienia przerwania badania z powodu TEAEs takich jak: nudności, zaparcia, zawroty głowy, wymioty, zmęczenie oraz świąd, wszystkie obliczone ilorazy szans wskazują na istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Dodatkowo, występuje silny/bardzo silny związek pomiędzy ocenianą interwencją a ww. punktami końcowymi, o czym świadczy wartość parametru RR.

Powyższy wynik wskazuje, że 52-tygodniowa terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu istotnie obniża ryzyko wystąpienia przerwania leczenia z powodu żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych (tj. nudności, zaparcia, wymioty), jak również z powodu wystąpienia świądu i zawrotów głowy.

Jedynie obliczony iloraz szans w zakresie przerwania leczenia z powodu wystąpienia senności nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 11.5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious* TEAEs)

W badaniu *Wild 2010* analizowano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious* TEAEs).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 114.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Wild 2010*)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
<b>Wild 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	894	49 (5,5)	1,38 (0,66; 3,24)	wysoka
	<b>OXY<sub>CR</sub></b>	223	9 (4,0)		

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano, zbliżoną oraz stosunkowo niską, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (5,5% vs 4,0%). Po rocznym okresie leczenia, obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 1,38 (95% CI: 0,66; 3,24) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Autorzy badania *Wild 2010* zaznaczyli, że u jednego pacjenta z grupy otrzymującej tapentadol ER odnotowano wystąpienie ciężkiego TEAEs tj. "zespół abstynencyjny leku" w okresie 8 dni po zakończeniu badania. W grupie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, ciężkie TEAEs, które w opinii badaczy zostały uznane za mające prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem to: bóle brzucha, zaparcia, niedrożność brzucha, hipoglikemia, odwodnienie, euforia, zaburzenia widzenia oraz przedawkowanie (każdy z wymienionych ciężkich TEAEs odnotowano u 1 pacjenta). Istotnym jest fakt, że u pacjenta z grupy tapentadolu ER, u którego odnotowano wystąpienie: euforii, zaburzenia widzenia oraz przedawkowania, zidentyfikowano w wywiadzie historię nadużycia substancji opioidowych, o czym pacjent nie poinformował badaczy w momencie włączenia do badania.

### 11.5.5. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia w czasie 52-tygodniowego okresu leczenia zdarzeń niepożądanych ogółem zestawiono poniżej.

**Tabela 115.**

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Wild 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	894	766 (85,7)	0,62 (0,36; 1,02)	-	wysoka
	OXY <sub>CR</sub>	223	202 (90,6)			

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji (85,7%) w porównaniu do grupy kontrolnej (90,6%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 0,62 (95% CI: 0,36; 1,02) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

### 11.5.6. Zdarzenia niepożądane TEAEs występujące u ≥5%

Autorzy badania Wild 2010 analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u ≥5% pacjentów w grupie eksperymentalnej (TAP<sub>ER</sub>) lub kontrolnej (OXY<sub>CR</sub>) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 116.**

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs występujące u ≥5%); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)

Zdarzenia niepożądane TEAEs	TAP <sub>ER</sub>	OXY <sub>CR</sub>	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	[N = 894] n (%)	[N = 223] n (%)			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	465 (52,0)	143 (64,1)	0,61 (0,44; 0,83)*	NNT: 9 (6; 21)	wysoka
Zaparcia	202 (22,6)	86 (38,6)	0,47 (0,34; 0,64)**	NNT: 7 (5; 11)	wysoka
Nudności	162 (18,1)	74 (33,2)	0,45 (0,32; 0,63)^	NNT: 7 (5; 12)	wysoka
Wymioty	63 (7,0)	30 (13,5)	0,49 (0,3; 0,8)^^	NNT: 16 (9; 48)	wysoka
Suchość w ustach	81 (9,1)	10 (4,5)	2,12 (1,07; 4,67) <sup>§</sup>	NNH: 22 (14; 151)	wysoka <sup>2</sup>
Biegunka	71 (7,9)	12 (5,4)	1,52 (0,8; 3,13)	-	wysoka
Zaburzenia układu nerwowego	406 (45,4)	89 (39,9)	1,25 (0,92; 1,71)	-	wysoka
Zawroty głowy	132 (14,8)	43 (19,3)	0,73 (0,49; 1,09)	-	wysoka
Senność	133 (14,9)	25 (11,2)	1,38 (0,87; 2,28)	-	wysoka
Bóle głowy	119 (13,3)	17 (7,6)	1,86 (1,08; 3,38) <sup>§</sup>	NNH: 18 (11; 100)	wysoka
Zakażenia (infekcje) i zarażenia pasożytnicze	261 (29,2)	51 (22,9)	1,39 (0,98; 2,0)	-	wysoka

Zdarzenia niepożądane TEAEs	TAP <sub>ER</sub> [N = 894] n (%)	OXY <sub>CR</sub> [N = 223] n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Zapalenie zatok	33 (3,7)	13 (5,8)	0,62 (0,31; 1,31)	-	wysoka
Zapalenie nosogardzieli	49 (5,5)	6 (2,7)	2,1 (0,88; 6,07)	-	wysoka
Zaburzenia psychiczne	192 (21,5)	30 (13,5)	1,76 (1,15; 2,77) <sup>§</sup>	NNH: 13 (8; 43)	wysoka
Bezsenność	60 (6,7)	9 (4,0)	1,71 (0,83; 3,98)	-	wysoka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	184 (20,6)	43 (19,3)	1,08 (0,74; 1,61)	-	wysoka
Zmęczenie	87 (9,7)	23 (10,3)	0,94 (0,57; 1,6)	-	wysoka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	151 (16,9)	48 (21,5)	0,74 (0,51; 1,09)	-	wysoka
Świąd	48 (5,4)	23 (10,3)	0,49 (0,29; 0,87) <sup>§</sup>	NNT: 21 (11; 84)	wysoka

\*RR (95% CI) = 0,81 (0,73; 0,92); \*\*RR (95% CI) = 0,59 (0,48; 0,72); ^RR (95% CI) = 0,55 (0,43; 0,69); ^^RR (95% CI) = 0,52 (0,35; 0,79); ^RR (95% CI) = 2,02 (1,09; 3,81); \*RR (95% CI) = 1,75 (1,09; 2,84); \*RR (95% CI) = 1,6 (1,13; 2,29); ^RR (95% CI) = 0,52 (0,33; 0,84);

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR.

Najczęściej występującą, w czasie 52-tygodniowego okresu leczenia grupą zdarzeń niepożądanych według MedDRA, są zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy były istotnie mniejsze w grupie ocenianej interwencji (52,0%) w porównaniu do grupy kontrolnej (64,1%). Obliczony iloraz szans wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych wynosi 0,61 (95% CI: 0,44; 0,83) i jest istotny na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego jest mniejsza w grupie TAP<sub>ER</sub> i stanowi 61% analogicznej szansy w grupie OXY<sub>CR</sub>.

Dane powyżej wskazują, że częstość wystąpienia: zaparć (22,6% vs 38,6%), nudności (18,1% vs 33,2%), wymiotów (7% vs 13,5%) oraz świądu (5,4% vs 10,3%) była istotnie niższa w grupie TAP<sub>ER</sub> niż w grupie OXY<sub>CR</sub>. W przypadku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu pokarmowego tj. zaparcia, nudności, wymioty oraz zdarzeń niepożądanych dotyczących skóry tj. świądu, obliczone ilorazy szans wykazały znamienność statystyczną na korzyść tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu.

Istotnym jest również fakt, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) wykazano różnice znamienne statystycznie ( $p < 0,001$ ) na korzyść ocenianej interwencji w czasie do wystąpienia pierwszego TEAEs w zakresie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (tj. nudności, wymiotów, zaparć). W grupie ocenianej interwencji analizowany czas do wystąpienia nudności, wymiotów czy zaparć był istotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej. Znaczny oraz gwałtowny wzrost analizowanych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu pokarmowego obserwowano w pierwszych 4 tygodniach leczenia. Po tym okresie częstość ww. TEAEs stabilizowała się i utrzymywała na stałym poziomie.

Jedynie w przypadku wystąpienia suchości w ustach, bólu głowy oraz zaburzeń psychicznych odnotowane różnice są istotne na korzyść grupy kontrolnej. Obliczone ilorazy szans wykazały wprawdzie znamienność statystyczną, jednak oszacowane wartości NNH wskazują na brak znamienności klinicznej uzyskanych wyników.

Należy podkreślić, że kluczowym dla rozwoju zaparć w przypadku terapii silnymi opioidami jest

fakt, że zaparcia takie powstają w zupełnie innym mechanizmie niż tzw. „zaparcia „tradycyjne”. Mechanizm ten polega na oddziaływaniu opioidu na jelitowy układ nerwowy i obecne tam receptory opioidowe, czego wynikiem jest hamowanie kinetyki żołądka, aktywności propulsywnej jelit cienkiego i skurcze jelita grubego. Wzrasta napięcie zwieraczy żołądka i odbytu. Towarzyszy tym zjawiskom zwiększona absorpcja wody ze światła jelita. Pamiętać należy, iż opioidy indukują zjawisko tolerancji, i o ile nudności i wymioty przestaną być problemem klinicznym po około 10 dniach stosowania na skutek rozwoju tolerancji na ten objaw niepożądany, to niestety tolerancja nigdy nie rozwija się na zaparcia, i pozostają one nadal istotnym problemem klinicznym nawet u 60% chorych stosujących silne opioidy. Dwojaki mechanizm działania tapentadolu sprawia, że jest on jedynym lekiem, zawierającym jedną substancję czynną, która zarówno ma efekt przeciwbólowy, jak również prowadzi do redukcji typowych dla opioidów działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

### 11.5.7. Ocena ciężkości zaparć według PAC-SYM

Autorzy próby klinicznej *Wild 2010* przedstawili również ocenę ciężkości odnotowanych u pacjentów zaparć według kwestionariusza PAC-SYM (ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*). Kwestionariusz PAC-SYM bardzo dobrze ilustruje odczucia subiektywne związane z występowaniem zaparć w populacji pacjentów z przewlekłym bólem stosującym opioidowe leczenie przeciwbólowe. Kwestionariusz PAC-SYM składa się z 12 pytań, podzielonych na 3 domeny: objawy brzuszne (ang. *abdominal*), odbytnicze (ang. *rectal*) oraz związane ze stolcem (ang. *stool*). Ocenę ciężkości występujących zaparć pacjent określał w okresie wyjściowym, dwukrotnie podczas trwania badania oraz na jego końcu za pomocą 5-punktowej skali Likerta, gdzie wskazywał jak ciężkie były jego objawy (0 = brak objawu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = bardzo ciężki).

Wyniki oceny stopnia ciężkości zaparć według kwestionariusza PAC-SYM autorzy badania *Wild 2010* przedstawili jako średnią zmianę względem wartości wyjściowych po 52-tyg. leczenia w zakresie poszczególnych domen, jak również prezentując całkowitą ocenę stopnia ciężkości zaparć. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 117.**  
Różnice średnich zmian w zakresie oceny ciężkości zaparć wg PAC-SYM po 52 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Wild 2010*)

Badanie	PAC-SYM	Interwencja	N	Średnia (SE)	Różnica średnich zmian [pkt] (95% CI), p	GRADE
<i>Wild 2010</i> (II A)	Ogółem	TAP <sub>ER</sub>	894	0,3 (0,05)	-0,2 (-0,44; 0,04)	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	0,5 (0,14)		
	Objawy odbytnicze	TAP <sub>ER</sub>	894	0,2 (0,06)	-0,3 (-0,57; -0,03)	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	0,5 (0,14)		
	Objawy związane ze stolcem	TAP <sub>ER</sub>	894	0,4 (0,07)	-0,3 (-0,62; 0,02)	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	0,7 (0,17)		

Zastosowanie TAP<sub>ER</sub> przez 52 tygodni związane było większą poprawą objawową w zakresie oceny ciężkości zaparć wg PAC-SYM ogółem, jak również w poszczególnych jego domenach



(tj. objawów odbytnczych i objawów związanych ze stolcem), niż w przypadku stosowania OXY<sub>CR</sub>. Znamienność statystyczną w zakresie omawianego punktu końcowego uzyskano jedynie w przypadku oceny objawów odbytnczych.

### 11.5.1. Zespół abstynencyjny (ang. *withdrawal syndrome*)

Autorzy próby klinicznej *Wild 2010* w zakresie oceny zdarzeń niepożądanych TEAEs poddali ocenie również tzw. zespół abstynencyjny (ang. *withdrawal syndrome*).

Zespół abstynencyjny to przykre doznania psychologiczne oraz fizyczne, które pojawiają się po odstawieniu środka uzależniającego (w tym przypadku po zastosowaniu silnych opioidów). Do typowych objawów należą: niekontrolowane drżenie mięśni, tiki nerwowe, mdłości, przyspieszona akcja serca; a w warstwie psychicznej – stany lękowe, depresja, zaburzenia snu, poczucie ogólnego rozbicia. Na zespół abstynencyjny z odstawieniem opioidów składają się: bezsenność, ziewanie, bóle mięśniowe, biegunka, wymioty, rozszerzenie źrenic, katar. Zespół abstynencyjny rozwija się w różnym czasie w zależności od substancji przyjmowanej.

Wyniki w zakresie analizowanego punktu końcowego zostały przedstawione jako liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono: 1) zespół abstynencyjny; 2) zespół abstynencyjny leku (ang. *drug withdrawal syndrome*). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 118.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zespołu abstynencyjnego oraz zespołu abstynencyjnego leku; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Wild 2010*)**

Badanie	TEAEs	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<i>Wild 2010</i> (II A)	Zespół abstynencyjny	TAP <sub>ER</sub>	894	13 (1,5)	1,52 (0,43; 5,44)^	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	2 (0,9)			
	Zespół abstynencyjny leku	TAP <sub>ER</sub>	894	9 (1,0)	2,26 (0,31; 99,39)	-	wysoka
		OXY <sub>CR</sub>	223	1 (0,4)			

^Obliczone metodą Peto.

Na podstawie powyższej tabeli, możemy stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpił zespół abstynencyjny oraz zespół abstynencyjny leku są niskie (dp 1,5%) oraz zbliżone w obu porównywalnych grupach terapeutycznych. Obliczone ilorazy szans wynoszą odpowiednio 1,52 (95% CI: 0,43; 5,44) dla zespołu abstynencyjnego oraz 2,26 (95% CI: 0,31; 99,39) dla zespołu abstynencyjnego leku i są nieistotne statystycznie.

### 11.5.2. Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS)

W badaniu *Wild 2010* analizowano kliniczną ocenę objawów odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza COWS (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz jest wypełniany przez badaczy 4 dni po przerwaniu leczenia. Składa się z 11 pytań ocenianych w 4- lub 5-punktowej skali Likerta (w zależności od pytania). Maksymalnie można uzyskać 48 punktów. Nasilenie objawów odstawienia opioidów zostało określone w następujący sposób: <5 pkt. - brak objawów; 5-12 pkt. - łagodne objawy; 13-24 pkt. - umiarkowane objawy, 25-36 pkt. - umiarkowanie ciężkie objawy, >36 pkt. - ciężkie objawy.

Wyniki w zakresie analizowanego punktu końcowego zostały przedstawione jako liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono brak, łagodne lub umiarkowane objawy odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia. Istotnym jest fakt, iż całkowita liczba punktów uzyskanych, w skali COWS w całkowitym okresie obserwacji, w obu porównywanych grupach terapeutycznych wyniosła <25 pkt. A zatem w analizowanej populacji pacjentów, nie odnotowano zarówno umiarkowanie ciężkich, jak również ciężkich objawów odstawienia opioidów.

Analizowano dwie populacje pacjentów: 1) pacjenci, którzy od  $\geq 2$  do 4 dni po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów (N=147 pacjentów, z czego w grupie TAP<sub>ER</sub>: n=125 oraz w grupie OXY<sub>CR</sub>: n=22); 2) pacjenci, którzy  $\geq 5$  dni po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów wyniosła 216 chorych (N = 216 pacjentów, z czego w grupie TAP<sub>ER</sub>: n=166 oraz w grupie OXY<sub>CR</sub>: n=50). Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 119.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia braku, łagodnych lub umiarkowanych objawów odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010)

Badanie	Poziom objawów odstawienia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Pacjenci, którzy od <math>\geq 2</math> do 4 dni po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów</b>							
Wild 2010 (II A)	Brak objawów	TAP <sub>ER</sub>	125	97 (77,6)	1,3 (0,38; 3,92)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	22	16 (72,7)			
	Łagodne objawy	TAP <sub>ER</sub>	125	22 (17,6)	0,73 (0,22; 2,79)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	22	5 (22,7)			
	Umiarkowane objawy	TAP <sub>ER</sub>	125	6 (4,8)	1,06 (0,12; 50,99)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	22	1 (4,5)			
<b>Pacjenci, którzy <math>\geq 5</math> dni po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów</b>							
Wild 2010 (II A)	Brak objawów	TAP <sub>ER</sub>	166	146 (88,0)	1,39 (0,49; 3,59)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	50	42 (84)			
	Łagodne objawy	TAP <sub>ER</sub>	166	18 (10,8)	0,75 (0,28; 2,26)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	50	7 (14)			
	Umiarkowane objawy	TAP <sub>ER</sub>	166	2 (1,2)	0,6 (0,03; 35,97)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	50	1 (2,0)			

#Analiza ITT niezachowana.

Dane powyżej wskazują, że w zakresie wystąpienia objawów (brak/łagodne/umiarkowane) odstawienia opioidów według kwestionariusza COWS pomiędzy porównywanymi interwencjami nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie, zarówno w obu analizowanych populacjach pacjentów. Wszystkie obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

### 11.5.1. Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (SOWS)

W badaniu Wild 2010 analizowano kliniczną ocenę objawów odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza SOWS (ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz jest wypełniany samodzielnie przez pacjentów. Pełna wersja kwestionariusza składa się z 16 pytań, natomiast wersja skrócona zastosowana w niniejszym badaniu, zawiera 15 pytań. Maksymalnie można było uzyskać 60 punktów, gdzie wyższy wynik wskazuje na większe objawy odstawienia opioidów.

Ocena została przeprowadzona tylko przez anglojęzycznych pacjentów 24h, 48h, 72h po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

Wyniki uzyskane na podstawie samodzielnie wypełnionych przez pacjentów kwestionariuszy SOWS są zbieżne z wynikami uzyskanymi na podstawie kwestionariusza COWS. 164 pacjentów z grupy tapentadolu oraz 46 pacjentów z grupy oksykodonu, którzy po przerwaniu leczenia nie stosowali opioidów wypełniło co najmniej 1 SOWS. Średnia liczba punktów SOWS uzyskana 2, 3, 4, 5 lub więcej dni po przerwaniu leczenia wyniosła od 6,9 do 9,5 pkt. w grupie TAP<sub>CR</sub> oraz od 7,5 do 12,3 pkt. w grupie OXY<sub>ER</sub>. Z uwagi na brak wystarczających danych, autorzy raportu nie wykonali dalszych obliczeń statystycznych.

### **11.5.2. Nabyta tolerancja (ang. *acquired tolerance*)**

Autorzy badania *Wild 2010* przeanalizowali również dane w zakresie uzyskania przez pacjentów nabytej tolerancji. Wyniki przedstawiono dla 52-tygodniowego okresu obserwacji.

Dane w włączonym badaniu pokazują, że w czasie pierwszych 4 tygodni leczenia (dotyczy grupy pacjentów, którzy ukończyli badanie tj. TAP<sub>ER</sub>: N=412 pts vs OXY<sub>CR</sub>: N=78 pts), średnia TDD gwałtownie wzrastała (titracja dawki), a następnie (tj. od 4 do 52 tyg.) utrzymywała się na stałym poziomie wynoszącym 390 mg dla TAP<sub>ER</sub> oraz 74 mg dla OXY<sub>CR</sub>. Podobna sytuację obserwujemy w przypadku oceny efektu przeciwbólowego. Średnia liczba punktów określająca poziom natężenia bólu w czasie pierwszych 4 tyg. badania zmniejszyła się gwałtownie, a następnie (od 4 do 52 tyg.) utrzymywała się na stałym poziomie wynoszącym od 3,5 do 3,9 pkt. w grupie ocenianej interwencji oraz od 4,1 do 4,7 pkt. w grupie oksykodonu CR.

A zatem, uzyskana po 4 tygodniu stabilność średniej dobowej dawki tapentadolu ER oraz utrzymujący się efekt analgetyczny wyraźnie pokazuje, że w analizowanym okresie obserwacji (52 tyg.) u pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym OA lub LBP nie wytworzyła się nabyta tolerancja.

### **11.5.3. Parametry laboratoryjne i życiowe**

Autorzy badania *Wild 2010* stwierdzają, że w analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych z zastosowaniem ocenianych leków w zakresie: parametrów laboratoryjnych, życiowych, jak również w zakresie jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG.

## 12. POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

### 12.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie postmarketingowe, IV fazy o charakterze obserwacyjnym – *Schwittay 2013* [1, 2], oraz jedno obserwacyjne badanie IV fazy – *Strick 2014* [3], w których oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Palexia retard® w leczeniu przewlekłego bólu różnego pochodzenia. Pierwsze badanie przeprowadzono w latach 2010 – 2011 w 1432 ośrodkach w Niemczech, a drugie w latach 2010-2012 przez 230 specjalistów leczenia bólu w Niemczech.

Charakterystykę badania przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 120.**  
Charakterystyka włączonego badania (*Schwittay 2013* [1, 2], *Strick 2014* [3])

Badanie	<i>Schwittay 2013</i> (IV C)	<i>Strick 2014</i> (IV C)
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe: (N = 1432; Niemcy)	Wieloośrodkowe (230 specjalistów leczenia bólu w ośrodkach w Niemczech)
<b>Metodyka</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS, odpowiedź na leczenie, jakość życia, redukcja/wzrost podaży innych analgetyków, uzyskanie indywidualnego celu terapeutycznego, bezpieczeństwo	Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS, odpowiedź na leczenie, jakość snu, jakość życia, redukcja/wzrost podaży innych analgetyków, uzyskanie indywidualnego celu terapeutycznego, bezpieczeństwo
<b>Informacje o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono jedynie informacje dotyczące liczby pacjentów, u których przerwano/wycofano leczenie.	Brak danych
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Powody wycofania z leczenia TEP <sub>ER</sub> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niesatysfakcjonujący efekt analgetyczny (n = 234; 7,5%);</li> <li>▪ niepożądane działanie leku (n = 170; 5,4%);</li> <li>▪ brak konieczności dalszego podawania analgetyku (n = 138, 4,4%)</li> </ul>	Brak danych
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Grünenthal GmbH, Aachen, Niemcy</i>	<i>Grünenthal GmbH, Aachen, Niemcy</i>
<b>Publikacje/inne źródła danych</b>	<i>Schwittay 2013</i> [1], <i>Agbalaka 2012</i> [2]	<i>Strick 2014</i> [3]
<b>Identyfikatory badania</b>	Brak danych	Brak danych

### 12.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do wzięcia udziału w badaniu *Schwittay 2013* zaproszono łącznie 3 000 lekarzy pierwszego

kontakty oraz internistów. Ze względu na charakter badania nie zastosowano kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów z badania. O włączeniu danego pacjenta do badania decydował lekarz. Warunkiem wzięcia udziału w badaniu było stwierdzenie przez lekarza prowadzącego wskazań do zastosowania Palexia retard®. Do badania włączono łącznie 3 134 pacjentów, w tym 1 331 pacjentów, u których w ramach wcześniejszego leczenia przeciwbólowego zastosowano silne opioidy (III grupa według WHO). Średni wiek pacjenta w momencie włączenia wynosił 66,8 lat (w populacji ogólnej) oraz 68,1 lat (w populacji pacjentów leczonych silnymi opioidami). Ponad trzy piąte chorych biorących udział w badaniu stanowiły kobiety. Zdecydowana większość włączonej populacji chorych (81,7%) miała choroby współtowarzyszące, głównie o charakterze sercowo-naczyniowym (55,4%), metabolicznym (33,6%) oraz zaburzenia psychiczne (22,8%). Ból pleców głównie o charakterze promieniującym stanowił najczęstszą przyczynę, dla której konieczne było stosowania analgetyków (ok. 80%). Ponad 60% pacjentów doświadczało bólu o innej etiologii, głównie związanej z chorobą zwyrodnieniową umiejscowioną w obrębie stawu kolanowego (25%) oraz biodrowego (20%). Spośród 3 134 pacjentów włączonych do badania, u 269 chorych wystąpił ból nowotworowy, z czego analiza danych dotyczących skuteczności praktycznej dostępna była dla 143 pacjentów. Analiza tej subpopulacji chorych została opisana w osobnej publikacji *Agbalaka 2012* [2].

W długoterminowym badaniu *Strick 2014* (do 12 m-cy) prowadzonym od października 2010 do czerwca 2012 roku do analizy skuteczności obejmującej okres pierwszych 3 miesięcy włączono 1457 pacjentów z ciężkim bólem przewlekłym (kohorta I). Dane dla 12-miesięcznego okresu obserwacji dostępne były dla 588 pacjentów (kohorta II). U zdecydowanej większości pacjentów zdiagnozowano ból dolnego odcinka kręgosłupa (82-82,5% - populacja skuteczności), z których u około połowy pacjentów raportowano korzeniowy ból promieniujący. Większość włączonej populacji chorych (70,6%) miała choroby współtowarzyszące, głównie o charakterze sercowo-naczyniowym (43,5%) oraz metabolicznym (23,3%). W ramach wcześniejszego leczenia przeciwbólowego stosowano analgetyki I, II i III grupy wg WHO. Pacjenci zmieniali terapię na leczenie tapentadolem ER głównie z powodu niewystarczającego zmniejszenia natężenia bólu (84,6%) lub niezadowolającej jakości życia (63,7%). Innymi przyczynami zmiany terapii były niedostateczna ogólna tolerancja (26,2%), brak równowagi pomiędzy skutecznością a tolerancją (25,4%), interakcje z leczeniem doraźnym (4,6%) oraz brak *compliance* (4,1%).

Analizując rodzaj bólu wśród pacjentów kwalifikujących się do leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w badaniu *Schwittay 2013* ponad 84% z nich odczuwało bóle mieszane (nocyceptywno-neuropatyczne), tylko niewielki odsetek chorych (5,6%) odczuwał ból o charakterze receptorowym (nocyceptywnym) oraz neuropatycznym (4,8%). Blisko połowa pacjentów włączonych do badania odczuwała dolegliwości bólowe przez okres ponad dwóch lat.

W obserwacji *Strick 2014* 73,5% pacjentów doświadczało bólów mieszanych; 13% - nocyceptywnych, a 6,5% - neuropatycznych. U większości pacjentów ból trwał od >2 lat (77,1-78,6% pts z populacji skuteczności).

Szczegółową charakterystykę populacji włączonej do badania z uwzględnieniem populacji wcześniej leczonej silnymi opioidami przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 121.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Schwittay 2013 [1], Strick 2014 [3])**

Parametr		Schwittay 2013 (IV C)		Strick 2014 (IV C)	
		Ogółem	Pacjenci wcześniej leczeni silnymi opioidami (III stopień wg WHO)	Kohorta I (3 m-ce obserwacji)	Kohorta II (12 m-cy obserwacji)
Liczebność populacji, N		3134	1331	1457	588
Wiek w latach, średnia (SD)		66,8 (13,6)	68,1 (13,7)	61,2 (13,0)	60,1 (13,2)
Kategorie wiekowe, średnia (SD)	Kobiety	68,9 (13,7)	70,0 (13,8)	bd	bd
	Mężczyźni	63,8 (12,8)	65 (12,8)	bd	bd
Płeć męska, n (%)		1250 (39,9)	506 (38,0)	546^ (37,5)&	217^ (36,9)
Płeć żeńska, n (%)		1879 (60,0)	824 (61,9)	909^ (62,4)&	371^ (63,1)
Obecność chorób współtowarzyszących, %		81,7	b.d.	70,6	bd
Rodzaj chorób współtowarzyszących, %	Choroby sercowo-naczyniowe	55,4	b.d.	43,5	bd
	Choroby metaboliczne	33,6	b.d.	23,3	bd
	Choroby psychiczne	22,8	b.d.	bd	bd
Czas trwania bólu, n (%)	< 1 m-c	109 (3,5)	14 (1,1)	43 (3)	10 (1,7)
	1-3 m-cy	290 (9,3)	73 (5,5)		
	>3-6 m-cy	369 (11,8)	115 (8,6)	68 (4,7)	33 (5,6)
	>0,5 - 1 rok	417 (13,3)	161 (12,1)	91 (6,3)	32 (5,4)
	>1-2 lata	453 (14,5)	211 (15,9)	128 (8,8)	51 (8,7)
	>2 lata	1488 (47,5)	755 (56,7)	1123 (77,1)	462 (78,6)
<b>Przyczyna dolegliwości bólowych*</b>					
Bóle pleców ogółem, n (%)		2582 (82,4)	1111 (83,5)	1195 (82)	485 (82,5)
Przyczyna na bólu	Degeneracja krążków międzykręgowych	1537 (49,0)	664 (49,9)	596 (40,9)	252 (42,9)

Parametr		Schwittay 2013 (IV C)		Strick 2014 (IV C)	
		Ogółem	Pacjenci wcześniej leczeni silnymi opioidami (III stopień wg WHO)	Kohorta I (3 m-ce obserwacji)	Kohorta II (12 m-cy obserwacji)
pleców, n (%)	Zwyrodnienie kręgosłupa	1125 (35,9)	499 (37,5)	449 (30,8)	190 (32,3)
	Zwężenie kanału kręgowego	782(25,0)	380 (28,6)	298 (20,5)	123 (20,9)
	Osteoporoza	692 (22,1)	357 (26,8)	122 (8,4)	55 (9,4)
<b>Bóle innego pochodzenia ogółem, n (%)</b>		1939 (61,9)	855 (64,2)	811 (55,7)	322 (54,8)
Przyczyny bólu innego pochodzenia, n (%)	Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego	784 (25,0)	366 (27,5)	289 (19,8)	115 (19,6)
	Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego	628 (20,0)	295 (22,2)	183 (12,6)	65 (11,1)
	Neuropatia cukrzycowa	302 (9,6)	135 (10,1)	81 (5,6)	40 (6,8)
	Ból nowotworowy	269 (8,6)	130 (9,8)	43 (3)	14 (2,4)
	Udar lub uraz	147 (4,7)	68 (5,1)	63 (4,3)	28 (4,8)
	Nerwoból wywołany półpaścem	111 (3,5)	46 (3,5)	32 (2,2)	15 (2,6)
	Inne	456 (14,6)	196 (14,7)	352 (24,2)	133 (22,6)

\* Możliwa więcej niż jedna przyczyna dolegliwości bólowych;

^Obliczono na podstawie dostępnych danych;

&Jedna z powyższych wartości jest błędnie przedstawiona, gdyż ich suma powinna dać 100%

## 12.2. Charakterystyka interwencji

Włączeni do obu badań chorzy przyjmowali tapentadol o przedłużonym uwalnianiu zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Palexia retard®. Dawkowanie dobierano indywidualnie biorąc pod uwagę stopień natężenia bólu oraz możliwości monitorowania danego pacjenta. W zależności od wcześniejszego leczenia pacjenci mogli przyjmować produkt leczniczy Palexia retard® w dawce początkowej wynoszącej od 50 mg do 250 mg dwa razy dziennie (bid). W przypadku, gdy u pacjenta nie osiągnięto odpowiedniego efektu przeciwbólowego dawkę dopasowywano. Średnia dawka tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła 131,6 mg/dobę (Schwittay 2013) oraz 131,7 mg/dobę – kohorta I i 130,8 mg/d – kohorta II (Strick 2014), w momencie zakończenia fazy miareczkowania dawki – 186,9 mg/dobę

(Schwittay 2013) oraz 204,4 mg/dobę – kohorta I i 218,2 mg/d – kohorta II (Strick 2014). W obserwacji Schwittay 2013 u 26,6% pacjentów titracja dawki miała miejsce w okresie 3 dni od rozpoczęcia leczenia, u kolejnych 27,5% w okresie 4-7 dni, u 23,9% w okresie 1-2 tygodni podczas gdy u 17,9% ponad 2 tygodnie. W momencie zakończenia obserwacji średnia dawka TAP<sub>ER</sub> wynosiła 203,7 mg/dobę. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 92 dni. Po zakończeniu okresu obserwacji terapię kontynuowało 79,3% pacjentów. W badaniu Strick 2014 po 3 miesiącach obserwacji średnia dawka TAP<sub>ER</sub> wynosiła 227,1 mg/dobę, a po 12 miesiącach 272,6 mg/d. Średni okres leczenia w kohorcie I wyniósł  $81,3 \pm 37,1$  dni. 71,1% pts kontynuowało leczenie. Średni okres leczenia w kohorcie II wyniósł  $348,2 \pm 69,4$  dni. 80% pts kontynuowało leczenie po 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Zdecydowana większość pacjentów włączonych do badania Schwittay 2013 (97,8%) oraz Strick 2014 (90,9%) otrzymywała wcześniejsze długotrwałe leczenie przeciwbólowe przed rozpoczęciem leczenia TAP<sub>ER</sub> składające się z różnych analgetyków. Tylko 0,2% i 1,6% pacjentów odpowiednio z badań Schwittay 2013 i Strick 2014 przyjmowało leki przeciwbólowe zgodnie z zaleceniami, podczas gdy 1,4% i 7,3% pacjentów odpowiednio z dwóch badań pozostawało bez żadnego leczenia. Analizując poszczególne rodzaje stosowanych analgetyków w obu obserwacjach, odpowiednio 82,8% i 60,5% chorych przyjmowało leki nieopiodowe, głównie NLPZ (56,2% i 35,4%) oraz metamizol (49,5% i 16,8%). Opioidy słabo działające stosowała połowa chorych (55,9%) badania Schwittay 2013 i 34,8% pts z badania Strick 2014, podczas gdy opioidy silnie działające 43% i 41,7% pacjentów. Do najczęściej przepisywanych silnych opioidów w pracy Schwittay 2013 należał oksykodon, fentanyl i buprenorfina, a w drugim badaniu oksykodon/nalokson, oksykodon i hydromorfina. Wśród słabych opioidów najczęściej stosowano tramadol oraz tylidynę/nalokson w obu badaniach.

Obok przyjmowanego leczenia przeciwbólowego pacjenci stosowali również: leki przeciwdepresyjne (34,2% i 36,4%), przeciwdrgawkowe (18,5% i 32,1%), przeczyszczające (20% i 17,2%) oraz przeciwwymiotne (12,8% i 8,2%), odpowiednio w pracy Schwittay 2013 i Strick 2014.

Wśród najczęstszych powodów zmiany leczenia na tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w populacji ogółem w obu badaniach podano: niewystarczającą kontrolę bólu (91,1% i 84,6%), niedostateczną jakość życia (70,3% i 63,7%), niezadawalający profil bezpieczeństwa stosowanego dotychczas leczenia (31,9% i 26,2%), niedostateczną równowagę pomiędzy skutecznością a bezpieczeństwem leczenia (27,8% i 25,4%), brak *compliance* (9,2% i 4,1%) oraz istniejące interakcje z innymi przyjmowanymi lekami (5,9% i 4,6%).

W podgrupie pacjentów leczonych silnymi opioidami w obserwacji Schwittay 2013 główną przyczyną chęci zmiany leczenia była niewystarczająca kontrola bólu (88,1%) oraz niedostateczna jakość życia (69%). Inne przyczyny to: niezadawalający profil bezpieczeństwa stosowanego dotychczas leczenia (37,1%), niedostateczną równowagę pomiędzy skutecznością a bezpieczeństwem leczenia (31,3%), brak *compliance* (9,6%) oraz istniejące interakcje z innymi przyjmowanymi lekami (6,6%).

Szczegóły dotyczące stosowanego w badaniu leczenia analgetycznego przedstawia poniższa tabela.



**Tabela 122.**

**Charakterystyka interwencji / wcześniejszego leczenia (Schwittay 2013 [1], Strick 2014 [3])**

Opis	Interwencja			
	Ogółem	Pacjenci wcześniej leczeni silnymi opioidami (III stopień wg WHO)	Kohorta I (3 m-ce obserwacji)	Kohorta II (12 m-cy obserwacji)
<b>Dawkowanie</b> Dawka początkowa, średnia (SD) Dawka na koniec fazy titracji; średnia (SD) Dawka końcowa, średnia (SD)	TAP <sub>ER</sub> 50-250 mg; bid 131,6 (62,7) 186,9 (94) 203,7 (102,4)	TAP <sub>ER</sub> 50-250 mg; bid 148,4 (75,4) b.d. 227,8 (108,8)	TAP <sub>ER</sub> 50-250 mg; bid 131,7 (67,1) 204,4 (118,4) 227,1 (131,2)	TAP <sub>ER</sub> 50-250 mg; bid 130,8 (63,8) 218,2 (119,6) 272,6 (139,5)
<b>Dawka początkowa:</b> 2 x 50 mg/dobę, % 2 x 100 mg/dobę, % 2 x 150 mg/dobę, %	73,2 20,6 6,1	61,4 28,6 8,1	73,8 15,8 6,3	bd
<b>Forma podania</b>	doustnie w postaci tabletek		doustnie w postaci tabletek	
<b>Okres leczenia</b>	3 miesiące		3 miesiące	12 miesięcy
Wcześniejsze leczenie przeciwbólowe				
<b>Leki z grupy I/II wg WHO n (%)</b> tramadol, % tylidyndyna/nalokson, %	1751 (55,9) 57,4 46,6	507 (34,8) 16,6 19,5	212 (36) bd bd	
<b>Analgetyki z grupy III wg WHO, n (%)</b> oksykodon, % fentanyl, % buprenorfina, % oksykodon/nalokson, % hydromorfon, %	1331 (42,5) 41,8 31,4 14,4 bd bd	608 (41,7) 8,6 6,3 6,3 9,5 7,8	247 (42) bd bd bd bd bd	

### 12.3. Wyniki leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu

Zgodnie z założeniami zaprezentowanymi w metodyce badania populację pacjentów włączoną do oceny efektów leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu stanowili pacjenci przyjmujący leczenie, dla których dostępne były uzupełnione wyniki karty obserwacji, a dane dotyczące efektów leczenia zebrano prospektywnie (oba warunki muszą być spełnione). W ocenie skuteczności praktycznej interwencji oceniano zarówno zmiany natężenia bólu mierzone w skali numerycznej NRS, odpowiedź na leczenie definiowaną jako redukcję natężenia bólu o 50%, jakość życia (jakość snu, codzienną aktywność społeczną oraz samowystarczalność jak również jakość życia seksualnego), redukcję podaży innych leków przeciwbólowych oraz osiągnięcie przez pacjenta indywidualnie założonego celu leczenia (w badaniu Schwittay 2013 tj. redukcji liczby punktów w NRS a priori o średnio 2,8 pkt. – populacja ogółem; w badaniu Strick 2014 tj. redukcja liczby punktów w NRS a priori do  $3,0 \pm 1,3$  (kohorta I) oraz do średniej liczby punktów  $2,93 \pm 1,2$  (kohorta II), oraz dodatkowy indywidualny cel leczenia w ramach jakości życia, funkcjonowanie

fizycznego, psychicznego stanu zdrowia oraz innych ocenionych przez pacjenta na końcu terapii jako: „znacznie lepiej niż oczekiwano”, „lepiej niż oczekiwano”, „tak jak oczekiwano”, „gorzej niż oczekiwano”, „znacznie gorzej niż oczekiwano”, wyznaczono następujące kryteria efektywności dla osiągnięcia sukcesu terapeutycznego: osiągnięcie jednego lub dwóch z ww. celów indywidualnych (i/lub łączny wskaźnik odpowiedzi) oraz redukcja natężenia bólu o co najmniej 50%).

### 12.3.1. Zmiana natężenia bólu w skali NRS

Oceny natężenia bólu dokonano za pomocą 11-punktowej skali numerycznej NRS (ang. *Numeric Rating Scale*). Pomiaru dokonywano przez ostatnie 3 dni poprzedzające ocenę efektów leczenia.

W obserwacji *Schwittay 2013* leczenie TAP<sub>ER</sub> w populacji ogółem związane jest z istotną redukcją natężenia bólu (tj. zmniejszeniem liczby punktów w skali numerycznej NRS) względem wartości wyjściowych średnio o 3,9 pkt. ( $p \leq 0,001$ ). Średnia wartość wyjściowa mierzona w skali NRS wynosiła dla populacji ogółem 7,0 pkt. i po okresie obserwacji spadła do poziomu 3,1 pkt.

W populacji pacjentów wcześniej leczonych silnymi opioidami wyniki badania również wskazują na istotny spadek natężenia dolegliwości bólowych średnio o 3,7 pkt. ( $p \leq 0,001$ ). Średnia wartość początkowa natężenia bólu mierzona w skali NRS wynosiła dla populacji ogółem 7,0 pkt. i po okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące spadła do poziomu 3,35 pkt.

W populacji pacjentów z bólem nowotworowym (N=143) wyniki badania również wskazują na istotny spadek natężenia dolegliwości bólowych średnio o 3,8 pkt. ( $p \leq 0,001$ ). Średnia wartość początkowa natężenia bólu mierzona w skali NRS wynosiła dla populacji ogółem 7,1 pkt. i po okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące spadła do poziomu 3,3 pkt.

W obserwacji *Strick 2014* podczas 3 miesięcy terapii odnotowano istotną redukcję natężenia bólu o 2,4 pkt, z NRS =6,8 na wyjściu do NRS = 4,4 ( $p \leq 0,001$ ) w analizowanej kohorcie I (n=1351 pts). Natomiast po 12 miesiącach obserwacji (kohorta II; n=565 pts) średnie natężenie bólu wyniosło 3,49  $\pm$  2,1 punktów w NRS. Tu również odnotowuje się istotny spadek liczby punktów (redukcja o 3,2 pkt.) dla średniego natężenia bólu względem wartości wyjściowych z 6,7 pkt. do 3,5 pkt ( $p \leq 0,001$ ).

**Tabela 123.**  
**Zmiana natężenia bólu w skali NRS (Schwittay 2013 [1, 2], Strick 2014 [3])**

Badanie	Populacja	Ocena natężenia bólu w NRS		
		Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Średnia zmiana
<b>Schwittay 2013 (IV C)</b>	Ogółem (N = 3008)	7,0 (1,5) pkt.	3,1 (1,9) pkt.*	3,9 pkt.
	Pacjenci wcześniej leczeni silnymi opioidami (III stopień wg WHO) (N = 1283)	7,0 (1,6) pkt.	3,35 (1,9) pkt.*	3,7 pkt.
	Subpopulacja pacjentów z bólem nowotworowym (N=143)	7,1 (1,4) pkt.	3,3 (1,9) pkt.	3,8 pkt.
<b>Strick 2014 (IV C)</b>	Kohorta I (N=1351) 3 m-ce obserwacji	6,8 pkt.	4,4 (2,2) pkt.*	2,4 pkt.
	Kohorta II (N=565) 12 m-cy obserwacji	6,7 pkt.	3,5 (2,1) pkt.*	3,2 pkt.

\*p≤0,001 względem wartości wyjściowych.

### 12.3.2. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie definiowano jako co najmniej 50% poprawę w zakresie natężenia bólu. Jak podali autorzy pracy *Schwittay 2013* w momencie zakończenia obserwacji co najmniej 50% redukcję natężenia bólu udokumentowano u 71,2% pacjentów (N = 3008). W populacji pacjentów, u których wcześniej stosowano silne opioidy odsetek ten wynosił 67,2%, a w subpopulacji pacjentów z bólem nowotworowym 67,4%.

W obserwacji *Strick 2014* co najmniej 50% poprawę w zakresie natężenia bólu odnotowano u 38,1% pacjentów z kohorty I (N=1351) oraz u 56,5% pacjentów z kohorty II (N=565) odpowiednio dla 3- i 12-miesięcznego okresu obserwacji.

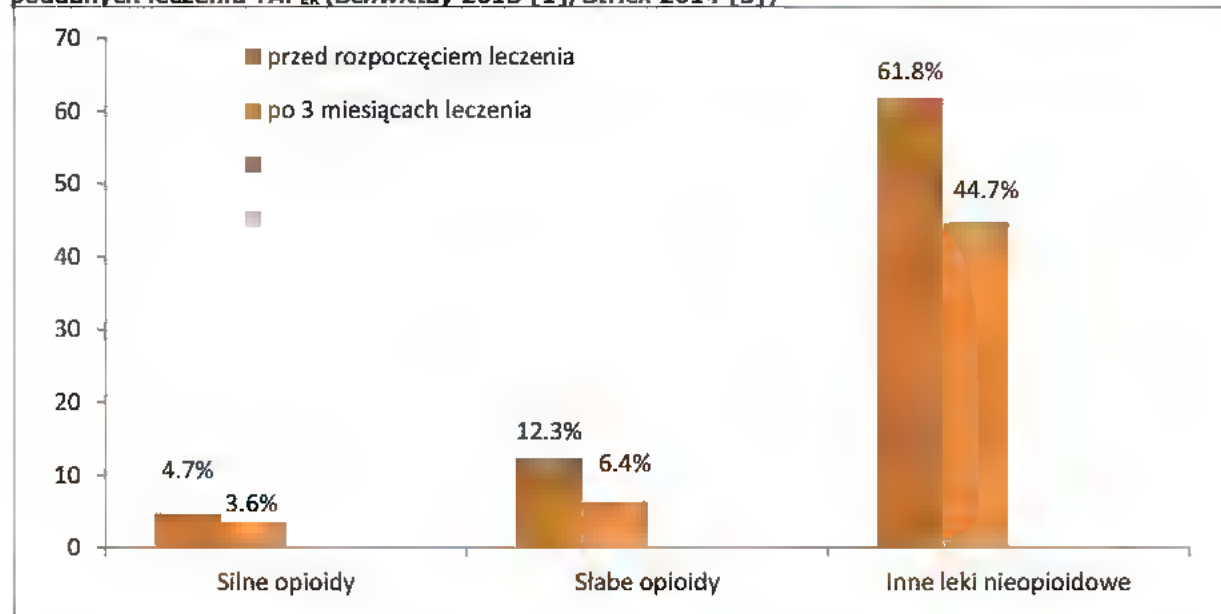
### 12.3.3. Redukcja podaży innych leków przeciwbólowych

Leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu związane było ze znacznym spadkiem konieczności stosowania innych leków przeciwbólowych. Przed rozpoczęciem badania *Schwittay 2013* odsetek chorych, którzy stosowali inne leki przeciwbólowe wynosił 67,3%, podczas gdy po trzech miesiącach terapii tylko 48,4% pacjentów przyjmowało inne analgetyki. Autorzy podali, iż po trzech miesiącach leczenia ponad jedna trzecia pacjentów zaprzestała jakiegokolwiek innego leczenia przeciwbólowego. Analizując dane pod kątem przyjmowania analgetyków o różnej sile działania raportowano, iż zastosowanie słabych opioidów spadło o połowę, innych leków nieopiodowych o niemal 30%. Redukcja podaży leków z grupy silnych opioidów była najniższa, początkowo podaż silnych opioidów kształtowała się na poziomie 4,7%, po trzech miesiącach leczenia odsetek ten wynosił 3,6% (spadek o 25%).

Na początku badania *Strick 2014* 47,8% pacjentów stosowało dodatkowe leczenie długoterminowe (6,5% - silne opioidy, 3,6% - słabe opioidy, 43% - inne leki nieopiodowe). Po 3 miesiącach terapii tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu już tylko 35,7% pacjentów stosowało

ww. leczenie dodatkowe (7,4% - silne opioidy, 2,8% - słabe opioidy, 31,6% - inne leki nieopiodowe). Autorzy wskazują, iż 46,4% pacjentów stosowało tapentadol ER jako wyłączone leczenie długoterminowe, a 9,9% otrzymywało leczenie dodatkowe podczas terapii tapentadolem ER w razie potrzeby (brak danych dla 8% pts).

**Rysunek 1. Podaż innych analgetyków stosowanych podczas 3 miesięcy badania wśród pacjentów poddanych leczeniu TAP<sub>ER</sub> (Schwittay 2013 [1], Strick 2014 [3])**



Natomiast po 12 miesiącach badania Strick 2014 (kohorta II) długoterminowe leczenie bólu z użyciem innych analgetyków stosowało już tylko 31,1% pacjentów (mniej pacjentów niż po 3 m-cach stosowało silne opioidy - 3,2% vs 7,4%). 45,9% pacjentów otrzymywało długoterminowo tapentadol ER w monoterapii, a 15,5% - otrzymywało dodatkowe leczenie w razie potrzeby (brak danych dla 6,8% pts).

#### 12.3.4. Jakość życia

Jakość życia wśród pacjentów poddanych terapii tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu uległa istotnej poprawie, zwłaszcza w zakresie komponenty opisującej codzienną aktywność społeczną oraz samowystarczalność jak również jakość życia seksualnego w obu analizowanych badaniach. Największą poprawę obserwowano w zakresie komponenty: codzienna aktywność społeczna, gdzie redukcja liczby punktów wynosiła 3,5 pkt (Schwittay 2013) oraz 2,2 pkt i 3,5 pkt odpowiednio dla kohorty I – 3 m-ce obserwacji i kohorty II – 12 m-cy obserwacji (Strick 2014).

Podczas leczenia zaobserwowano również znaczną poprawę jakości snu wśród leczonych pacjentów. Poprawa jakości snu znalazła swoje odzwierciedlenie w redukcji częstości wybudzeń ze snu spowodowanych bólem. Jak podali autorzy Schwittay 2013, w momencie rozpoczęcia terapii tylko 4,9% pacjentów przespiało całą noc, podczas gdy aż 74,1% budziło się co najmniej dwukrotnie w ciągu nocy. Po trzech miesiącach leczenia odsetek pacjentów, przespiających całą noc zwiększył się do 23,5%, zaś istotnej redukcji uległ odsetek pacjentów, którzy ze względu na dolegliwości bólowe budzili się co najmniej dwukrotnie (17,6%). Poprawa jakości snu w badaniu Strick 2014 (o 2,1 pkt w kohorcie I oraz o 3,1 pkt w kohorcie II) również znalazła wyraz w redukcji

częstości wybudzeń ze snu spowodowanych bólem po 12 m-cach obserwacji. Aż 64,5% pacjentów na wyjściu budziło się co najmniej dwukrotnie w ciągu nocy, podczas gdy po 12 m-cach odsetek ten zmalał prawie trzykrotnie (do 22,3%). Jednocześnie odsetek pacjentów z niezaburzonym snem wzrósł z 9,4% do 34,7% pacjentów.

**Tabela 124.**  
**Jakość życia (Schwittay 2013 [1], Strick 2014 [3])**

Rodzaj komponenty	N**	Schwittay 2013 (IV C)			N	Strick 2014 (IV C)		
		Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Średnia zmiana		Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Średnia zmiana
Jakość snu	2904	6,1 pkt.	2,8* (1,9)	3,2 pkt.	1351	5,8 (2,5)	3,7 (2,5)	2,1 pkt.
					531	5,9 pkt.	2,8* pkt.	3,1 pkt.
Jakość życia	2912	6,8 pkt.	3,2*(1,9)	3,5 pkt.	1351	6,5 (2)	4,3 (2,4)	2,2 pkt.
					538	6,5 pkt.	3,1* pkt.	3,4 pkt.
Codzienna aktywność społeczna	2733	7,2 pkt.	3,7* (2,5)	3,5 pkt.	1351	6,6 (2,4)	4,4 (2,6)	2,2 pkt.
					528	6,7 pkt.	3,2* pkt.	3,5 pkt.
Samowystarczalność	2726	5,9 pkt.	3,1* (2,4)	2,8 pkt.	1351	4,9 (2,7)	3,2 (2,5)	1,7 pkt.
					523	4,9 pkt.	2,3* pkt.	2,6 pkt.
Jakość życia seksualnego	2537	6,53 pkt.	4,5* (3,4)	2,0 pkt.	1351	5,7 (3,6)	4,5 (3,4)	1,2 pkt.
					442	5,8 pkt.	3,2* pkt.	2,6 pkt.

\*p<0,001; \*\* - ogółem.

### 12.3.5. Uzyskanie indywidualnego celu leczenia

W obu badaniach indywidualny cel terapeutyczny definiowany jako redukcja natężenia bólu do konkretnej wartości punktowej (poziomu) w skali NRS określano na początku badania *a priori* przez każdego z pacjentów. W próbie *Strick 2014* wybrano dodatkowy indywidualny cel terapeutyczny z obszarów, jakości życia, funkcjonowania fizycznego, psychicznego samopoczucia i innych ocenianych na końcu obserwacji. Autorzy tego badania zdefiniowali następujące kryteria efektywności do odniesienia sukcesu terapii: osiągnięcie jednego lub dwóch z ww. celów indywidualnych (i/lub łączny wskaźnik odpowiedzi) oraz osiągnięcie co najmniej 50% redukcji natężenia bólu.

W pracy *Schwittay 2013* dla populacji ogółem maksymalne natężenie bólu po zakończeniu badania określono na poziomie wynoszącym 2,8 pkt. Po trzech miesiącach leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu ponad połowa pacjentów (65,8%) osiągnęła pożądaną redukcję natężenia bólu do średniego poziomu wynoszącego 2,8 pkt.

W populacji pacjentów wcześniej leczonych silnymi opioidami maksymalne natężenie bólu określono na poziomie 2,95 pkt. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom bólu w analizowanej populacji wynosił 63,5%.

W badaniu *Strick 2014* maksymalne natężenie bólu w kohorcie I badania określono na poziomie wynoszącym 3,0 ± 1,3 pkt. Po trzech miesiącach leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu (kohorta I; N=1351) 38,3% pacjentów osiągnęło pożądaną redukcję natężenia bólu do średniego poziomu wynoszącego 3 pkt. Najczęściej wybierane dodatkowe indywidualne cele

terapeutyczne były otrzymywane w zakresie jakości życia (69,2% pts) oraz funkcjonowania fizycznego (46,8%). 75,1% pts z dostępnymi wynikami (N=1314) osiągnęło indywidualny cel terapeutyczny, natomiast łączny wskaźnik odpowiedzi wynosił 74,3% (N=1361) po 3 miesiącach obserwacji i leczenia. W kohorcie II (N=565) za cel terapeutyczny ustalono średnie natężenie bólu równe  $2,93 \pm 1,2$  pkt. w NRS. Po 12 miesiącach obserwacji 54,3% pacjentów osiągnęło zamierzaną redukcję natężenia bólu. Najczęściej wybierane dodatkowe indywidualne cele terapeutyczne były otrzymywane w zakresie jakości życia (65,3% pts) oraz funkcjonowania fizycznego (47,5%). 88,8% pts z dostępnymi wynikami (N=563) osiągnęło lub przekroczyło indywidualny cel terapeutyczny (15,6% ocen „znacznie lepiej niż oczekiwano”, 40,1% ocen „lepiej niż oczekiwano”, a 33% ocen „jak oczekiwano”), natomiast łączny wskaźnik odpowiedzi wynosił 92,3% (N=586) po 12 miesiącach obserwacji i leczenia.

#### 12.4. Wnioski

Oceniany produkt leczniczy (Palexia retard®) jak wykazano w dwóch dużych, prospektywnych badaniach obejmujących zróżnicowane populacje: ponad 3 000 pacjentów skarżących się na bóle różnego pochodzenia, w tym ponad 1 000 pacjentów leczonych wcześniej silnymi opioidami (Schwittay 2013) oraz blisko 1 500 pacjentów z bólem przewlekłym (głównie LBP), w tym ponad 600 pacjentów leczonych wcześniej silnymi opioidami (Strick 2014), cechuje się porównywalną skutecznością leczenia w porównaniu z obserwowaną w ramach prowadzonych badań klinicznych. Leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej pozwala na znaczącą redukcję bólu. Otrzymany dzięki podaniu TAP<sub>ER</sub> efekt analgetyczny wpływa w sposób bezpośredni na redukcję łącznej liczby analgetyków stosowanych przez pacjentów. Wielkość uzyskanych w obu badaniach efektów leczenia jest tak duża, iż znajduje również swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia pacjentów, co jest widoczne przede wszystkim w zakresie obserwowanej poprawy codziennej aktywności społecznej, samowystarczalności oraz jakości snu.

## 13. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 13.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) w postaci produktu leczniczego Palexia retard® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Palexia retard® (TAP<sub>ER</sub>, tapentadol o przedłużonym uwalnianiu) podawanego w leczeniu bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 24 lipca 2014 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

### 13.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia retard®).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Palexia retard® [3], raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6], aktualnego PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) [7].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa

produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego raportu PSUR.

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia np. o badania bez grupy kontrolnej, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika. Szczegółowe kryteria kwalifikacji badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 4.2.

Działania/zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest tapentadol o przedłużonym uwalnianiu. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, rodzaj komparatora czy jednostkę chorobową.

### **13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Palexia retard®**

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Palexia retard® 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg oraz 250 mg.

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w kontrolowanych badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego Palexia retard® miały głównie łagodne i umiarkowane nasilenie. Najczęściej występowały działania niepożądane ze strony żołądka i jelit a także ośrodkowego układu nerwowego (nudności, zawroty głowy, zaparcia, bóle głowy, senność).

W tabeli poniżej zawarte są wszystkie działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Palexia retard® oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją i częstością występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).



**Tabela 125.**

**Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Palexia retard® (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu) w oparciu o informacje przedstawione w ChPL [3]**

Układ narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100, <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000, <1/100	Rzadko ≥1/ 10 000, <1 000
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość na lek*	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Zmniejszenie apetytu	Spadek masy ciała	-
Zaburzenia psychiczne	-	Lęk, nastrój depresyjny, zaburzenia snu, nerwowość, niepokój ruchowy	Dezorientacja, stan splątania, pobudzenie, zaburzenia percepcji, niezwykle marzenia senne, nastrój euforyczny	Zależność od leku, nieprawidłowe myślenie
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, bóle głowy	Zaburzenia uwagi, drżenie, mimowolne skurcze mięśni	Zaburzenia przytomności, pogorszenie pamięci, zaburzenia psychiczne, omdlenia, uspokojenie polekowe, zaburzenia równowagi, dyzartria, niedoczulica, parestezja	Drgawki, uczucie zbliżającego się zasłabnięcia, nieprawidłowa koordynacja
Zaburzenia oka	-	-	Zaburzenia widzenia	-
Zaburzenia serca	-	-	Zwiększenie częstości rytmu serca, zmniejszenie częstości rytmu serca, palpacje	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Duszność	-	Depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Wymioty, biegunka, dyspepsja	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej	Upośledzone opróżnianie żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka	Pokrzywka	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Zaburzenia mikcji, częstomocz	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	Dysfunkcja seksualna	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Astenia, zmęczenie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość błon śluzowych, obrzęk	Zespół odstawienny, uczucie nienormalności, drażliwość	Uczucie upojenia alkoholowego, uczucie odprężenia

\*Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego, anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego.

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Badania kliniczne, w których produkt leczniczy Palexia retard® stosowano u pacjentów przez okres do 1 roku wykazały niewiele dowodów na występowanie objawów odstawiennych po nagłym

odstawieniu leku i zasadniczo były one sklasyfikowane jako łagodne, jeżeli wystąpiły. Mimo to, należy uważnie obserwować leczonych pacjentów pod kątem wystąpienia objawów odstawiennych i wdrożyć odpowiednie leczenie w razie ich wystąpienia.

Ryzyko wystąpienia myśli samobójczych i popełnienia samobójstwa jest większe u pacjentów z bólem przewlekłym. Dodatkowo, stosowanie substancji posiadających wyraźny wpływ na układ monoaminergiczny jest związane ze wzrostem ryzyka samobójstwa u pacjentów cierpiących na depresję, szczególnie na początku leczenia. Dane uzyskane z badań klinicznych oraz z raportów po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie dostarczyły dowodów na istnienie zwiększonego ryzyka w przypadku tapentadolu.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

W tabeli przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu.

**Tabela 126.**  
**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania TAP<sub>ER</sub> [3]**

<p><b>Potencjał uzależniająca i możliwość nadużywania oraz uzależnienia od tapentadolu</b></p>	<p>Produkt leczniczy Palexia retard® ma potencjał uzależniająca 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 <math>\mu</math> muszą być uważnie monitorowane pod względem objawów nadużywania i uzależnienia.</p>
<p><b>Depresja oddechowa</b></p>	<p>Podczas stosowania dużych dawek lub u pacjentów wrażliwych na działanie leków z grupy agonistów receptora opioidowego <math>\mu</math>, 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. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, przeciwbólowego agonisty receptora opioidowego <math>\mu</math>, a produkt leczniczy Palexia retard® należy zastosować u takich pacjentów w możliwie najmniejszej, skutecznej dawce oraz wyłącznie w warunkach ścisłego nadzoru medycznego. W razie wystąpienia depresji oddechowej, powinna być ona leczona jak każda inna taka depresja, indukowana przez agonistę receptora opioidowego <math>\mu</math>.</p>
<p><b>Urazy głowy i zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe</b></p>	<p>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. Leki przeciwbólowe z grupy agonistów receptora opioidowego <math>\mu</math> mogą przysłać obraz kliniczny u pacjentów po urazie głowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów po urazie głowy i z guzami mózgu.</p>
<p><b>Drgawki</b></p>	<p>Nie oceniono 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 <math>\mu</math>, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem występowania drgawek.</p>
<p><b>Zaburzenia czynności nerek</b></p>	<p>Nie badano produktu leczniczego Palexia retard® w testach skuteczności klinicznej z grupą kontrolną u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.</p>

<p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b></p>	<p>W badaniu klinicznym u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono 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 rozpoczęciu 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.</p>
<p><b>Stosowanie u pacjentów z chorobami trzustki i dróg żółciowych</b></p>	<p>Substancje czynne z grupy agonistów receptora opioidowego <math>\mu</math> 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.</p>
<p><b>Mieszani agoniści/antagoniści receptorów opioidowych</b></p>	<p>Produkt leczniczy Palexia retard® należy stosować ostrożnie z mieszanymi agonistami/antagonistami receptora opioidowego <math>\mu</math> (jak pentazocyna, nalbufina) lub częściowymi agonistami receptora opioidowego <math>\mu</math> (jak buprenorfina). U pacjentów stosujących buprenorfinę w celu leczenia uzależnienia od opioidów należy rozważyć alternatywną możliwość leczenia (np. przerwanie stosowania buprenorfiny na pewien czas), jeżeli zastosowanie pełnego agonisty receptora opioidowego <math>\mu</math> (jak tapentadol) staje się konieczne w przypadku wystąpienia bólu ostrego. Donoszono, że w przypadku jednoczesnego zastosowania pełnego agonisty receptora opioidowego <math>\mu</math> z buprenorfiną zachodzi konieczność użycia większej dawki pełnego agonisty oraz ciągłej kontroli pacjenta w kierunku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa.</p>
<p><b>Inne</b></p>	<p>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.</p>

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Na podstawie informacji przedstawionych w ChPL Palexia retard® wynika, że produkty lecznicze zawierające benzodiazepiny, barbiturany i opioidy (leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe lub stosowane zastępczo) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, jeśli stosowane są w skojarzeniu z produktem leczniczym Palexia retard®. Leki hamujące ośrodkowy układ nerwowy (np. benzodiazepiny, leki antypsychotyczne, antagoniści receptorów histaminowych H<sub>1</sub>, opioidy, alkohol) mogą nasilać sedatywne działanie tapentadolu i zaburzać zdolność koncentracji. Dlatego, w przypadku planowania jednoczesnego zastosowania produktu leczniczego Palexia retard® z lekami hamującymi czynność oddechową lub czynności ośrodkowego układu nerwowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub oby stosowanych produktów leczniczych.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania pacjentowi produktu leczniczego Palexia retard® z lekami o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptora opioidowego  $\mu$  (jak pentazocyna, nalbufina) lub lekami będącymi częściowymi agonistami receptora opioidowego  $\mu$  (jak buprenorfina).

W pojedynczych przypadkach donoszono o występowaniu zespołu serotoninowego podczas stosowania tapentadolu jednocześnie z serotonergicznymi produktami leczniczymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs, ang. *serotonin re-uptake inhibitors*). Objawami zespołu serotoninowego mogą być np. splątanie, pobudzenie, gorączka, pocenie się, ataksja, hiperrefleksja, mikronie i biegunka. Odstawienie serotonergicznych produktów leczniczych zwykle przynosi gwałtowną poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

Głównym szlakiem eliminacji tapentadolu jest mechanizm sprzęgania z kwasem glukuronowym za pośrednictwem transferazy urydynodifosforanowej (UGT, ang. *uridine diphosphate transferase*), głównie jej lizoform UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7. Z tego powodu jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów tych izoenzymów (np. ketokonazolu, flukonazolu, kwasu mlekofenamowego) może prowadzić do zwiększonego ogólnoustrojowego narażenia na działanie tapentadolu.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tapentadolu z substancjami o silnym działaniu indukującym enzymy (np. ryfampicyna, fenobarbital, dziurawiec zwyczajny) podczas rozpoczynania lub kończenia ich przyjmowania. Może to bowiem prowadzić do obniżonej efektywności tapentadolu lub ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów przyjmujących inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO1) lub u pacjentów, którzy przyjmowali je w ciągu ostatnich 14 dni z powodu potencjalnego efektu zwiększenia stężenia noradrenaliny w synapsach, co może wywołać działania niepożądane ze strony układu krążenia, jak przełom nadciśnieniowy.

#### 13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>].

Na stronach EMA URPL oraz FDA nie znaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Palexia retard® (tabletki; tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu).

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Palexia retard®, aktualne na dzień 24 lipca 2014 r.

[Redacted content]

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

### 13.6. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTM, dane dotyczące poszerzonej oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań RCT, włączonych wcześniej do analizy skuteczności, często nie są wystarczające z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji lub zbyt małej liczby pacjentów do nich włączonych. A zatem, kryteria włączenia badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji badań RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono zarówno, opublikowane badania: obserwacyjne (bez grupy kontrolnej), postmarketingowe (IV fazy), typu *extension*, jak i randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone na jak najliczniejszej populacji pacjentów (możliwość uwzględnienia uwzględniając m.in. analizy zbiorcze) oraz z długim horyzontem czasowym ( $\geq 12$  tyg.), w których bezpośrednio porównano bezpieczeństwo TAP<sub>ER</sub> z PL, w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym (nowotworowym oraz nienowotworowym), który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Mając powyższe na uwadze, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

Przeglądy systematyczne, w których analizowano dane dotyczące bezpieczeństwa:

- > Desai 2014 [8]
- > Sendecor 2014 [9];
- > Chaparro 2014/2013 [10];
- > Merker 2012 [11];
- > Candiotti 2010 [12].

Długoterminowe badanie extension (do 2 lat):

- NCT00487435 [13, 14, 15, 16, 17].

Badania RCT bezpośrednio porównujące TAP<sub>ER</sub> z PL:

- Schwartz 2011 [18, 19];

■ Opracowania wtórne: Lange 2010 [26], Etropolski 2013 [25], Merchant 2013 [27], Biondi 2014 [28], w których przedstawiono zbiorczą analizę (pooled analysis) dla TAP<sub>ER</sub> vs PL z 3 badań (Afilalo 2010 [20, 21], Buynak 2010 [22, 23], ■■■■■■)

Badania kliniczne bez grupy kontrolnej:

- Gálvez 2013 [29, 30];
- Mercadante 2012 [31];
- Mercadante 2014 [32];
- Steigerwald 2012 [33, 34, 35];
- Steigerwald 2012b [35, 36, 37];
- Steigerwald 2013 [38, 39].

Badanie postmarketingowe (IV fazy o charakterze obserwacyjnym):

- Schwittay 2013 [40, 41];
- Strick 2014 [42].

Należy zauważyć, iż badania Afilalo 2010, Buynak 2010 oraz ■■■■■■ zostały włączone do analizy głównej raportu (porównanie: TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>).

### 13.7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W związku z faktem, iż najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej) odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, zasadnym jest ich przeanalizowanie pod kątem identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

Zidentyfikowano 5 publikacji będących przeglądami systematycznymi, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) w leczeniu przewlekłego bólu:

1. Snedecor 2014: Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Practice*. 2014 Feb; 14(2):167-84.
2. Desai 2014: Desai B, Freeman E, Huang E, Hung A, Knapp E, Breunig IM, et al. *Clinical*

*value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy. Expert Rev Clin Pharmacol 2014 Mar;7(2):203-9.*

3. Chaparro 2014/2013: Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 27;8:CD004959. doi: 10.1002/14651858.CD004959.pub4. An update of the cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014 Apr 1; 39 (7): 556-63;
4. Merker 2012: Merker M, Dinges G, Kocha t, Kranke P, Morin AM. Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien. *Der Schmerz* 2012; 26: 16-26;
5. Candiotti 2010: Candiotti KA, Gitlin MC. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution? *Curr Med Res Opin.* 2010 Jul;26(7):1677-84.

Zestawienie zidentyfikowanych w ramach powyższych przeglądów systematycznych badań klinicznych spełniających kryteria PICO przyjęte przez autorów niniejszego raportu zostało przedstawione w rozdziale 5 w Tabeli 3.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających profil bezpieczeństwa TAP<sub>ER</sub> (Palexia retard®) względem OXY<sub>CR</sub> lub w porównaniu do podania placebo we wnioskowanym wskazaniu.



Tabela 127.

Tabularyczne zestawienie wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo TAP<sub>ER</sub> (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu (Desai 2014, Smedecor 2014, Chaparro 2013/2014, Merker 2012, Candioti 2010) [8, 9, 10, 11, 12]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Desai 2014 [8]</b> Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IB</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> od 1966 do czerwca 2013.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci (dorośli) z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową. <b>Interwencja:</b> tapentadol ER. <b>Komparator:</b> placebo. <b>Punkty końcowe:</b> zmiana natężenia bólu (NRS); odpowiedź na leczenie (co najmniej 30%) (NRS); utrata pacjentów z leczenia/badania, TEAEs. <b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania kliniczne (RCT);</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> Cochrane Reviews, PubMed, Ovid MEDLINE oraz ClinicalTrials.gov;</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> 'tapentadol' OR 'Nucynta' OR 'Palexia' AND 'pregabalin' OR 'gabapentin' OR 'tramadol' OR 'carbamazepine' OR 'oxycodone' OR 'duloxetine' OR 'painful diabetic neuropathy' OR 'PDPN' OR 'DPN' OR 'Diabetic Neuropathy' OR 'Neuropathic Pain' OR 'side effects' OR 'quality of life' OR 'pharmacokinetics' OR 'economics' OR 'cost-effectiveness' OR 'compliance' OR 'utility' OR 'budget impact' OR 'abuse' OR 'efficacy';</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> badania pacjentów poddanych terapii tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu (IR), pacjenci, u których nie zdiagnozowano bolesnej obwodowej neuropatii cukrzycowej, komentarze.</li> </ul> <p>język: angielski.</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego Desai 2014 uwzględniono badania kliniczne dotyczące zastosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (ER) w leczeniu dorosłych pacjentów z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową. Ocenianą interwencją w ramach omawianego przeglądu systematycznego był tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, którego zastosowanie omówiono w oparciu o wyniki badania Schwarz 2011 oraz Vinik 2012 (poster konferencyjny). Badania te dotyczą bezpośredniego porównania TAP<sub>ER</sub> względem PL. Badanie Schwarz 2011 zostało uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA i opisane w poszerzonej analizie bezpieczeństwa, natomiast poster Vinik 2012 został wyłączony z niniejszego przeglądu HTA. <b>Wyniki i wnioski (ogólne z przeglądu systematycznego):</b> W ramach przeglądu systematycznego Desai 2014 nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników dla tapentadolu ER. Zastosowanie tapentadolu ER analizowano w 2 próbach klinicznych, na podstawie których wykazano, że tapentadol ER wykazywał istotne statystycznie zmniejszenie uczucia bólu w porównaniu do placebo (SMD = -1,30, 95% CI: -1,70; -0,92 w badaniu Schwarz 2011 oraz SMD = -0,95, 95% CI: -1,42; -0,49 w badaniu Vinik 2012). Ponadto, więcej pacjentów leczonych TAP<sub>ER</sub> uzyskało klinicznie istotną co najmniej 30% odpowiedź na leczenie w skali NRS w porównaniu do pacjentów stosujących placebo. W zakresie analizowanych TEAEs do najczęstszych należały: nudności, zawroty głowy, senność, zaparcia, wymioty i ból głowy. Odnotowano wyższe odsetki pacjentów stosujących tapentadol ER, u których odnotowano TEAEs oraz przerwanie leczenia z powodu TEAEs w porównaniu do grupy placebo.</p>
<p><b>Smedecor 2014 [9]</b> Źródło finansowania: Pfizer Inc. Podtyp badania: IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej wszystkich dostępnych interwencji farmakologicznych w leczeniu pacjentów z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą. <b>Przedział czasu objęty</b></p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci (dorośli) z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową. <b>Interwencja:</b> wszystkie dostępne interwencje farmakologiczne m.in. tapentadol ER (rekomendowane i nierekomendowane). <b>Komparator:</b> Placebo. <b>Punkty końcowe:</b> ocena średniego dziennego natężenia bólu (NRS, VAS) lub</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego Smedecor 2014 uwzględniono badania kliniczne dotyczące zastosowania wszystkich dostępnych interwencji farmakologicznych, w tym opioidów w leczeniu dorosłych pacjentów z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową. Ocenianą interwencją w ramach omawianego przeglądu systematycznego był m.in. tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, którego zastosowanie omówiono w oparciu o wyniki badania Schwarz 2011. Badanie to dotyczy bezpośredniego porównania TAP<sub>ER</sub> względem PL.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>wyszukiwaniem:</b> do 2011.</p>	<p>24-godzinne natężenie bólu; odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% i 50%) (NRS VAS); ocena jakości życia – EQ-5D, przerwanie leczenia/badania, AEs.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania kliniczne (RCTs) trwające co najmniej 4 tygodnie;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed/MEDLINE, EMBASE oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects;</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> szczegółowo omówione w opracowaniu wtórnym <i>Snedecor 2014</i>;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> badania na pacjentach z bólem ogólnym, gdzie nie wyróżniono w analizie podgrupy pacjentów z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową; pacjenci stosujący terapię: skojarzoną z nielekowymi formami leczenia tj. fizykoterapia, podawaną dożylnie lub domięśniowo, niedobytą bólu neuropatycznego, bez recepty, z suplementami diety;</li> </ul> <p><b>język:</b> nie ograniczono.</p>	<p>Badanie to zostało uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA <b>Lopisane w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.</b></p> <p><b>Wyniki i wnioski (ogólne z przeglądu systematycznego):</b> W ramach przeglądu systematycznego <i>Snedecor 2014</i> przeprowadzono ilościową agregację wyników dla badanych interwencji.</p> <p>Zastosowanie 29 interwencji (m.in. tapentadol ER, oksykodon, tramadol), analizowano w 58 próbach klinicznych (ogółem 11 883 pacjentów), na podstawie których wykazano, że leki te są lepsze od podania placebo w zakresie zmiany natężenia bólu w skali NRS (od SMD = -3,29, 95% CI: -4,21; -2,36 dla walproinianu sodu do SMD = 1,67, 95% CI: -0,47; 0,6 dla Sativex; SMD = -1,4 dla TAP<sub>ER</sub>) oraz w skali VAS (od SMD = -21,88, 95% CI: -27,06; -16,68 dla pregabaliny ≥ 300 mg/d do SMD = -3,09, 95% CI: -3,99; -2,18 dla topiramatu). Analiza stosunku RR dla dwóch terapii o skrajnych wynikach względem 30% odpowiedzi na leczenie dla Sativex RR = 0,78, a dla lidokainy 5% RR = 1,84, potwierdziła, że najlepsza terapia jest tylko nieznacznie lepsza od najgorszej (RR = 1,29 dla TAP<sub>ER</sub>). Ta sama analiza odnośnie 50% odpowiedzi na leczenie (od RR = 0,98 95% CI: 0,56; 1,52 dla amitriptyliny poprzez RR = 1,4 dla TAP<sub>ER</sub>, do RR = 2,25 95% CI: 1,51; 3,00 dla kwasu alfa-liponowego) wskazała na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami (3,39 95% CI: 0,88; 3,34). Najniższe ryzyko AEs wykazała fluoksetyna (RR = 0,94, 95% CI: 0,62; 1,23), a największe oksykodon (RR = 1,55, 95% CI: 1,45; 1,64). RR = 1,26 dla TAP<sub>ER</sub>. W żadnej z badanych interwencji ryzyko wystąpienia AEs nie było statystycznie niższe niż w przypadku placebo.</p> <p>RR dla przerwania badania/leczenia wahało się od 0,8 do 1,5 (RR = 1,01 dla TAP<sub>ER</sub>).</p>	
<p><b>Chaparro 2013/2014</b> <b>Zródło</b> <b>finansowania:</b> brak informacji <b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej opioidów w leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> 2006-2012.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci (dorośli) z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa.</p> <p><b>Interwencja:</b> Tapentadol ER oraz inne opioidy (stosowane w monoterapii lub jako terapia skojarzona).</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana natężenia bólu (VRS, VAS, FVPS), ocena funkcjonowania na podstawie kwestionariuszy – ODI, RMDQ, QBPDS, ogólna poprawa – satysfakcja pacjenta, jakość życia, odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% i 50%), niesprawność związana z pracą TEAEs, inne – np. uzależnienie, przypadki przedawkowania, stosowanie innych leków</p>	<p>Badanie to zostało uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.</p> <p><b>Wyniki i wnioski (ogólne z przeglądu systematycznego):</b> W ramach przeglądu systematycznego <i>Chaparro 2013/2014</i> nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników dla tapentadolu ER.</p> <p>Zastosowanie silnych opioidów (tapentadol ER, morfina, hydromorfon, oksykodon, oraz oksymorfon), analizowano w 6 próbach klinicznych (ogółem 1 887 pacjentów), na podstawie</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji (nie-opioidowych).	Wyniki i wnioski
<p><b>Merker 2012 [11]</b> Źródło: finansowania: brak Podtyp badania: IA</p>	<p><b>Celi:</b> Ocena profilu bezpieczeństwa (zdarzeń/ działań niepożądanych) związanych z zastosowaniem tapentadolu względem oksykodonu. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do 2010.</p>	<p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania kliniczne (RCTs) trwające co najmniej 4 tygodnie;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> Cochrane Back Review Group's Specialized Register, CENTRAL, CINAHL and PsycINFO, MEDLINE, EMBASE oraz bibliografia zidentyfikowanych publikacji;</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> szczegółowo omówione w załączniku (Appendix) do opracowania <i>Chaparro 2013/2014</i>;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> pacjenci z: nowotworem, infekcjami, stanem zapalnym stawów lub złamaniami kompresyjnymi; badania, w których &lt;50% pacjentów miało przewlekły ból dolnego odcinka kręgosłupa lub, w których autorzy nie raportowali wyników dla tej populacji chorych;</li> <li>• <b>język:</b> nie ograniczono.</li> </ul> <p><b>Populacja:</b> pacjenci, z przewlekłym bólem o dużym nasileniu lub z ostrym bólem o umiarkowanym do dużego nasilenia. <b>Interwencja:</b> porównanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonom o kontrolowanym uwalnianiu lub porównanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu. <b>Punkty końcowe:</b> działania niepożądane typowe dla opioidów (nudności, wymioty, zaparcia, śwędzenie).</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania RCT;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> Medline, CENTRAL;</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> nie podano;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> inne rodzaje publikacji niż badania RCT; duplikaty, które nie wnoszą nowych danych, badania retrospektywne; badania, w których brak informacji</li> </ul>	<p>których wykazano, że leki te są lepsze od podania placebo w zakresie zmiany natężenia bólu (SMD = -0,43, 95% CI: -0,52; -0,33; średnia wartość dowodów) oraz funkcjonowania pacjenta (SMD = -0,26, 95% CI: -0,37; -0,15; średnia wartość dowodów). Ponadto, w zakresie analizowanych zdarzeń niepożądanych, odnotowano wyższą częstość wystąpienia senności (8,7%), nudności (23,1%) oraz zaparć (9,6%) niż w grupie placebo (senność: 2,5%; nudności: 10,2% oraz zaparcia: 3,6%).</p> <p>Jak podkreślił autorzy przeglądu systematycznego <i>Chaparro 2013/2014</i> badania uwzględnione w opracowaniu charakteryzowały się: wysokim odsetkiem pacjentów, którzy wypadli z badania, krótkim czasem trwania badań oraz ograniczonymi możliwościami oceny poprawy funkcjonowania pacjentów. Ponadto, w badaniach nie raportowano SAEs, ryzyka uzależnienia lub przedawkowania lub komplikacji (np. zaburzeń snu, hiperalgezji, hipogonadyzmu). W zakresie zdarzeń niepożądanych</p>
			<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego <i>Merker 2012</i> dotyczyły porównania TAP<sub>ER</sub> (ocenia interwencja) z OXY<sub>CR</sub> (wybrany komparator) oraz TAP<sub>IR</sub> w porównaniu do OXY<sub>IR</sub>. W ramach omawianego przeglądu systematycznego przeprowadzono łączną metaanalizę wyników z badań dotyczących zastosowania TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub> (<i>Buynak 2010, Afiatio 2010, Wild 2010</i> - badania opublikowane; <i>Lange 2010</i> - analiza zbiorcza) oraz uwzględniających podanie TAP<sub>IR</sub> względem OXY<sub>IR</sub> (<i>Hale 2009</i> oraz analiza <i>post-hoc</i> do tego badania opisana w referencji <i>Vorsanger 2010, Hartrick 2009, Daniels 2009a, 2009b</i>). W ramach opracowania przeprowadzono analizę dotyczącą częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych.</p> <p><u>Wszystkie powyższe opublikowane, badania kliniczne dotyczące zastosowania TAP<sub>ER</sub> zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA (tj. <i>Buynak 2010, Afiatio 2010, Wild 2010</i>).</u></p> <p><b>Wyniki:</b> Z uwagi na fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego <i>Merker 2012</i> przeprowadzono łączną, ilościową agregację wyników z badań oceniających zastosowanie dwóch różnych formułacji tapentadol (ER i IR), nie możliwe jest przedstawienie wyników osobno dla każdej z nich.</p> <p>Poniżej uwzględniono wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa dla badań, w których porównywano TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> oraz TAP<sub>IR</sub> vs OXY<sub>IR</sub>.</p>

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

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	wyniki i wnioski
		o miareczkowaniu dawki w celu określenia dawek równoważnych dla TAP i OXY wraz z podaniem dowodów różnicy w zakresie skuteczności analgetycznej porównywanych grup; brak informacji w zakresie okresu obserwacji; brak jednoznacznych informacji w zakresie dawkowania; występowanie istotnych (losowych) różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów biorących udział w badaniach; niska jakość metodologiczna (<3 punktów w skali Oxford);	<b>Punkt końcowy</b> <b>Wynik meta analizy Risk Ratio (95% CI)</b> 0,61 (0,57; 0,66) 0,50 (0,41; 0,60) 0,47 (0,40; 0,56) 0,46 (0,37; 0,58)
<b>Candiotti 2010</b> [12] Źródło finansowania: Johnson & Johnson Pharmaceutical Services, L.L.C. Podtyp badania: IB	<b>Cel:</b> Ocena profilu bezpieczeństwa (działań niepożądanych związanych z zastosowaniem opioidów w leczeniu nielowotworowego, przewlekłego bólu o nasileniu od umiarkowanego do dużego. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny metaanalizy. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> od 1950 do 2010.	o miareczkowaniu dawki w celu określenia dawek równoważnych dla TAP i OXY wraz z podaniem dowodów różnicy w zakresie skuteczności analgetycznej porównywanych grup; brak informacji w zakresie okresu obserwacji; brak jednoznacznych informacji w zakresie dawkowania; występowanie istotnych (losowych) różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów biorących udział w badaniach; niska jakość metodologiczna (<3 punktów w skali Oxford); • <b>język:</b> nie podano.	<b>Wnioski:</b> Wyniki oraz wnioski uzyskane na podstawie przeprowadzonej metaanalizy w ramach omawianego przeglądu systematycznego Merker 2012 nie można odnieść bezpośrednio do oceny bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji TAP <sub>ER</sub> względem wybranego komparatora (OXY <sub>CR</sub> ). W ramach omawianego przeglądu systematycznego przeprowadzono agregację wyników łącznie dla badań dotyczących zastosowania TAP <sub>ER</sub> i TAP <sub>IR</sub> . Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wykazały wyższą potencjału przeciwbólowego tapentadolu (ER i IR) nad oksykodone (CR i IR) w zakresie najczęściej występujących działań niepożądanych typowych dla opioidów tj. zaburzeń żołądkowo-jelitowych.
		<b>Populacja:</b> pacjenci, z przewlekłym bólem nielowotworowym o umiarkowanym do dużego nasilenia. <b>Interwencja:</b> opioidowe leki przeciwbólowe (m.in. tapentadol ER i IR). <b>Punkty końcowe:</b> działania niepożądane typowe dla zastosowania opioidów. <b>Metodyka:</b> • <b>typ badania:</b> badania (nie podano dokładnie jakie) oraz przeglądy (nie doprecyzowano jakie); • <b>przeszukiwane bazy:</b> Medline;; • <b>słowa kluczowe:</b> „chronic non-cancer pain”, „opioids”, „undertreatment”, „adherence”, „compliance”; • <b>kryteria wykluczenia:</b> nie podano; • <b>język:</b> angielski.	<b>Wnioski (ogólne):</b> Na podstawie dotychczasowych wyników z badań klinicznych wykazano, że efektywność tapentadolu jest porównywalna z innymi, tradycyjnymi opioidami. Na uwadze należy jednak mieć jego szerszą tolerancję w zakresie poprawy profilu tolerancji obejmującego ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o charakterze pokarmowym.

### 13.8. Badanie *extension* (NCT00487435): TAP<sub>ER</sub>

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono również jedno prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne bez grupy kontrolnej prowadzone w schemacie otwartym (*open-label*), będące kontynuacją (badanie *extension*) 4 randomizowanych badań klinicznych (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, *Wild 2010* oraz *Etropolski 2010* – badanie *cross-over*, wyłączone z niniejszego raportu), w którym oceniano efektywność kliniczną leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w dawce wynoszącej od 100 do 250 mg dwa razy na dobę (*bid*) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów (OA, ang. *osteoarthritis pain*) lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (LBP, ang. *low back pain*) (NCT00487435) [13, 14, 15, 16, 17].

Autorzy raportu włączyli badanie NCT00487435 do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na dużą liczebność próby (N=1 154 pts.) oraz bardzo długi horyzont czasowy (do dwóch lat leczenia TAP<sub>ER</sub>).

Wyniki badania zostały przedstawione jedynie w postaci posterów udostępnionych przez firmę zlecającą [13, 14, 15] oraz abstraktu *McCann 2010* [16]. Odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników omawianego badania w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [17].

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *Schwartz 2011* przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 128.**  
Charakterystyka badania włączonego do analizy (NCT00487435)

Badanie	NCT00487435 (III B)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Metodyka	Badanie <i>extension</i> : prospektywne badanie typu <i>open-label</i> bez grupy kontrolnej (faza III b)
Informacje o utracie pacjentów z badania	TAK (39,5%)
Źródła finansowania	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
Publikacje do badania	abstrakt <i>McCann 2010</i> [16], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [17]
Identyfikator badania	NCT00487435

#### 13.8.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania NCT00487435 przedstawiono poniżej.

**Tabela 129.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania NCT00487435**

NCT00487435	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci (mężczyźni oraz kobiety niebędące w ciąży oraz niekarmiące piersią) <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu;</li> <li>▪ Pacjenci, którzy ukończyli leczenie w jednym z poniższych badań klinicznych:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 15-tyg. badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w postaci doustnej (w dawce 100-250 dwa razy dziennie) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu (również podawanego w postaci doustnej (w dawce 20-50 mg dwa razy dziennie) oraz placebo w próbie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (Afilalo 2010; NCT00421928);</li> <li>▪ 15-tyg. badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w postaci doustnej (w dawce 100-250 dwa razy dziennie) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu (również podawanego w postaci doustnej (w dawce 20-50 mg dwa razy dziennie) oraz placebo w próbie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym bólem dolnego odcinka kręgosłupa (Buynak 2010; NCT00449176);</li> <li>▪ 4-tyg. badanie przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (cross-over), w którym oceniano czy TAP<sub>ER</sub> jest ekwianalgetyczny TAP<sub>TR</sub> (dose conversion) w populacji pacjentów z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa (Etropolski 2010; NCT00594516);</li> <li>▪ 52-tyg. badanie kliniczne, w którym porównywano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (Wild 2010, NCT00361504).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gotowość do podjęcia leczenia TAP<sub>ER</sub> w czasie niniejszego badania extension.</li> <li>▪ Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków;</li> <li>▪ Historia choroby nowotworowej (w ciągu ostatnich 2 lat), zespołu drgawkowego, padaczki, uszkodzenia mózgu (łagodny lub umiarkowany uraz w ciągu 1 roku, poważne szkody w 15 lat), lub udaru mózgu w ciągu 1 roku;</li> <li>▪ Umiarkowana do ciężkiej niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek, niekontrolowane nadciśnienie lub klinicznie istotne historia alergii lub nadwrażliwości do tapentadolu lub paracetamol (lub jego składników).</li> </ul>

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 1 154 pacjentów włączonych do badania NCT00487435.

**Tabela 130.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów (NCT00487435) [17]**

Parametr		NCT00487435
		TAP <sub>ER</sub>
Liczebność populacji, N		1154
Wiek w latach, średnia (SD)		54,3 (11,43)
Kategorie wiekowe, n (%)	< 65 lat	954
	$\geq 65$ lat	200
Płeć męska, n (%)		486
Płeć żeńska, n (%)		668

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej NCT00487435 zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 1 154 pacjentów (powyżej 18 r.ż.) z przewlekłym bólem nienowotworowym, o nasileniu od umiarkowanego do dużego, spowodowanym chorobą zwyrodnieniową (ang. *osteoarthritis pain*) stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (ang. *low back pain*).

### 13.8.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (TAP<sub>ER</sub>) zastosowanej w badaniu NCT00487435.

**Tabela 131.**  
**Charakterystyka interwencji (NCT00487435)**

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Czas trwania badania	Całkowity czas leczenia TAP <sub>ER</sub>
NCT00487435 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP <sub>ER</sub> ): 100-250 mg podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	48 tyg.	Do 2 lat

Badanie obejmowało 3 fazy: faza skryningu oraz miareczkowania (do 4 tyg.), 48-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego (*maintenance period*) oraz okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Okres miareczkowania (4-tygodniowy okres dostosowywania dawki): fazę miareczkowania dawki tapentadolu ER musieli odbyć pacjenci z badań: *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* oraz *Etropolski 2010*. Pacjenci, którzy przez rok stosowali tapentadol ER w badaniu *Wild 2010*, nie wymagali przejścia fazy miareczkowania.

W czasie 48-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance period*), wszyscy pacjenci przyjmowali ocenianą interwencję w dawce 100-250 mg bid. Pod ścisłym nadzorem lekarza dozwolona była zmiana dawki TAP<sub>ER</sub>.

Stosowanie leków przeciwbólowych innych niż ocenianych w badaniu (tj. TAP<sub>ER</sub>) była zabroniona, za wyjątkiem paracetamolu, jako leku ratunkowego (w dawce ≤1 000 mg/dobę) stosowanego maksymalnie przez 7 kolejnych dni oraz nie więcej niż 14 z 30 dni.

Zastosowanie neuroleptyków, inhibitorów monoaminooksydazy oraz kortykosteroidów podczas 14-dniowej fazy skryningu oraz w czasie trwania badania było zabronione. Jeżeli pacjenci w okresie co najmniej 30 dni przed skryningiem stosowali stałe dawki takich leków jak: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, benzodiazepiny, leki stosowane w chorobie Parkinsona, leki przeciwdrgawkowe, stabilizatory nastroju (leki lekko uspakajające oraz nasenne), protokół badania dopuszczał ich przyjmowanie w czasie jego trwania.

### 13.8.3. Bezpieczeństwo

Autorzy badania NCT00487435 analizowali bezpieczeństwo stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w czasie rocznej, niezaślepionej fazy *extension* z uwzględnieniem takich punktów końcowych jak: przerwania udziału w badaniu, przerwania leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane (TEAEs) oraz parametry życiowe i laboratoryjne. Ocena bezpieczeństwa tego okresu została przedstawiona dla populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę niezamaskowanego tapentadolu ER (N=1 154 pts.). Okres leczenia oraz obserwacji wyniósł 1 rok. Należy podkreślić, iż w przypadku pacjentów, uczestniczących wcześniej w rocznym badaniu *Wild 2010*, pacjenci byli wystawieni na leczenie ocenianą interwencją przez dwa lata (N=249 pts.). Z tej przyczyny, autorzy raportu przedstawili

również wyniki dla tej subpopulacji pacjentów,

Autorzy badania analizowali zdarzenia niepożądane określone jako TEAEs (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się po przyjęciu pierwszej dawki leku (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (dotyczy fazy miareczkowania). Poddane ocenie zdarzenia niepożądane są sklasyfikowane według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA 11.0).

### 13.8.3.1. Przerwanie leczenia

Wszyscy pacjenci włączeni do badania *extension* NCT00487435 przyjęli co najmniej jedną dawkę ocenianego leku i zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa. Roczne badanie NCT00487435 ukończyło 60,5% pacjentów (697/1 152). Najczęstszym powodem rezygnacji były zdarzenia niepożądane (13%) oraz decyzja pacjenta (10,6%). Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 132.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia; TAP<sub>ER</sub> (NCT00487435)

Badanie	Powody przerwania leczenia	TAP <sub>ER</sub>	
		N=1 152*	N=249**
		n (%)	n (%)
NCT00487435 (II A)	Ogółem	455 (39,5)	60 (24,1)
	Zdarzenia niepożądane	150 (13,0)	16 (6,4)
	Decyzja pacjenta	122 (10,6)	18 (7,2)
	Brak <i>compliance</i>	46 (4,0)	5 (2,0)
	Utrata z okresu <i>follow-up</i>	43 (3,7)	5 (2,0)
	Brak skuteczności	37 (3,2)	5 (2,0)
	Ciąża	2 (0,2)	-
	Zgon <sup>^</sup>	2 (0,2)	-
	Rezolucja bólu	1 (0,1)	-
	Inne	52 (4,5)	11 (4,4)

\*2 pacjentów nie wypełniło formularzy (ang. *case-report form*) na końcu badania;

\*\*Subpopulacja pacjentów z badania *Wild 2010*, której leczenie TAP<sub>ER</sub> trwało prawie 2 lata;

<sup>^</sup>Jeden dodatkowy zgon, mający 3 dni po przerwaniu leczenia z powodu decyzji pacjenta.

Dane powyżej wskazują, że odsetki pacjentów, którzy stosowali leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu przez okres 2 lat (24,1%) uległy zmniejszeniu względem pacjentów otrzymujących leczenie TAP<sub>ER</sub> przez rok (39,5%).

### 13.8.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane



W badaniu NCT00487435 analizowano również częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious* TEAEs). U pacjentów stosujących ocenianą interwencję przez rok częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych jest niska i wyniosła 7,3% (84/1 154 pts). Jedynie u 10 pacjentów (0,9%) odnotowane ciężkie TEAEs zostały w opinii badaczy zakwalifikowane jako mogące mieć potencjalnie związek z zastosowanym leczeniem. Natomiast w zakresie subpopulacji pacjentów z badania *Wild 2010* (2 lata leczenia TAP<sub>ER</sub>) częstość wystąpienia ciężkich TEAEs wyniosła 9,2% (23/249). A zatem, można stwierdzić, że długoterminowe leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest terapia bezpieczną oraz dobrze tolerowaną, a częstość odnotowanych ciężkich TEAEs nie przekracza 10%.

### 13.8.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)

Autorzy badania *extension* NCT00487435 przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie zastosowanego leczenia (TEAEs). Dane zostały przedstawione jako liczba/odsetek pacjentów, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane.

**Tabela 133.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane TEAEs; TAP<sub>ER</sub> (NCT00487435)

Badanie	TEAEs, n (%)	TAP <sub>ER</sub> [N=1 154]
NCT00487435 (II A)	Bóle głowy	151 (13,1)
	Nudności	136 (11,8)
	Zaparcia	128 (11,1)
	Biegunki	110* (9,5)
	Bezsennaść	100* (8,7)
	Zawroty głowy	98* (8,5)
	Zapalenie nosogardła	77* (6,7)
	Zmęczenie	77* (6,7)
	Wymioty	73* (6,3)
	Infekcja górnych dróg oddechowych	72* (6,2)
	Zapalenie zatok	63* (5,5)
	Infekcje moczowe	63* (5,5)
	Bóle stawów	63* (5,5)
	Senność	61* (5,3)
Niepokój	61* (5,3)	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowanych w długoterminowym badaniu *extension* (okres leczenia TAP<sub>ER</sub> obejmujący okres max. do 2 lat) zaliczono: bóle głowy (13,1%), nudności (11,8%) oraz zaparcia (11,1%) i biegunki (9,5%). Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych TEAEs jest stosunkowo niska i nie przekracza 15%.

Podsumowując, przeprowadzona długoterminowa (do 2 lat) ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że tapentadol o przedłużonym uwalnianiu podawany dwa razy dziennie w dawce 100-250 mg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa.

#### 13.8.3.4. Parametry laboratoryjne i życiowe

Autorzy omawianego badania *NCT00487435* podali, iż nie obserwowano nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych z zastosowanym leczeniem tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w zakresie parametrów laboratoryjnych oraz funkcji życiowych.

### 13.9. Schwartz 2011: TAP<sub>ER</sub> vs PL

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem o natężeniu umiarkowanym do dużego towarzyszącym bolesnej polineuropatii cukrzycowej (ang. *painful diabetic peripheral neuropathy*, DPN) (*Schwartz 2011*).

Autorzy raportu włączyli badanie *Schwartz 2011* do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na dużą liczebność próby (N=1 117), jak również istotne informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych w leczeniu bólu neuropatycznego. Należy podkreślić, że ze względu na podwójny mechanizm działania, tapentadol wydaje się być obiecującą opcją w leczeniu bólu neuropatycznego.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Schwartz z 2011 roku [18]*), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników w rejestrze *ClinicalTrials.gov [19]*. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności i lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji. A zatem uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Schwartz 2011 [18]*, chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Badanie trwało 15 tygodni i obejmowało 2 fazy: I) 3-tygodniowa, niezaślepiąca (OL, ang. *open-label*), faza miareczkowania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali tapentadol ER; II) 12-tygodniowa, podwójnie zaślepiąca, (DB, ang. *double-blind*), faza leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance phase*) podczas, której pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji do grupy TAP<sub>ER</sub> oraz do grupy PL. Do 12-tygodniowego okresu kontynuowania terapii włączano pacjentów, którzy tolerowali terapię tapentadolem oraz u których uzyskano przynajmniej 1-punktową (w skali NRS) redukcję natężenia bólu. Tapentadol był stosowany w dawce 100-250 mg dwa razy na dobę (bid) z dozwoloną dodatkową dawkę 25 mg w razie potrzeby.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *Schwartz 2011* przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 134.**  
**Charakterystyka badania włączonego do analizy (Schwartz 2011)**

Badanie	Schwartz 2011 (II A)
Ocena w skali Jadad	5 punktów*
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 87 ośrodków rozmieszczonych w Stanach Zjednoczonych oraz 6 ośrodków rozmieszczonych w Kanadzie
Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
Metodyka	<p>Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej TAP<sub>ER</sub> oraz do grupy placebo (PL).</p> <p>Procedurę randomizacji przeprowadzono automatycznie przypisując numer randomizacyjny każdemu z pacjentów. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i>), zapewniający utajenie randomizacji.</p> <p>Dane związane z randomizacją były utrzymywane w ścisłej tajemnicy do czasu odkodowania zaślepienia i nie były dostępne którejkolwiek ze stron uczestniczących w badaniu.</p>
	<p>Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (<i>double-blind</i>) - procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych**.</p>
	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości TAP<sub>ER</sub> nad placebo w pierwszorzędowym punkcie końcowym tj. klinicznie istotna zmiana w NRS względem wartości wyjściowych po 12 tygodniach leczenia (podwójnie zaślepiena faza podtrzymująca).</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Przerwania udziału w badaniu;</li> <li>▪ Przerwania leczenia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs – <i>treatment-emergent adverse events</i>) tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>○ Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>○ Zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 5\%</math> pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;</li> </ul> </li> <li>▪ Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i>);</li> <li>▪ Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i>);</li> <li>▪ Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.</li> </ul>
Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn przerwania badania
Populacja ITT	<p>Nie zachowano. Analizę dotyczącą bezpieczeństwa przeprowadzono w populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dla 3-tygodniowej fazy niezaślepionej (miareczkowanie): wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę niezamaskowanego tapentadolu ER;</li> <li>▪ Dla 12-tygodniowej fazy <i>double-blind</i> (podtrzymywanie dawki): pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę zamaskowanego leku (tj. TAP, PL), analizowani zgodnie z tym, jaki lek rzeczywiście przyjmowali.</li> </ul>
Utrata pacjentów z badania	<p>Do 3-tyg. fazy miareczkowania (OL) włączono 591 pacjentów, z czego 588 przyjęło co najmniej 1 dawkę TAP<sub>ER</sub>. Z tej grupy, z badania zrezygnowało 196 pacjentów (33,3%): decyzja pacjenta (24 pts), utrata z okresu <i>follow-up</i> (3 pts.), zdarzenia niepożądane (100 pts.), brak skuteczności leczenia (23 pts.), <i>non-compliance</i> (13 pts.) oraz inne (33 pts.).</p> <p>Randomizacji do fazy DB poddano 395 pacjentów. Do analizy bezpieczeństwa (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku) włączono 196 pts. z TAP<sub>ER</sub> oraz 193 pts. z PL. Udział w badaniu przerwano w przypadku 63 pacjentów (32,12%) z grupy TAP<sub>ER</sub> i 62 z grupy OXY<sub>CR</sub> (32,12%).</p> <p>Zarejestrowane przyczyny przerwania udziału w badaniu (dotyczy fazy DB):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupa TAP<sub>ER</sub>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Decyzja pacjenta: 15 (7,65%);</li> <li>○ utrata z okresu <i>follow-up</i>: 3 (1,53%),</li> <li>○ zdarzenia niepożądane: 29 (14,80%),</li> <li>○ brak skuteczności leczenia: 8 (4,08%),</li> <li>○ <i>non-compliance</i>: 4 (2,04%),</li> <li>○ inne: 4 (2,04%).</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Schwartz 2011 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa PL:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ decyzja pacjenta: 7 (3,63%);</li> <li>◦ utrata z okresu follow-up: 3 (1,55%),</li> <li>◦ zdarzenia niepożądane: 15 (7,77%),</li> <li>◦ brak skuteczności leczenia: 29 (15,03%),</li> <li>◦ non-compliance: 2 (3,86%),</li> <li>◦ inne: 6 (3,11%).</li> </ul> </li> </ul>
Źródła finansowania	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Global Development, Grünenthal GmbH, Aachen, Germany
Publikacje do badania	Schwartz 2011 [18], rekord z rejestru ClinicalTrials.gov [19]
Identyfikator badania	NCT00455520

\*Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;

\*\* Dane zaczerpnięte z rekordu z rejestru ClinicalTrials.gov [19].

Włączone do analizy badanie Schwartz 2011 cechuje wysoka wiarygodność oceniana w skali Jadad. Badanie otrzymało 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów. Analizowana próba kliniczna jest badaniem, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (ang. *double-blind*).

### 13.9.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania Schwartz 2011 przedstawiono poniżej.

Tabela 135.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania Schwartz 2011

	Schwartz 2011 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż. z cukrzycą typu 1 lub 2;</li> <li>• Pacjenci z przewlekłym bólem o natężeniu umiarkowanym do dużego towarzyszącym bolesnej polineuropatii cukrzycowej (ang. <i>painful diabetic peripheral neuropathy</i>, DPN) trwającym <math>\geq 6</math> miesiące przed okresem skryningu;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> nie większe niż 11% (wskazując na adekwatną kontrolę glikemii) przez co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• Zastosowanie przez <math>\geq 3</math> miesiące leczenia przeciwbólowego z powodu DPN (w przypadku przyjmowania opioidów dzienna dawka nie mogła być większa niż <math>\leq 160</math> mg ekwiwalentu doustnej morfiny)</li> <li>• Pacjenci niezadowoleni z aktualnej terapii przeciwbólowej;</li> <li>• Ocena natężenia bólu na początku niezaslepionej fazy miareczkowania wynosząca co najmniej 5 punktów w 11- punktowej skali numerycznej NRS (obliczona na podstawie wykonywanych 2 razy dziennie pomiarów stopnia natężenia bólu w okresie 3 dni przed rozpoczęciem badania tzw. <i>pre-treatment evaluation period</i>);</li> <li>• Kobiety po menopauzie lub kobiety niebędące w ciąży stosujące skuteczne metody antykoncepcji.</li> </ul>
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze uczestnictwo w aktualnym badaniu (podczas 30 dni przed włączeniem) lub innych badaniach klinicznych dotyczących tapentadolu;</li> <li>• Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków;</li> <li>• Pacjenci z schorzeniem innym niż DPN, które mogłoby wpłynąć/zaburzyć na ocenę natężenia bólu tj. fibromialgia, reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>• Pacjenci z znaczącymi zaburzeniami (tj. zaburzenia w zakresie płuc, endokrynologiczne, psychiczne), które w istotny sposób mogłyby wpływać na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych leków;</li> <li>• Pacjenci z: umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ciężką niewydolnością nerek, zespołem drgawkowym, epilepsją, urazowym uszkodzeniem mózgu, udarem, przemijającym atakiem niedokrwinnym, nowotworem mózgu, nowotworem w trakcie ubiegłych 2 lat, z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnomórkowego skóry, rozległe owrzodzenia cukrzycowe, amputacja lub artropatia Charcota;</li> <li>• Zastosowanie neuroleptyków, inhibitorów monoaminoooksydazy, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, leków stosowanych w chorobie Parkinsona, leków przeciwdrgawkowych, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych było zabronione podczas 14-dniowej fazy skryningu oraz w czasie trwania badania;</li> <li>• Stosowanie trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych było również zakazane, zarówno w czasie 14-dniowej fazy skryningu, jak również w czasie trwania badania, chyba że pacjenci otrzymywali stałe dawki wyłącznie w celu leczenia bólu. W okresie od 4 tygodni</li> </ul>

**Schwartz 2011 (II A)**

- do 6 miesięcy przed skryningiem (zróżnicowanie czasowe uzależnione od drogi podania leku) zabronione było przyjmowanie kortykosteroidów (za wyjątkiem kortykosterydów podawanych donosowo lub przez inhalator).
- Stosowanie leków przeciwbólowych innych niż oceniane w badaniu oraz innych niż dozwolony lek ratunkowy było zabronione. A zatem w badaniu zabronione było stosowanie takich leków jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kapsaicyna stosowana miejscowo, miejscowe środki znieczulające, opioidy.
  - Stosowanie stałych dawek selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny było dozwolone w czasie badania, pod warunkiem, że w okresie co najmniej 30 dni przed skryningiem pacjenci stosowali stałe dawki tych leków.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania Schwartz 2011 przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 136.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Schwartz 2011)**

Parametr		Schwartz 2011 (II A)		
		Populacja OL*	Populacja DB**	
			TAP <sub>ER</sub>	TAP <sub>ER</sub>
Liczebność populacji†, N		196	196	193
Średni wiek w latach (SD)		63,3 (10,43)	59,9 (10,68)	60,6 (10,56)
Kategorie wiekowe, n (%)	< 65 lat	107 (54,6)	136 (69,4)	120 (62,2)
	≥ 65 lat	89 (45,4)	60 (30,3)	73 (37,8)
Rasa pacjentów‡, n (%)	Biała	148 (75,5)	137 (69,9)	135 (69,9)
	Czarna	21 (10,7)	26 (13,3)	19 (9,8)
	Hiszpańska	22 (11,2)	28 (14,3)	34 (17,6)
	Inna	5 (2,6)	5 (2,6)	5 (2,6)
Płeć, n (%)	Żeńska	90 (45,9)	77 (39,3)	77 (39,9)
	Męska	106 (54,1)	119 (60,7)	116 (60,1)
Średnia masa ciała w kg (SD)		99,50 (24,07)	10,43 (24,68)	101,62 (24,84)
Średnie BMI (kg/m <sup>2</sup> ), (SD)		34,10 (7,77)	35,06 (8,26)	35,27 (9,80)
Czas trwania DPN w tygodniach, średnia (SD)		339,98 (306,62)	284,90 (258,85)	317,96 (261,61)
Czas trwania leczenia DPN w tygodniach, średnia (SD)		234,97 (232,15)	212,96 (206,31)	221,45 (215,34)
Wyjściowy poziom natężenia bólu w skali numerycznej NRS, średnia (SD)		7,3 (1,43)	b.d.	b.d.
Kategorie natężenia bólu#, n (%)	Brak	0 (0,0)	3 (1,5)	5 (2,6)
	Łagodny^	1 (0,5)	103 (52,6)	113 (58,5)
	Umiarkowany*	38 (19,4)	65 (33,2)	50 (25,9)
	Duży**	154 (78,6)	22 (11,2)	24 (12,4)
Wcześniejsze leczenie opioidami^^, n(%)	Tak	64 (32,7)	68 (34,7)	66 (34,2)
	Nie	132 (67,3)	128 (65,3)	127 (65,8)

\*Populacja OL = pacjenci, którzy w czasie 3-tygodniowej, niezaślepionej (*open-label*, OL) fazy miareczkowania otrzymywali TAP<sub>ER</sub> i nie zostali włączeni do fazy podwójnie zaślepionej leczenia podtrzymującego;

\*\*Populacja DB = pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę zamaskowanego leku (tj. TAP, PL) w fazie *double-blind*, analizowani zgodnie z tym, jaki lek rzeczywiście przyjmowali;

^^Wcześniejsze leczenie opioidami zostało zdefiniowane jako leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi z powodu bolesnej DPN przez co najmniej 3 tygodnie w sposób ciągły lub z przerwami, niezależnie od odpowiedzi na leczenie.

#Dla chorych z populacji OL, którzy nie weszli do okresu DB, kategorie dot. natężenia bólu zostały oparte na ocenie natężenia bólu rejestrowanego na początku okresu OL (przed miareczkowaniem tapentadolu ER); dla populacji DB, kategorie dot. natężenia bólu zostały oparte są podstawie oceny intensywności bólu na początku okresu DB (po miareczkowaniu tapentadolu ER).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *Schwartz 2010* zostały precyzyjnie określone.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Schwartz 2010* można stwierdzić, że populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. Istotnym jest fakt, że w analizowanej próbie klinicznej zdecydowana większość pacjentów rozpoczynająca leczenie TAP<sub>ER</sub> (79,4%; 467/588 pts) miała ból przewlekły o dużym nasileniu (dotyczy pacjentów włączonych do 3-tygodniowej fazy miareczkowania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę TAP<sub>ER</sub>).

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na zgodność populacji uwzględnionej w badaniu z populacją docelową objętą wnioskiem refundacyjnym (tj. zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Palexia retard®). Pomimo, że stopień natężenia bólu określony w kryteriach włączenia do badania zakładał, że do analizowanej próby klinicznej włączano pacjentów z NRS >5 pkt., rzeczywista populacja chorych uwzględniona w badaniu *Schwartz 2010* (na podstawie charakterystyki wyjściowej) uzyskała średni wyjściowy poziom natężenia bólu w skali NRS 7,3 punktu. Zgodnie z polskimi wytycznymi oraz na podstawie ankietowanych ekspertów medycznych już NRS powyżej 5–6 punktów klasyfikuje ból jako ból o dużym nasileniu, co ma miejsce w włączonej próbie klinicznej.

A zatem, populacja docelowa uwzględniona w próbie klinicznej *Schwartz 2010* jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Palexia retard®, czyli: leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

### 13.9.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs PL) zastosowanych w badaniu *Schwartz 2010*.

**Tabela 137.**  
**Charakterystyka interwencji (*Schwartz 2010*)**

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<b>Schwartz 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP <sub>ER</sub> ): 100-250 mg podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	15 tyg.
	<b>PL</b>	Placebo imitujące interwencję	doustnie w postaci tabletek	

Badanie trwało 15 tygodni i obejmowało 2 fazy: 1) 3-tygodniowa, niezaślepiąca (ang. *open-label*), faza miareczkowania (ang. *titration phase*), w której wszyscy pacjenci otrzymywali tapentadol ER; 2) 12-tygodniowa, podwójnie zaślepiąca, (ang. *double-blind*), faza leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance phase*) podczas, której pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji w stosunku 1:1 do grupy TAP<sub>ER</sub> oraz do grupy PL. Do 12-tygodniowego okresu kontynuowania terapii włączano pacjentów, którzy tolerowali terapię tapentadolem oraz u których uzyskano przynajmniej 1-punktową (w skali NRS) redukcję natężenia bólu. Tapentadol był stosowany w dawce 100–250 mg dwa razy na dobę (bid) z dozwoloną dodatkową dawką TAP<sub>ER</sub> 25 mg w razie potrzeby.

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu przeszli okres *wash-out* (standardowo trwający 3-14 dni), a następnie 3-dniowym okres oceny natężenia bólu. Okres *follow-up* wyniósł 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

**Okres miareczkowania (3-tygodniowy okres dostosowywania dawki):** przez pierwsze 3 dni okresu miareczkowania (titracji) pacjenci otrzymywali dwa razy na dobę tapentadol ER w dawce 50 mg; przez kolejne 3 dni titracji, pacjenci mogli zwiększyć dawkę tapentadolu ER do 100 mg bid (jest to minimalna dawka leku, żeby pacjent mógł pozostać w badaniu). W odstępach 3-dniowych pacjenci mogli zwiększać 50 mg dawkę TAP<sub>ER</sub> (zakres: 100-250 mg bid). Celem okresu miareczkowania było znalezienie optymalnej dawki TAP<sub>ER</sub> zapewniającej pacjentom właściwy efekt analgetyczny, przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. W czasie okresu miareczkowania dozwolone było zastosowanie paracetamolu (w dawce ≤2000 mg/dzień), za wyjątkiem ostatnich 4 dni tej fazy.

W czasie 12-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego (*maintenance period*), dawkowanie TAP<sub>ER</sub> vs PL było zgodne z ustalonym w okresie miareczkowania i nie mogło być zmieniane. W ciągu pierwszy 4 dni fazy leczenia podtrzymującego pacjenci mogli dodatkowo stosować TAP<sub>ER</sub> w dawce 25 mg bid. Po tym okresie dopuszczano stosowanie pojedynczej dawki TAP<sub>ER</sub> 25 mg, w razie potrzeby, jako dodatkowy efekt analgetyczny (dotyczy obu grup).

### 13.9.3. Bezpieczeństwo fazy *open-label* (miareczkowanie)

Autorzy badania *Schwartz 2011* analizowali m.in. bezpieczeństwo stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w czasie 3-tygodniowej, niezaślepionej fazy miareczkowania z uwzględnieniem takich punktów końcowych jak: przerwanie udziału w badaniu, przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane (TEAEs). Ocena bezpieczeństwa tego okresu została przedstawiona dla populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę niezamaskowanego tapentadolu ER (N=588 pts). Okres obserwacji wyniósł 3 tyg.

Autorzy badania analizowali zdarzenia niepożądane określone jako TEAEs (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się po przyjęciu pierwszej dawki leku (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (dotyczy fazy miareczkowania). Poddane ocenie zdarzenia niepożądane są sklasyfikowane według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA).

#### 13.9.3.1. Przerwanie udziału w badaniu

Do 3-tyg. fazy miareczkowania (OL) włączono 591 pacjentów, z czego 588 przyjęło co najmniej 1 dawkę TAP<sub>ER</sub>. Z tej grupy, z badania zrezygnowało 196 pacjentów (33,3%). Najczęstszym powodem rezygnacji były zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 100 pacjentów. Pozostałe powody przerwania badania to: decyzja pacjenta (24 pts.), utrata z okresu *follow-up* (3 pts.), brak skuteczności leczenia (23 pts.), *non-compliance* (13 pts.) oraz inne (33 pts.).

Dodatkowo, autorzy badania *Schwartz 2011* przedstawili dane dotyczące częstości przerwania

badania z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs) występujących u  $\geq 2\%$  pacjentów z TAP<sub>ER</sub>.

**Tabela 138.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania badania z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs; TAP<sub>ER</sub> (Schwartz 2011)**

Badanie	TEAEs będące powodem przerwania badania	TAP <sub>ER</sub> [N = 588]
		n (%)
Schwartz 2010 (II A)	TEAEs ogółem	118 (20,1)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	59 (10,0)
	Nudności	45 (7,7)
	Wymioty	16 (2,7)
	Zaburzenia układu nerwowego	45 (7,7)
	Zawroty głowy	20 (3,4)

Najczęściej występującym TEAEs prowadzącym do przerwania badania były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, występujące u 118 pacjentów (20,1%) przyjmujących w czasie fazy miareczkowania tapentadol o przedłużonym uwalnianiu.

### 13.9.3.2. Przerwanie leczenia

Podczas pierwszych 3 tyg. leczenia, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali niezamaskowany tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, częstość wystąpienia przerwania leczenia ogółem wyniosła 33,7% (198/588 pts.). Według autorów najczęstszym powodem przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane (17,3%; 102/588 pts.) oraz brak skuteczności leczenia lub niespełnienie kryterium randomizacji ( $\geq 1$ -punktowa redukcja natężenia bólu w skali NRS w okresie przed titracją): 7,6% (45/588 pts.).

### 13.9.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu Schwartz 2011 analizowano również częstość wystąpienia w 3-tygodniowym okresie miareczkowania (ang. *open-label*), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious TEAEs*). Częstość wystąpienia w grupie tapentadolu ER omawianego punktu końcowego była bardzo niska i wyniosła 1,4% (8/588 pts.). Prawie wszystkie odnotowane ciężkie TEAEs zostały uznane przez badaczy, jako niemające związku z zastosowanym leczeniem. Jedynie u jednego pacjenta odnotowano wystąpienia poważnego bólu nadbrzusza, który w opinii badaczy został zakwalifikowany, jako mający prawdopodobnie związek z ocenianym lekiem.

### 13.9.3.4. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs) w fazie miareczkowania wyniosła 70,9% (417/588 pts.). Najczęściej w analizowanym okresie leczenia występujące TEAEs to: nudności - 21,4% (126/588 pts.), zawroty głowy - 15,8% (93/588 pts.), senność - 15,1% (89/588 pts.), zaparcia - 10,7% (63/588 pts.), wymioty - 8,0% (47/588 pts.), bóle głowy - 7,8% (46/588 pts.), zmęczenie - 7,0% (41/588 pts.) oraz świąd - 6,6% (39/588 pts.).



Średni odsetek dni, w których pacjenci otrzymujący tapentadol ER doświadczyli poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyniósł: w przypadku nudności - 8,8% (SD=21,99 dnia); wymiotów - 2,2% (SD=11,60 dnia) oraz w przypadku zaparcia - 5,4% (SD=18,3 dnia).

#### 13.9.4. Bezpieczeństwo fazy *double-blind*

Autorzy badania *Schwartz 2011* analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs PL) po 12-tyg. leczenia z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgon;
- Przerwanie udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności);
- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious TEAEs*);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs);
- Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;
- Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*);
- Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*);
- Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę zamaskowanego leku (tj. TAP, PL), analizowani zgodnie z tym, jaki lek rzeczywiście przyjmowali.

W badaniu *Schwartz 2011* poddano ocenie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ocenianego zamaskowanego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*). A zatem są to zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania fazy *double-blind*.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie różnice dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych: Ocena zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych obejmowała 12-tygodniowy okres leczenia + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

##### 13.9.4.1. Zgony

W czasie badania *Schwartz 2011* (+30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku) nie odnotowano wystąpienia zgonów.

### 13.9.4.2. Przerwanie udziału w badaniu

W próbie klinicznej *Schwartz 2011* analizowano przerwanie udziału w badaniu ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia (ang. *lack of efficacy*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 139.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs PL (*Schwartz 2010*)**

Badanie	Przerwanie udziału w badaniu	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
<i>Schwartz 2010 (II A)</i>	Ogółem	TAP <sub>ER</sub>	196	63 (32,14*)	1,0	-
		PL	193	62 (32,12*)	(0,64; 1,57)	
	Z powodu AEs	TAP <sub>ER</sub>	196	29 (14,80)	<b>2,06</b>	NNH: 15 (8; 135)
		PL	193	15 (7,80)	<b>(1,03; 4,28)</b>	
	Z powodu braku skuteczności leczenia	TAP <sub>ER</sub>	196	8 (4,10*)	<b>0,24</b>	NNT: 10 (6; 19)
		PL	193	29 (15,03*)	<b>(0,09; 0,56)</b>	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Dane powyżej wskazują, że częstość wystąpienia przerwania udziału w badaniu ogółem była porównywalna w obu grupach i wynosi około 32%. Obliczony iloraz szans wynosi 1,0 (95% CI: 0,64; 1,57) i jest nieistotny statystycznie.

Natomiast częstość wystąpienia przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia była istotnie niższa w grupie ocenianej interwencji (4,10%) w porównaniu do grupy placebo (15,03%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,24 (95% CI: 0,09; 0,56) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub>. A zatem szansa wystąpienia przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w grupie ocenianej interwencji stanowi 24% analogicznej szansy w grupie placebo. Parametr NNT równy jest 10 (95% CI: 6; 19), a zatem należy leczyć 10 pacjentów tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu zamiast placebo przez okres 12 tyg., aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia przerwania badania z powodu braku skuteczności leczenia.

Jedynie w przypadku przerwania udziału w badaniu z powodu TEAEs otrzymany iloraz szans wynosi 2,06 (95% CI: 1,03; 4,28) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Należy jednak zauważyć, że oszacowana wartość NNH [15 (95% CI: (8; 135))] wskazuje na brak istotności klinicznej otrzymanej różnicy.

Dodatkowo, autorzy badania *Schwartz 2011* przedstawili szczegółowe dane w zakresie przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs) u  $\geq 2\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej (TAP<sub>ER</sub>) lub kontrolnej (PL).

**Tabela 140.**

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs (występujące u  $\geq 2\%$  pacjentów z jednej z grup\*); TAP<sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2011)

TEAEs będące powodem przerwania badania	TAP <sub>ER</sub> [N = 196]	PL [N = 193]	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
	n (%)	n (%)		
Ogółem	22 (11,2)	11 (5,7)	2,09 (0,94; 4,92)	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	8 (4,1)	2 (1,0)	4,06 (0,79; 39,65)	-
Nudności	4 (2,0)	2 (1,0)	1,99 (0,28; 22,2)	-
Wymioty	4 (2,0)	0 (0,0)	9,05 (0,65; $\infty$ ) <sup>^</sup>	-
Zaburzenia układu nerwowego	6 (3,1)	4 (2,1)	1,49 (0,35; 7,3)	-
Zawroty głowy	4 (2,0)	0 (0,0)	9,05 (0,65; $\infty$ ) <sup>^</sup>	-

<sup>^</sup> Obliczone metodą M-H z korektą pól zerowych; \*Pacjenci mogli zgłaszać więcej niż jeden TEAE będące powodem przerwania badania.

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż do najczęściej występujących TEAEs prowadzących do przerwania badania były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5,7%-11,2%) oraz zaburzenia układu nerwowego (2,1%-3,1%). Wszystkie obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie, wskazując na brak różnic pomiędzy grupą TAP<sub>ER</sub> a grupą placebo.

### 13.9.4.3. Przerwania leczenia

W próbie klinicznej Schwartz 2011 analizowano częstość wystąpienia przerwania leczenia ogółem z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz z powodu braku skuteczności leczenia. Szczegółowe dane w zakresie analizowanego punktu końcowego zestawiono poniżej.

**Tabela 141.**

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności; TAP<sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2010)

Badanie	Powody przerwania leczenia	I			OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		TAP <sub>ER</sub>	N	n (%)		
Schwartz 2010 (II A)	Ogółem	TAP <sub>ER</sub>	196	59 (30,1)	0,98 (0,62; 1,54)	-
		PL	193	59 (30,6)		
	AEs	TAP <sub>ER</sub>	196	29 (14,80)	2,06 (1,03; 4,28)	NNH: 15 (8; 135)
		PL	193	15 (7,80)		
	Brak skuteczności leczenia	TAP <sub>ER</sub>	196	8 (4,1)	0,26 (0,1; 0,61)	NNT: 11 (7; 23)
		PL	193	27 (14,0)		

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia przerwania leczenia ogółem była porównywalna w obu grupach terapeutycznych (30%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,98 (95% CI: 0,62; 1,54) i jest nieistotny statystycznie.

Natomiast częstość wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności była istotnie niższa w grupie ocenianej interwencji (4,1%) w porównaniu do grupy placebo (14%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,26 (95% CI: 0,1; 0,61) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub>. Parametr NNT równy jest 11 (95% CI: 7; 23), a zatem należy leczyć 11 pacjentów tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu zamiast placebo

przez okres 12 tyg., aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności.

Jedynie w przypadku przerwania udziału w badaniu z powodu TEAEs otrzymany iloraz szans wynosi 2,06 (95% CI: 1,03; 4,28) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Należy jednak zauważyć, że oszacowana wartość NNH [15 (95% CI: (8; 135))] wskazuje na brak istotności klinicznej otrzymanej różnicy.

#### 13.9.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious* TEAEs)

W badaniu *Schwartz 2011* analizowano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious* TEAEs).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 142.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2011)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
<b>Schwartz 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	196	10 (5,1)	3,41 (0,86; 19,5)	-
	<b>PL</b>	193	3 (1,6)		

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano, zbliżoną oraz stosunkowo niską, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (do 5,1%). Po 12-tygodniowym okresie leczenia, obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 3,41 (95% CI: 0,86; 19,5) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Autorzy badania *Schwartz 2011* podkreślają, że wszystkie ciężkie TEAEs występujące w okresie *double-blind* (12 tyg.) zostały zakwalifikowane przez badaczy jako niemające związku z zastosowanym leczeniem lub ich związek określono jako mało prawdopodobny (ang. *unlikely*).

#### 13.9.4.5. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)

Liczby, odsetki oraz obliczony ilorazy szans wystąpienia w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia zdarzeń niepożądanych ogółem zestawiono poniżej.

**Tabela 143.**

**Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs); TAP<sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2011)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Schwartz 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	196	139 (70,9)	2,27 (1,46; 3,52)	6 (4; 12)
	<b>PL</b>	193	100 (51,8)		

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie wyższa w grupie ocenianej interwencji (70,9%) w porównaniu do grupy placebo (51,8%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 2,27 (95% CI: 1,46; 3,52) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść placebo. A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego

w grupie TAP<sub>ER</sub> jest ponad 2 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo.

Autorzy badania *Schwartz 2011* podkreślają, że w grupie pacjentów przyjmujących TAP<sub>ER</sub> częstość odnotowanych zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona: zarówno w populacji mężczyzn (69,7%, 83/119 pts), jak i kobiet (72,7%; 56/77 pts.); w populacji pacjentów <65 r.ż (70,6%; 96/136 pts) oraz ≥ 65 r.ż. (71,7%; 43/60 pts.) oraz w populacji pacjentów po raz pierwszy przyjmujących opioidy (68,0%; 87/128 pts.) oraz pacjentów stosujących wcześniej opioidowe leki przeciwbólowe (76,5%; 52/68 pts.).

#### 13.9.4.6. Zdarzenia niepożądane TEAEs występujące u ≥5%

Autorzy badania *Schwartz 2011* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania 12-tyg. leczenia fazy *double-blind* (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u ≥5% pacjentów w grupie eksperymentalnej (TAP<sub>ER</sub>) lub kontrolnej (PL) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 144.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs występujące u ≥5%); TAP<sub>ER</sub> vs PL (*Schwartz 2011*)**

Zdarzenia niepożądane TEAEs	TAP <sub>ER</sub> [N = 196] n (%)	PL [N = 193] n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	57 (29,1)	27 (14,0)	<b>2,52 (1,47; 4,37)</b>	7 (5; 15)
Nudności	27 (13,8)	12 (6,2)	<b>2,41 (1,13; 5,39)</b>	14 (8; 61)
Biegunka	16 (8,2)	8 (4,1)	2,06 (0,8; 5,68)	-
Wymioty	13 (6,6)	2 (1,0)	<b>6,78 (1,5; 62,5)</b>	18 (10; 49)
Zaparcia	12 (6,1)	2 (1,0)	<b>6,23 (1,35; 57,83)</b>	20 (11; 63)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	37 (18,9)	27 (14,0)	1,43 (0,81; 2,56)	-
Zawroty głowy	15 (7,7)	3 (1,6)	<b>5,25 (1,45; 28,65)</b>	17 (10; 47)
Bóle głowy	10 (5,1)	10 (5,2)	0,98 (0,36; 2,7)	-
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	33 (16,8)	18 (9,3)	<b>1,97 (1,03; 3,86)</b>	14 (7; 123)
Niepokój (ang. <i>anxiety</i> )	18 (9,2)	8 (4,1)	2,34 (0,94; 6,37)	-
Nerwowość (ang. <i>restlessness</i> )	11 (5,6)	8 (4,1)	1,38 (0,49; 4,03)	-
Bezsensacja	10 (5,1)	7 (3,6)	1,43 (0,48; 4,52)	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej</b>	28 (14,3)	34 (17,6)	0,78 (0,43; 1,39)	-
Bóle mięśni	13 (6,6)	14 (7,3)	0,91 (0,38; 2,15)	-
Bóle kości	8 (4,1)	10 (5,2)	0,78 (0,26; 2,25)	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	24 (12,2)	21 (10,9)	1,14 (0,58; 2,25)	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	19 (9,7)	15 (7,8)	1,27 (0,59; 2,79)	-
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	16 (8,2)	10 (5,2)	1,63 (0,67; 4,12)	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	13 (6,6)	6 (3,1)	2,21 (0,76; 7,25)	-

Najczęściej występującą, w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia fazy *double-blind* grupą zdarzeń niepożądanych według MedDRA, są zaburzenia żołądkowo-jelitowe (29,1% vs 14%) oraz zaburzenia psychiczne (16,8% vs 9,3%). Odsetki pacjentów, u których wystąpiły ww. grupy zdarzeń niepożądanych były istotnie większe w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej placebo. Obliczone ilorazy szans wystąpienia żołądkowo-jelitowych oraz psychicznych zdarzeń niepożądanych wynoszą odpowiednio 2,52 (95% CI: 1,47; 4,37) oraz 1,97 (95% CI: 1,03; 3,86) i są istotne na korzyść placebo.

Dane powyżej wskazują, że częstość wystąpienia: nudności (18,1% vs 33,2%), wymiotów (7% vs 13,5%), zaparcie (22,6% vs 38,6%) oraz zawrotów głowy (7,7% vs 1,6%) była istotnie wyższa w grupie TAP<sub>ER</sub> niż w grupie PL. Obliczone ilorazy szans wykazały znamienność statystyczną na korzyść placebo.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, obliczone przez autorów przeglądu ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

Średni odsetek dni, w których pacjenci doświadczyli nudności, wymiotów oraz zaparcie w grupie TAP<sub>ER</sub> wyniósł odpowiednio: 2,9% (SD=12,71 dnia); 1,0% (SD=5,70 dnia), 1,9% (SD=9,55 dnia) oraz w grupie PL równy był: 0,9% (SD=7,78 dnia), 0,0% (SD=0,16 dnia), 0,2% (SD=1,89 dnia). Należy zatem podkreślić, iż średnia liczba dni, w których pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego była niska w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

#### 13.9.4.7. Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS)

W badaniu *Schwartz 2011* analizowano kliniczną ocenę objawów odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza COWS (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz składa się z 11 pytań ocenianych w 4- lub 5-punktowej skali Likerta (w zależności od pytania). Maksymalnie można uzyskać 48 punktów. Nasilenie objawów odstawienia opioidów zostało określone w następujący sposób: <5 pkt. - brak objawów; 5-12 pkt. - łagodne objawy; 13-24 pkt. - umiarkowane objawy, 25-36 pkt. - umiarkowanie ciężkie objawy, >36 pkt. - ciężkie objawy.

Ogółem, u 13 pacjentów, którzy przerwali leczenie w czasie pierwszego tygodnia fazy *double-blind* przeprowadzono ocenę wg COWS; z czego 11 pacjentów po przerwaniu leczenia nie stosowało opioidów. Spośród tych 11 pacjentów, dwóch z trzech pacjentów z grupy TAP<sub>ER</sub> oraz siedem z ośmiu pacjentów z grupy PL, nie miało objawów odstawiennych po przerwaniu leczenia. W grupie pacjentów z oceną wg COWS, którzy nie przerwali badania w pierwszym tygodniu fazy *double-blind* (włączając pacjentów, którzy przerwali badanie podczas okresu miareczkowania lub po 1. tygodniu fazy *double-blind* oraz pacjentów, którzy ukończyli badanie) oraz, którzy po przerwaniu leczenia nie stosowali opioidów u 90,5% [133/147 pts.] z grupy TAP<sub>ER</sub> oraz u 96,7% [147/152 pts.] z grupy placebo nie odnotowano objawów odstawienia opioidów. Wszystkie przypadki objawy odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu były łagodne.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 145.**

**Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nie wystąpiły objawy odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2011)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Schwartz 2011 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	147	133 (90,5)	0,32 (0,09; 0,99)	17 (9; 133)
	PL	152	147 (96,7)		

Dane powyżej świadczą, że w obu porównywanych grupach terapeutycznych, odsetki pacjentów, u których nie wystąpiły objawy odstawienia opioidów były bardzo wysokie i przekraczają 90%. Obliczony iloraz szans wynosi 0,32 (95% CI: 0,09; 0,99) i jest na pograniczu istotności statystycznej.

#### 13.9.4.8. Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (SOWS)

W badaniu *Schwartz 2011* analizowano kliniczną ocenę objawów odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza SOWS (ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz jest wypełniany samodzielnie przez pacjentów. Pełna wersja kwestionariusza składa się z 16 pytań. natomiast wersja skrócona zastosowana w niniejszym badaniu, zawiera 15 pytań (zastosowana w tym badaniu). Maksymalnie można było uzyskać 60 punktów, gdzie wyższy wynik wskazuje na większe objawy odstawienia opioidów. Ocena została przeprowadzona tylko przez anglojęzycznych pacjentów 24h, 48h, 72h po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

Spośród 28 pacjentów, którzy przerwali leczenie podczas pierwszego tygodnia fazy *double-blind* uzyskano ocenę wg SOWS, z czego 23 pacjentów po przerwaniu leczenia nie stosowało opioidów. Spośród tych 23 pacjentów, średni wyniki wg SOWS wahał się od 2,0 do 14,1 w grupie placebo oraz od 7,3 do 12,0 w grupie tapentadol ER. W grupie pacjentów z oceną wg SOWS, którzy nie przerwali badania w pierwszym tygodniu fazy *double-blind* (włączając pacjentów, którzy przerwali badanie podczas okresu miareczkowania lub po 1. tygodniu fazy *double-blind* oraz pacjentów, którzy ukończyli badanie) oraz, którzy po przerwaniu leczenia nie stosowali opioidów, średnia liczba punktów SOWS była numerycznie wyższa w grupie tapentadolu ER (zakres 7,8-9,7), niż w grupie placebo (zakres 3,9-5,0). Z uwagi na brak wystarczających danych, autorzy raportu nie wykonali dalszych obliczeń statystycznych.

#### 13.9.4.9. Parametry laboratoryjne i życiowe

Autorzy badania *Schwartz 2010* stwierdzają, że w analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych z zastosowaniem ocenianego leku w zakresie: parametrów laboratoryjnych, życiowych, jak również w zakresie jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG.

### 13.10. Opracowania wtórne (ang. *pooled analysis*): TAP<sub>ER</sub> vs PL

W wyniku prowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano dwa, opublikowane pierwotne badania kliniczne z randomizacją *Afilalo 2010* [20, 21] i *Buynak 2010* [22, 23] oraz [REDACTED]

których celem było m.in. porównanie leczenia tapentadolem ER z placebo u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym.

Równolegle odnaleziono również cztery opracowania wtórne *Lange 2010* [26], *Etropolski 2013* [25], *Merchant 2013* [27] oraz *Biondi 2014* [28], w których autorzy dokonali agregacji wyników opisanych powyżej trzech badań (w tym wyników dotyczących bezpieczeństwa).

analicy zdecydowali, iż w niniejszym rozdziale wykorzystane zostaną wyniki dla trzech badań zaprezentowane w ww. opracowaniach zbiorczych (celem przedstawienia wyników dla jak największej populacji pacjentów).

Dane dotyczące porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> z opublikowanych badań *Afilalo 2010* i *Buynak 2010* oraz zostały włączone do analizy głównej niniejszego raportu i opisane w rozdziale 9. W celu przedstawienia dodatkowo wyników bazując jedynie na opublikowanych próbach klinicznych przeprowadzono analizę wrażliwości i wykonano agregację danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu ER z badań *Afilalo 2010* i *Buynak 2010*, którą przedstawiono w załączniku 18.5. W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione wyniki dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs PL.

Charakterystyki badań włączonych do niniejszego rozdziału opisano bazując na informacjach zawartych w wymienionych opracowaniach zbiorczych jak również w przypadku braku danych korzystano w badań pierwotnych (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zaczerpnięto z pracy *Lange 2010* o ile nie oznaczono inaczej.

Wszystkie trzy włączone badania były zbliżone pod względem sposobu zaprojektowania, stanowiące wielośrodkowe badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Autorzy badań opublikowanych przedstawiają wprost, iż zastosowano podwójną imitację (tj. w każdej grupie, poza aktywną interwencją stosowano placebo do leku stosowanego w drugim ramieniu badania). We wszystkich badaniach procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1; zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów; przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. *Interactive Voice Response System*), zapewniający utajenie randomizacji.



**Tabela 146.**  
**Charakterystyka badań włączonych do zbiorczego opracowania danych dotyczących bezpieczeństwa**

Badanie		Afilalo 2010, Buynak 2010, [REDACTED]
Metodyka	Ocena w skali Jadad	Afilalo 2010: 5/5 pkt. Buynak 2010: 5/5 pkt. [REDACTED]
	Liczba ośrodków	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afilalo 2010: wieloośrodkowe (87 - USA, 15 - Kanada, 6 - Nowa Zelandia, 4 -Australia);</li> <li>Buynak 2010: wieloośrodkowe (85 - USA, 15 - Kanada, 3 -Australia);</li> <li>[REDACTED]</li> </ul>
	Typ badania	Podwójnie zaślepienie (ang. <i>double-blind</i> ), badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp II A</i> ). W badaniach opublikowanych zastosowano podwójną imitację ( <i>double-dummy</i> )- oprócz leku stosowano placebo (w tabletki i kapsułki) w każdym z ramion
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do grup: TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> vs PL. Zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS ( <i>Interactive Voice Response System</i> ), zapewniający utajenie randomizacji.
	Zaślepienie	Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ). Porównywane interwencje były identyczne pod względem wyglądu. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników badania była utrzymywana w tajemnicy przed: pacjentami, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami), badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych przez cały okres trwania badania z wyjątkiem sytuacji gdzie uczestnik wymagał natychmiastowego leczenia (w takim przypadku następowało odtańnienie rodzaju przyjętej interwencji a pacjent był wycofywany z badania)
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości TAP <sub>ER</sub> nad placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym (zmiana natężenia bólu).
	Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
	Utrata pacjentów z badania	Łącznie utrata pacjentów z trzech badań wyniosła dla porównania TAP <sub>ER</sub> vs PL: 425/987 (43,5%) vs 402/991 (40,6%)*
	Źródła finansowania	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development (wszystkie prace)
	Publikacje do badania/inne źródła	Afilalo 2010 [3] oraz rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> NCT 00421928 [4], Buynak 2010 [5] oraz rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> NCT00449176 [6], [REDACTED]
Identyfikatory badania	Afilalo 2010: NCT00421928 Buynak 2010: NCT00449176 [REDACTED]	

\* powody przerwania badania przedstawiono szczegółowo w rozdziale bezpieczeństwo

### 13.10.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do wszystkich włączonych prób klinicznych zrekrutowano łącznie 987 pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej tapentadol o powolnym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) w dawce 50-250 mg dwa razy dziennie (*bid*) oraz 1002, których przydzielono do grupy placebo.

Zaprezentowane w pracy Lange 2010 kryteria włączenia i wyłączenia oraz charakterystykę pacjentów z trzech badań przedstawiono poniżej.

**Tabela 147.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów**

Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>▪ Mężczyźni oraz kobiety niebędące w ciąży oraz niekarmiące piersią;</li> <li>▪ Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem przewlekłego bólu spowodowanego chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (Afilalo 2010, ██████████) jak również bólu dolnego odcinka kręgosłupa (ból niezwiązany z chorobą nowotworową) (Buynak 2010) trwającego <math>\geq 3</math> miesiące przed okresem skryningu (wszystkie badania);</li> <li>▪ Pacjenci niezadowoleni z aktualnej terapii przeciwbólowej;</li> <li>▪ Ocena natężenia bólu w okresie wyjściowym (tj. po 3 do 7-dniowym okresie <i>wash-out</i> z leków przeciwbólowych) wynosząca co najmniej <math>\geq 5</math> punktów w 11- punktowej skali numerycznej NRS.</li> <li>▪ Pacjenci przyjmujący leczenie opioidami musieli przyjmować opioidy w całkowitej dawce dziennej wynoszącej <math>\leq 160</math> mg stanowiącej równoważność terapeutyczną dla morfiny przyjmowanej doustnie)</li> <li>▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z wywiadem zespołu drgawkowego lub epilepsji;</li> <li>▪ Pacjenci z: łagodnym lub umiarkowanym, urazowym uszkodzeniem mózgu; udarem; przemijającym atakiem niedokrwinnym lub nowotworem mózgu w ciągu ostatniego roku;</li> <li>▪ Poważne, urazowe uszkodzenie mózgu w okresie ostatnich 15 lat;</li> <li>▪ Pacjenci z wywiadem nowotworu w trakcie ubiegłych 2 lat, z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego skóry;</li> <li>▪ Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków;</li> <li>▪ Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C w historii lub aktualnie trwającym zapaleniem wątroby typu B lub C w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem;</li> <li>▪ Pacjenci z zespołem nabytego braku odporności (HIV);</li> <li>▪ Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia lub wywiadem reakcji/nadwrażliwości/alergii na leczenie oksykodonem lub paracetamolem;</li> <li>▪ Wcześniejsze uczestnictwo w aktualnym badaniu lub innych badaniach klinicznych dotyczących tapentadolu;</li> <li>▪ Pacjenci, którzy wymagają przeprowadzenia poważnej operacji lub pacjenci, którzy w ostatnich 3 miesiącach przed okresem skryningu mieli operację kręgosłupa lub stawu biodrowego/kolanowego;</li> <li>▪ Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ciężką niewydolnością nerek, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub jakąkolwiek chorobę, która w istotny sposób mogłyby wpływać na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych leków.</li> </ul>

**Tabela 148.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów**

Parametr	Afialo 2010, Buynak 2010,	
	TAP <sub>ER</sub>	PL
<b>Liczebność populacji, N</b>	978	991
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	56,8 (12,22)	57,0 (12,03)
<b>Kategorie wiekowe, n (%)</b>	< 65 lat	719 (73,5)
	≥ 65 lat	259 (26,5)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	339 (34,7)	351 (35,4)
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>	639 (65,3)	640 (64,6)
<b>Rasa pacjentów, n (%)</b>	Biała	803 (82,1)
	Czarna	111 (11,3)
	Hiszpańska	40 (4,1)
	Inna	24 (2,5)
<b>Przyczyna bólu, n (%)</b>	Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego	663 (67,8)
	Ból dolnego odcinka kręgosłupa	315 (32,2)
<b>Wyjściowy poziom natężenia bólu w skali numerycznej NRS, średnia (SD)</b>	7,4 (1,26)	7,4 (1,25)
<b>Stopień natężenia bólu w skali numerycznej NRS, n (%)</b>	Łagodny*	2 (0,2)
	Umiarkowany*	119 (12,2)
	Duży*	854 (87,6)
<b>Wcześniejsze leczenie opioidami<sup>^</sup>, n (%)</b>	Tak	337 (34,5)
	Nie	641 (65,5)

\* Ból o nasileniu łagodnym nasileniu został zdefiniowany, jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS w zakresie od 0 do < 4, ból o nasileniu umiarkowanym, jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS (11-punktowa skala numeryczna) od 4 pkt. do < 6 pkt., zaś ból o nasileniu dużym ≥ 6 pkt.;

<sup>^</sup> Wcześniejsze leczenie opioidami zostało zdefiniowane, jako leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi w okresie 3 miesięcy przed skryningiem.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych można stwierdzić, że populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. Średni wiek pacjentów włączonych do trzech badań w obu analizowanych ramionach był zbliżony i wynosił 57 lat. Dla większości chorych (ok. 68%) przyczyną bólu była choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego. Jedna trzecia pacjentów wymagała leczenia przeciwbólowego ze względu na bóle dolnej odcinka kręgosłupa. Średni poziom natężenia bólu w momencie włączenia do badania wynosił 7,4/11 pkt. (skala NRS). Istotnym jest fakt, że zdecydowana większość pacjentów uskarżała się na bóle o dużym nasileniu (~85%).

W badaniu *Biondi 2014* autorzy analizują *post-hoc* bezpieczeństwo terapii tapentadolem ER w wyselekcjonowanej populacji pacjentów - 1464 pts z nadciśnieniem w wywiadzie oraz 1376 pts z co najmniej jednym stosowanym jednocześnie z analizowaną terapią leczeniem przeciwnadciśnieniowym (najczęściej lizynopryl, ramipryl, atenolol, metoprolol i hydrochlorotiazyd). 86,9% pacjentów z pierwszej kohorty (z nadciśnieniem) również stosowało co najmniej jedną terapię przeciwnadciśnieniową jednocześnie z analizowanym leczeniem. Poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę tych pacjentów włączonych do analizy *post-hoc Biondi 2014*.

**Tabela 149.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w analizie Biondi 2014**

Parametr		Afilalo 2010, Buynak 2010, [REDACTED]			
		Kohorta I*		Kohorta II**	
		TAP <sub>ER</sub>	PL	TAP <sub>ER</sub>	PL
Liczebność populacji, N		488	477	461	446
Wiek w latach, średnia (SD)		61,3 (10,69)	61,6 (9,67)	61,0 (10,89)	62,1 (9,68)
Kategorie wiekowe, n (%)	< 65 lat	296 (60,7)	294 (61,6)	286 (62,0)	264 (59,2)
	od ≥ 65 lat do < 75 lat	136 (27,9)	141 (29,6)	127 (27,5)	139 (31,2)
	≥ 75 lat	56 (11,5)	42 (8,8)	48 (10,4)	43 (9,6)
Płeć męska, n (%)		158 (32,4)	162 (34,0)	155 (33,6)	161 (36,1)
Płeć żeńska, n (%)		330 (67,6)	315 (66,0)	306 (66,4)	285 (63,9)
Rasa pacjentów, n (%)	Biała	396 (81,1)	402 (84,3)	378 (82,0)	375 (84,1)
	Czarna	68 (13,9)	51 (10,7)	62 (13,4)	45 (10,1)
	Hiszpańska	15 (3,1)	12 (2,5)	14 (3,0)	15 (3,4)
	Inna	9 (1,8)	12 (2,5)	7 (1,5)	11 (2,5)
Wyjściowy poziom natężenia bólu w skali numerycznej NRS, średnia (SD)^		7,4 (1,28)	7,3 (1,28)	7,4 (1,27)	7,3 (1,28)

\*Pacjenci z nadciśnieniem w wywiadzie;

\*\*Pacjenci, którzy stosowali co najmniej jedno leczenie przeciwnadciśnieniowe jednocześnie z analizowaną interwencją;

^Zdefiniowano jako średnią dostępną wartość punktów natężenia bólu podczas 72h przed randomizacją i przedstawiono dla nieco innej populacji w grupie PL (kohorta I: n = 475; kohorta II: n = 444).

Na podstawie powyższej tabeli można zauważyć, iż zarówno pod względem cech demograficznych, jak i klinicznych nie było znaczących różnic pomiędzy grupą stosującą tapentadol ER, a PL w obu analizowanych kohortach.

### 13.10.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs PL) zastosowanych w badaniach Afilalo 2010, Buynak 2010 oraz [REDACTED]

**Tabela 150.**  
**Charakterystyka interwencji**

I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
TAP <sub>ER</sub>	Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP <sub>ER</sub> ): 100-250 mg podawany dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	15 tyg.
PL	Placebo podawano dwa razy na dobę	doustnie w postaci tabletek	

Badanie obejmowało 5 faz: fazę skryningu trwającą do 14 dni oraz fazę wash-out (trwającą od 3-7 dni) po której nastąpiła 3 tygodniowa faza miareczkowania, a następnie 12-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego (*maintenance period*) oraz okres follow-up trwający do 14 dni po zakończeniu leczenia. Pacjent kończący badanie miał możliwość kontynuacji leczenia w ramach fazy extension.

Faza wash-out (od 3 do 7 dni), w czasie której wycofywano wcześniej zastosowane leczenie przeciwbólowe.

Okres miareczkowania (3-tygodniowy okres dostosowywania dawki): Podczas pierwszego tygodnia pacjenci otrzymywali dwa razy na dobę: tapentadol ER w dawce 50 mg lub placebo; w okresie pierwszych trzy dni leczenia, kolejno w okresie pozostałych czterech dni pierwszego tygodnia pacjentom zwiększano dawkę tapentadolu do 100 mg dwa razy dziennie. Następnie przez kolejne 14 dni trwania titracji, pacjenci mogli zwiększyć/obniżyć dawkę tapentadolu ER o 50 mg dziennie. W czasie fazy titracji pacjenci mogli przyjmować doraźnie paracetamol w dziennej dawce maksymalnej wynoszącej 1000 mg (z wyjątkiem trzech ostatnich dni leczenia).

W czasie 12-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego (maintenance period), dawkowanie tapentadolu dostosowywano indywidualnie, lecz pod ścisłym nadzorem lekarza, do takiego poziomu, żeby zapewnić pacjentom właściwy efekt analgetyczny, przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Pacjenci mogli stosować paracetamol w dziennej dawce maksymalnej wynoszącej 1000 mg (z wyjątkiem trzech ostatnich dni leczenia) przez trzy kolejne dni z przyczyn innych niż te związane z przewlekłym bólem.

### 13.10.3. Bezpieczeństwo

Autorzy prac oceniali bezpieczeństwo porównywanych interwencji (TAP<sub>ER</sub> vs PL) po 15 tygodniach leczenia z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Przerwanie udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych; braku skuteczności leczenia, podyktowane decyzją pacjenta, braku *compliance*, utraty z okresu obserwacji i innych przyczyn);
- Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia TEAEs (w podziale na ogółem i pozostałe); Sercowo-naczyniowe TEAEs ogółem w wyselekcjonowanej populacji pacjentów (*Biondi 2014*);
- Parametry życiowe tj. pomiar tętna oraz ciśnienia krwi (skurczowe i rozkurczowe) w wyselekcjonowanej populacji pacjentów (*Biondi 2014*).

Poddane ocenie zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA wersja 11.0). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał.

#### 13.10.3.1. Zgony

Zbiorcza analiza wyników badań włączonych do porównania tapentadolu vs placebo wskazuje, iż w 15 tygodniowym okresie trwania badania nie odnotowano przypadków zgonu w żadnym z porównywanych ramion badania (TAP<sub>ER</sub>/PL). [26]

#### 13.10.3.2. Przerwanie udziału w badaniu

W publikacji *Lange 2010* [26] analizowano przerwanie udziału w badaniu ogółem, jak również z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, braku *compliance*, utraty z okresu obserwacji, braku

skuteczności leczenia (*lack of efficacy*) oraz innych (nieokreślonych) przyczyn. Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 151.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem oraz z poszczególnych przyczyn; TAP<sub>ER</sub> vs PL**

Przerwanie udziału w badaniu	I	N*	n (%)	OR (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)
<b>Ogółem</b>	TAP <sub>ER</sub>	978	425 (43,5)	1,13 (0,94; 1,35)	-
	PL	991	402 (40,6)		
<b>Z powodu AEs</b>	TAP <sub>ER</sub>	978	179 (18,3)	<b>3,19 (2,35; 4,37)</b>	NNH: 9 (7; 12)
	PL	991	65 (6,6)		
<b>Podyktowane decyzją pacjenta</b>	TAP <sub>ER</sub>	978	105 (10,7)	1,30 (0,95; 1,78)	-
	PL	991	84 (8,5)		
<b>Z powodu nieskuteczności leczenia</b>	TAP <sub>ER</sub>	978	61 (6,2)	<b>0,34 (0,24; 0,46)</b>	NNT: 10 (8; 14)
	PL	991	163 (16,4)		
<b>Z powodu braku compliance</b>	TAP <sub>ER</sub>	978	33 (3,4)	1,01 (0,60; 1,71)	-
	PL	991	33 (3,3)		
<b>Utrata z okresu obserwacji</b>	TAP <sub>ER</sub>	978	14 (1,4)	1,09 (0,47; 2,54)	-
	PL	991	13 (1,3)		
<b>Inne</b>	TAP <sub>ER</sub>	978	33 (3,4)	0,75 (0,46; 1,22)	-
	PL	991	44 (4,4)		

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał. Wyłączono również dane pacjentów z ośrodków, w których dopatrzono się znacznych niedociągnięć w czasie prowadzonego audytu.

Jak wskazują wyniki pracy Lange 2010 [26], łączny odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu był zbliżony w porównywanych grupach.

Częstość wystąpienia przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych jest istotnie wyższy w grupie ocenianej interwencji (18,3%) w porównaniu do grupy placebo (6,6%). Obliczony ilorazy szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 3,19 (95% CI: 2,35; 4,37) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia przerwania udziału w badaniu z powodu AEs grupie ocenianej interwencji jest 3,19 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Parametr NNT równy jest 9 (95% CI: 7; 12), a zatem należy leczyć 9 pacjentów tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu zamiast oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu przez okres 15 tyg., aby doszło do wystąpienia jednego, dodatkowego przypadku wystąpienia przerwania badania z powodu AEs. Wąski przedział ufności świadczy o istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

Natomiast w przypadku przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia otrzymany iloraz szans wynosi 0,34 (95% CI: 0,24; 0,46) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść leczenia tapentadolem. Obliczona wartość parametru NNT wynosi 10 (95% CI: 8; 14), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów tapentadolem zamiast placebo przez okres 15 tygodni unikniemy jednego, dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu braku skuteczności. Wąski przedział ufności świadczy o istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

Dla pozostałych analizowanych przyczyn stanowiących powód przerwania udziału w badaniu (brak *compliance*, przerwanie podyktowane decyzją pacjenta, utrata z okresu obserwacji) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie porównywanych interwencji.

W pracy Etropolski 2013 [25], w której przedstawiono zbiorcze wyniki prac włączonych do niniejszego rozdziału zachowując podział na interwencję oraz dodatkowo dzieląc pacjentów

w zależności od obecności/braku wcześniejszego leczenia opioidami odsetek pacjentów przerywających badanie był nieznacznie niższy w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych opioidami (TAP<sub>ER</sub>: 41% vs PL: 36,1%). W populacji pacjentów przyjmujących opioidy odsetki te wynosiły odpowiednio dla grupy TAP<sub>ER</sub>: 49,1% oraz 48,1%. Najczęstszym powodem przerwania udziału w badaniu w obu analizowanych subpopulacjach było wystąpienie zdarzenia niepożądanego. Warto podkreślić, iż w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami odsetki pacjentów przerywających udział w badaniu z powodu AEs były wyższe niż w populacji pacjentów, u których stosowano już opioidy. Odwrotny trend widoczny był w przypadku rezygnacji z leczenia z powodu nieskuteczności terapii, gdzie to pacjenci uprzednio nieleczeni rzadziej rezygnowali z badania w porównaniu z tymi, u których stosowano wcześniej opioidy.

### 13.10.3.3. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)

Liczbę, odsetek oraz obliczony iloraz szans wystąpienia w czasie 15-tygodniowego okresu leczenia zdarzeń niepożądanych ogółem zestawiono poniżej. [26]

**Tabela 152.**

**Liczba, odsetek oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs); TAP<sub>ER</sub> vs PL**

I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
TAP <sub>ER</sub>	980	715 (73,0)	<b>1,90 (1,56; 2,30)</b>	8 (6; 10)
PL	993	583 (58,7)		

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie wyższa w grupie tapentadolu (73%) w porównaniu do grupy kontrolnej (58,7%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 1,90 (95% CI: 1,56; 2,03) a uzyskana różnica jest istotna statystycznie. Oznacza to, iż leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu zwiększa szanse występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Obliczona wartość parametru NNH wynosi 8 (95% CI: 6;10), co oznacza, iż lecząc jednego pacjenta TAP<sub>ER</sub> zamiast PL przez okres 15 tygodni dojdzie do wystąpienia jednego, dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego typu TEAEs.

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami (praca *Etropolski 2013* [25]) częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs) była wyższa w grupie leczonych tapentadolem ER. Odsetek chorych, u których w czasie trwania badania doszło do wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs w ramieniu tapentadolu wynosił 74%, podczas gdy w grupie placebo 57,6%. Podobne odsetki obserwowano w populacji pacjentów poddanych wcześniej leczeniu opioidami, gdzie w grupie tapentadolu wynosił one 71%, a w ramieniu placebo 60,8%.

W opracowaniu *Biondi 2014* [28] autorzy przedstawili liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły sercowo-naczyniowe TEAEs ogółem analizowane w dwóch kohortach wyselekcjonowanej populacji pacjentów w czasie 15-tygodniowego okresu leczenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była wyższa w grupie tapentadolu (kohorta I: 8,6%; kohorta II: 8,5%) w porównaniu do grupy kontrolnej PL (kohorta I: 6,1%; kohorta II: 5,2%). Autorzy dodatkowo przedstawiają informacje odnośnie ciężkich sercowo-naczyniowych TEAEs, które wystąpiły u 1 pacjenta z grupy PL (migotanie przedsionków; prawdopodobnie niezwiązane z zastosowanym

leczeniem) oraz u 1 pacjenta z grupy tapentadolu ER (migotanie przedsionków; możliwe związane z zastosowanym leczeniem) uwzględnionych w obu kohortach.

### 13.10.3.4. Zdarzenia niepożądane TEAEs

Autorzy pracy Lange 2010 [26] w ramach analizy bezpieczeństwa terapii oceniali częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*).

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej (TAP<sub>ER</sub>) lub kontrolnej (PL) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 153.**  
Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs; TAP<sub>ER</sub> vs PL

TEAEs $\geq 5\%$ pacjentów	TAP <sub>ER</sub> [N = 980]	PL [N = 993]	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)		
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	420 (42,9)	264 (26,6)	<b>2,07 (1,71; 2,51)</b>	7 (5; 9)
<b>Nudności</b>	203 (20,7)	73 (7,4)	<b>3,29 (2,46; 4,44)</b>	8 (7; 10)
<b>Zaparcia</b>	166 (16,9)	69 (6,9)	<b>2,73 (2,02; 3,73)</b>	11 (8; 14)
<b>Wymioty</b>	80 (8,2)	29 (2,9)	<b>2,95 (1,89; 4,73)</b>	20 (14; 31)
<b>Suchość w ustach</b>	67 (6,8)	22 (2,2)	<b>3,24 (1,95; 5,55)</b>	22 (16; 36)
<b>Biegunka</b>	51 (5,2)	58 (5,8)	0,88 (0,59; 1,33)	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	394 (40,2)	223 (22,5)	<b>2,32 (1,90; 2,84)</b>	6 (5; 8)
<b>Zawroty głowy</b>	169 (17,2)	63 (6,3)	<b>3,08 (2,25; 4,24)</b>	10 (8; 13)
<b>Ból głowy</b>	146 (14,9)	131 (13,2)	1,15 (0,89; 1,50)	-
<b>Senność</b>	114 (11,6)	35 (3,5)	<b>3,60 (2,42; 5,48)</b>	13 (10; 18)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	174 (17,8)	105 (10,6)	<b>1,83 (1,40; 2,39)</b>	14 (10; 25)
<b>Zmęczenie</b>	83 (8,5)	39 (3,9)	<b>2,26 (1,51; 3,44)</b>	23 (15; 41)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	132 (13,5)	50 (5,0)	<b>2,94 (2,07; 4,21)</b>	12 (10; 17)
<b>Nadmierna potliwość</b>	52 (5,3)	9 (0,9)	<b>6,13 (2,97; 14,21)</b>	23 (17; 34)
<b>Świąd</b>	51 (5,2)	16 (1,6)	<b>3,35 (1,86; 6,34)</b>	28 (19; 49)

Najczęściej występującą, w czasie 15-tygodniowego okresu leczenia grupą zdarzeń niepożądanych według MedDRA, są zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy były istotnie wyższe w grupie ocenianej interwencji (42,9%) w porównaniu do grupy kontrolnej (26,6%). Obliczony iloraz szans wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych wynosi 2,07 (95% CI: 1,71; 2,51) i jest istotny na korzyść grupy kontrolnej. Częstość wystąpienia: zaparcie (16,9 vs 6,9%), nudności (20,7% vs 7,4%), wymiotów (8,2 vs 2,9%) oraz suchości w ustach (6,8 vs 2,2%) była istotnie wyższa w grupie TAP<sub>ER</sub> niż w grupie PL.



Podobnie w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem nerwowym tj. zawrotów głowy oraz senności jak również w przypadku występowania zmęczenia, nadmiernej potliwości i świądu skóry obserwowana różnica była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Jedynie w przypadku wystąpienia biegunki oraz bólu głowy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Autorzy publikacji *Etropolski 2013* [25], wskazują, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych jest zbliżona niezależnie od braku/obecności wcześniejszego leczenia opioidami. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych TEAEs zaliczono: nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, suchość w ustach oraz senność, bezsenność, zmęczenie, świąd i nadmierną potliwość.

W opracowaniu *Biondi 2014* [28] przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne sercowo-naczyniowe TEAEs występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów. W I i II kohorcie odpowiednio u 18/489 pts (3,7%) i u 14/461 pts (3,0%) w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz u 16/477 pts (3,4%) i u 11/446 pts (2,5%) w grupie PL odnotowano zaburzenia sercowe, wśród których wystąpiły palpacje u 2pts w grupie analizowanej interwencji vs 1 pt w grupie PL w obu kohortach. Zaburzenia naczyniowe w grupach TAP<sub>ER</sub> vs PL wystąpiły u odpowiednio 26/489 pts (5,3%) vs 16/477 pts (3,4%) w kohorcie I i u 26/461 pts (5,6%) vs u 14/446 pts (3,1%) w kohorcie II. Wśród tych zaburzeń naczyniowych wystąpiły nadciśnienie (2,5% w każdej z grup w kohorcie I oraz 2,6% vs 2,5% w kohorcie II), uderzenia gorąca (1,8% vs 0,2% w kohorcie I oraz 2% vs 0,2% w kohorcie II) oraz zaczerwienienie (po 0,2% każdej z grup w kohorcie I oraz II).

#### 13.10.3.5. Parametry życiowe

Autorzy pracy *Biondi 2014* [28] w ramach analizy bezpieczeństwa terapii oceniali w wyselekcjonowanej grupie pacjentów takie parametry jak: tętno, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi podczas 15 tygodniowego okresu obserwacji. Autorzy opracowania nie odnotowali klinicznie istotnych zmian średnich w ocenie trzech ww. punktów końcowych u pacjentów z nadciśnieniem w kohorcie I i II poddanych terapii TAP<sub>ER</sub>. W kohorcie I średnia zmiana LSM  $\pm$  błąd standardowy z baseline do wartości na końcu badania dla szybkości bicia serca wynosiła  $0,2 \pm 0,43$  vs  $-0,7 \pm 0,44$  uderzeń/min odpowiednio dla grup TAP<sub>ER</sub> vs PL, a dla skurczowego ciśnienia krwi:  $-2,7 \pm 0,64$  vs  $-2,4 \pm 0,64$  mmHg oraz dla rozkurczowego:  $-1,3 \pm 0,39$  vs  $-1,0 \pm 0,39$  mmHg. W kohorcie II otrzymano następujące wyniki w ocenie tętna:  $0,1 \pm 0,44$  vs  $-0,6 \pm 0,45$  uderzeń/min odpowiednio w grupie TAP<sub>ER</sub> vs PL oraz w ocenie ciśnienia krwi:  $-3,3 \pm 0,65$  vs  $-1,8 \pm 0,66$  mmHg (skurczowe) i  $-1,4 \pm 0,40$  vs  $-0,7 \pm 0,40$  mmHg (rozkurczowe) w analizowanym okresie leczenia.

### 13.11. Badania niższej wiarygodności

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 1 jednośrodkowe i 7 wielośrodkowych, prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej, w których oceniano efektywność kliniczną

leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w dawce wynoszącej od 50 do 250 mg dwa razy na dobę (bid) w populacji pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych (Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Schwittay 2013, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013 oraz Strick 2014) [29, 31, 32, 33, 36, 38, 40, 41 oraz 42]. Większość ww. badań była prowadzona w schemacie otwartym, poza badaniem Strick 2014, gdzie wszystkie decyzje dotyczące terapii były utrzymywane w dyskreacji przed lekarzem prowadzącym.

Dodatkowo zidentyfikowano jedną publikację Sabatowski 2014 [35], w której włączono część pacjentów biorących udział w próbach klinicznych Steigerwald 2012 oraz Steigerwald 202b.

Dwa z włączonych badań klinicznych Gálvez 2013 oraz Steigerwald 2013 zostały przedwcześnie zakończone ze względu na zbyt wolny przebieg rekrutacji, dlatego też liczba uczestników faktycznie biorących udział była mniejsza niż planowano.

Jedynie obserwacja Strick 2014 bazująca na danych pochodzących od 230 specjalistów leczenia bólu w Niemczech oceniała profil bezpieczeństwa tapentadolu ER w okresie >3 miesiące, do 12 miesięcy.

Wyniki prób klinicznych Gálvez 2013 [NCT00986258], Steigerwald 2012 [NCT00983385], Steigerwald 2012b [NCT00983073] a także Steigerwald 2013 [NCT00982280] zostały opublikowane zarówno w postaci pełnotekstowych artykułów jak również na stronie *ClinicalTrials.gov*. W niniejszej analizie w pierwszej kolejności wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowych publikacji, chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

**Tabela 154.**  
**Charakterystyka badań (Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Schwittay 2013, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013, Strick 2014)**

Badanie	Gálvez 2013 (IV C)	Mercadante 2012 (IV C)	Mercadante 2014 (IV C)	Schwittay 2013 (IV C)	Steigerwald 2012 (IV C)	Steigerwald 2012b (IV C)	Steigerwald 2013 (IV C)	Strick 2014 (IV C)
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (b.d.)	b.d.	Jednoośrodkowe (Włochy)	Wieloośrodkowe (N = 1432; Niemcy)	Wieloośrodkowe: (N = 34; Niemcy, Włochy, Hiszpania, UK, Polska oraz Austria i Francja)	Wieloośrodkowe (b.d.)	Wieloośrodkowe (b.d.)	Wieloośrodkowe (230 specjalistów leczenia bólu z ośrodków w Niemczech)
<b>Metodyka</b>	Prospektywne badanie typu open-label bez grupy kontrolnej (faza IIb)	Prospektywne badanie typu open-label bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie obserwacyjne typu open-label bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie typu open-label bez grupy kontrolnej (faza IIb)	Prospektywne badanie typu open-label bez grupy kontrolnej (faza IIb)	Prospektywne badanie typu open-label bez grupy kontrolnej (faza IIb)	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej
<b>Informacje o utracie pacjentów z badania</b>	TAK (25,6%)	TAK (22,0%)	TAK (33%)	TAK (17,3%)	TAK (33,5%)	TAK (28,0%)	TAK (14,3%)	NIE
<b>Źródła finansowania</b>	Grunenthal Austria oraz Grunenthal GmbH, Aachen, Niemcy	Badanie niesponsorowane	Brak finansowania	Grunenthal GmbH, Aachen, Niemcy	Grunenthal GmbH, Aachen, Niemcy	Grunenthal Europe and Austria oraz Grunenthal GmbH, Aachen, Niemcy	Grunenthal Europe and Austria oraz Grunenthal GmbH, Aachen, Niemcy	Grunenthal GmbH, Aachen, Niemcy
<b>Publikacje/Inne źródła danych</b>	Gálvez 2013 [29] NCT00986258 [30]	Mercadante 2012 [31]	Mercadante 2014 [32]	Schwittay 2013 [40, 41]	Steigerwald 2012 [36] NCT00983385 [37]	Steigerwald 2012b [33] NCT00983073 [34]	Steigerwald 2013 [38] NCT00982280 [39]	Strick 2014 [42]
<b>Identyfikator badania</b>	NCT00986258	brak	brak	brak	NCT00983385	NCT00983073	NCT00982280	brak

### 13.11.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W pracy *Gálvez 2012* łącznie do badania zakwalifikowano 125 dorosłych pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (*populacja safety*), wśród których zastosowane leczenie silnymi opioidami (grupa III wg WHO) pozwoliło na uzyskanie odpowiedniej kontroli bólu (wartości  $\leq 5/11$  pkt. w skali NRS), jednakże wystąpiły u nich charakterystyczne dla leczenia opioidami działania niepożądane, wymagające zmiany leczenia. Poziom satysfakcji z dotychczasowego leczenia przeciwbólowego nie mógł być wyższy niż 2 (przy czym 2 oznacza poprawną satysfakcję). Średni wiek pacjentów w momencie włączenia pacjentów do badania wynosił 57 lat, większość chorych stanowiły kobiety (60%), a średni czas trwania bólu został oszacowany na 12 lat.

W próbie klinicznej *Mercandante 2012* populację włączoną do badania stanowili pacjenci onkologiczni w wieku 66,3 lat, w dobrym stanie ogólnym (ang. *Karnovsky score*: 67) ze zdiagnozowanym rakiem sutka ( $n = 13$ ), dróg moczowo-płciowych ( $n = 10$ ), przewodu pokarmowego ( $n = 9$ ), płuc ( $n = 7$ ) oraz trzustki ( $n = 5$ ), u których obserwowano dolegliwości bólowe o charakterze umiarkowanym od nasilonego (wynik w skali Spitzer  $> 4/10$  pkt.) oraz u których wcześniej nie stosowano leków opioidowych. Łącznie w badaniu wzięło udział 50 chorych.

Spośród 732 pacjentów do obserwacyjnego badania *Mercandante 2014* włączono 30 pacjentów dorosłych (11 pts ambulatoryjnych oraz 19 pts leczonych w domu) ze zdiagnozowanym bólem nowotworowym o nasileniu  $NRS > 4$  pkt (nowotwór płuc ( $n = 12$ ), dróg moczowo-płciowych ( $n = 6$ ), przewodu pokarmowego ( $n = 3$ ), szyi-głowy ( $n = 3$ ), wątroby ( $n = 2$ ), szpiczak mnogi ( $n = 2$ ) oraz piersi ( $n = 2$ )), którzy otrzymywali ekwiwalenty morfiny podawanej doustnie w dawce co najmniej 60 mg/d (23 pts stosowało morfinę, 5 pts – hydromorfinę, a 2 pts przezskórny fenantyl). Następujące kryteria były podstawą do wyłączenia pacjentów z badania: ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby w wywiadzie lub na podstawie oceny wartości laboratoryjnych, pacjenci, którzy w okresie 14 dni przed skryningiem stosowali inhibitory monoaminooksydazy lub nie ustalone (zmienne) dawki selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Większość stanowili mężczyźni (19 pts), a średnia wieku wynosiła  $63,5 \pm 11,5$  lat. U pacjentów najczęstszą przyczyną zmiany terapii na tapentadol ER była nieskuteczna kontrola bólu (60% pts), a pozostałymi: udogodnienie dla pacjenta (26,7%), działania niepożądane (3,3%) oraz nieskuteczna kontrola bólu+działania niepożądane (10%).

W publikacji *Schwittay 2013* do badania włączono łącznie 3 134 pacjentów, w tym 1 331 pacjentów, u których w ramach wcześniejszego leczenia przeciwbólowego zastosowano silne opioidy (III grupa wg WHO). Średni wiek pacjenta w momencie włączenia wynosił 66,8 lat w populacji ogólnej oraz 68,1 w populacji wcześniej pacjentów leczonych silnymi opioidami. Ponad 3/5 chorych biorących udział w badaniu stanowiły kobiety.

Populację włączoną do badań *Steigerwald 2012*, *Steigerwald 2012b*, *Steigerwald 2013* stanowili pacjenci z utrzymującym się bólem dolnej części pleców (*Steigerwald 2012*) oraz choroby zwyrodnieniowej umiejscowionej w stawie kolanowym (*Steigerwald 2012b*) i/lub biodrowym (*Steigerwald 2012b*, *Steigerwald 2013*). Do badań włączono chorych, u których wcześniejsze leczenie silnymi opioidami (grupa III wg WHO) pozwoliło na uzyskanie odpowiedniej kontroli bólu (wartości  $\leq 5/11$  pkt. w skali NRS) jednakże wystąpiły u nich charakterystyczne dla leczenia

opioidami działania niepożądane, wymagające zmiany leczenia. Poziom satysfakcji z dotychczasowego leczenia przeciwbólowego nie mógł być wyższy niż 2 (przy czym 2 oznacza poprawną satysfakcję). Średni wiek pacjentów w momencie włączenia wynosił odpowiednio w badaniu *Steigerwald 2012*, *Steigerwald 2012b*, *Steigerwald 2013* 59,7 67,4 oraz 65,4 lata. We wszystkich pracach odsetek kobiet leczonych wynosił 60%.

W długoterminowym (do 12 m-cy) badaniu *Strick 2014* prowadzonym od października 2010 do czerwca 2012 roku brało udział 1537 pacjentów z ciężkim bólem przewlekłym z formularzami opisu przypadku (populacja *safety*). U zdecydowanej większości pacjentów zdiagnozowano ból dolnego odcinka kręgosłupa (82-82,5% - populacja skuteczności). U większości pacjentów ból trwał od >2 lat (77,1-78,6% pts z populacji skuteczności). Pacjenci zmieniali terapię na leczenie tapentadolem ER głównie z powodu niewystarczającego zmniejszenia natężenia bólu (84,6%) lub niezadowolającej jakości życia (63,7%). Innymi przyczynami zmiany terapii były niedostateczna ogólna tolerancja (26,2%), brak równoważności pomiędzy skutecznością a tolerancją (25,4%), interakcje z leczeniem doraźnym (4,6%) oraz brak *compliance* (4,1%).

W pracy *Sabatowski 2014* warunkiem włączenia pacjenta do próby było przyjmowanie stałej dawki tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu przez okres co najmniej 2 tygodni. Populację włączoną do badania stanowiła grupa pacjentów biorących udział w badaniach *Steigerwald 2012*, *Steigerwald 2012b*.

Tabela 155.

Charakterystyka pacjentów włączonych do poszczególnych badań (Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Schwittay 2013, Schwittay 2014, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013, Strick 2014)

Cecha	Badanie							
	Gálvez 2012 (IV C)	Mercadante 2012 (IV C)	Mercadante 2014 (IV C)	Schwittay 2013 (IV C)	Steigerwald 2012 (IV C)	Steigerwald 2012b (IV C)	Steigerwald 2013 (IV C)	Strick 2014 (IV C)
Pacjenci onkologiczni	-	+	+	+	-	-	-	+
Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego	-	-	-	+	-	+	+	bd
Ból dolnej części pleców	+	-	-	+	+	-	-	+
Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego lub kolana	-	-	-	+	-	-	+	bd

Tabela 156.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Schwittay 2013, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013, Strick 2014)

Parametr	Badanie							
	Gálvez 2012 (IV C)	Mercadante 2012 (IV C)	Mercadante 2014 (IV C)	Schwittay 2013 (IV C)	Steigerwald 2012 (IV C)	Steigerwald 2012b (IV C)	Steigerwald 2013 (IV C)	Strick 2014 (IV C)
Wielkość populacji, N	125	50	30	3134	176	200	63	1457*
Średni wiek w latach, (SD)	57,1 (12,0)	66,3 (13,9)	63,5 (11,5)	66,8 (13,6)	59,7 (11,8)	67,4 (10,8)	65,4 (9,84)	61,2 (13,2)
Płeć, n (%)	49 (39,2)	20 (40)	19 (63)	1250 (39,9)	65 (36,9)	65 (32,5)	26 (41,3)	546 <sup>^</sup> (37,5)
Rasa	124	-	-	-	170 (96,6)	196 (98,0)	63 (100)	-

Parametr	Badanie							
	Gálvez 2012 (IV C)	Mercadante 2012 (IV C)	Mercadante 2014 (IV C)	Schwittay 2013 (IV C)	Steigerwald 2012 (IV C)	Steigerwald 2012b (IV C)	Steigerwald 2013 (IV C)	Strick 2014 (IV C)
pacjentów, n (%)	(99,2)							
Azjatycka	1 (0,8)	-	-	-	2 (1,1)	-	0 (0,0)	-
Średnia wartość BMI, kg/m2 (SD)	28,3 (5,27)	-	-	-	29,9 (5,76)	31,9 (5,92)	31,3 (5,61)	-
Średni czas trwania bólu, lata (SD)	12,4 (11,07)	-	-	-	11,8 (b.d.)	8,29 (b.d.)	-	-
Czas trwania bólu								
<1-3 m-ce								43 (3)
>3-6 m-cy								68 (4,7)
>0,5-1 roku								91 (6,3)
>1-2 lat								128 (8,8)
>2 lata								1123 462 (77,1)
								10 (1,7)
								33 (5,6)
								32 (5,4)
								51 (8,7)
								(78,6)

\*Pacjenci z formularzami opisu przypadku dla 3-miesięcznego okresu obserwacji (kohorta I); dane wyjściowe w publikacji przedstawione na populacje uwzględnione w analizie skuteczności; dla populacji safety n=1537 pts;

\*\*Pacjenci z danymi dla 12-miesięcznego okresie obserwacji (kohorta II);

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

### 13.11.2. Charakterystyka interwencji

W próbie klinicznej *Gálvez 2012* włączeni do badania chorzy rozpoczynali leczenie analgetyczne z udziałem TAP<sub>ER</sub> w dawce wynoszącej 50-150 mg bid. Dawka początkowa była dopasowywana indywidualnie w taki sposób, aby można było uzyskać efekt ekwianalgetyczny względem stosowanych wcześniej leków przeciwbólowych. Kolejno pacjenci wchodzili w fazę miareczkowania i stabilizacja dawki TAP<sub>ER</sub> trwającą 5 tygodni. W czasie fazy titracji dozwolone było stosowanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce max wynoszącej 50 mg bid. Po zakończeniu fazy miareczkowania całkowita dzienna dawka tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu wynosiła 322, 8 mg. Obok leczenia tapentadolem dopuszczone było stosowanie analgetyków I grupy WHO oraz koanalgetyków.

Włączeni do badania *Mercadante 2012* pacjenci rozpoczynali leczenie przeciwbólowe od podania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w dawce początkowej wynoszącej 50 mg bid przez okres 4 tygodni. Dawkę dopasowywano w przypadku niewystarczającej kontroli bólu. W ramach doraźnego leczenia analgetycznego pacjenci przyjmowali morfinę w dawce początkowej wynoszącej 5 mg. Dodatkowo chorzy mogli przyjmować inne niż opioidowe leki p/bólone oraz koanalgetyki, znoszące działania niepożądane leków opioidowych.

W badaniu *Mercadante 2014* dawka początkowa tapentadolu ER była dopasowywana indywidualnie w taki sposób, aby można było uzyskać efekt ekwianalgetyczny względem stosowanych wcześniej leków przeciwbólowych. Po zaprzestaniu terapii ekwiwalentami morfiny ER, na początku badania pacjenci przyjęli pierwszą dawkę tapentadolu ER, która była obliczona dla współczynnika konwersji stosowanych wcześniej terapii równego 3,3. Początkowa średnia dawka TAP<sub>ER</sub> wynosiła  $343,3 \pm 150,1$  mg. 7 pts otrzymało tapentadol w dawce 600 mg/d. Stosowane kolejne dawki były dostosowywane i zmieniane w zależności od sytuacji klinicznej w celu zbalansowania kontroli bólu oraz objawów związanych z terapią opioidową (przy odniesieniu do otrzymanych poprzedniego dnia dawek leczenia ratunkowego i klinicznej oceny) przez okres 4 tygodni. W 4 tygodniu średnia dzienna dawka tapentadolu ER wynosiła  $427 \pm 178$  mg. Autorzy podają również obliczony % indeks eskalacji dawki TAP<sub>ER</sub> w 4 tyg. (średni wzrost procentowej dawki opioidu), który wynosił  $1,26 \pm 2,6\%$  odpowiadający indeksowi eskalacji dawki tapentadolu w mg równemu  $2,76 \pm 4,96$ . Dozwolone było stosowanie doustnej morfiny w leczeniu bólów przebijających. Dodatkowe leczenie/nieopiodowe analgetyki, które pacjenci otrzymywali przed zmianą terapii było kontynuowane w tych samych dawkach podczas zmiany leczenia lub było podawane z terapią opioidową w razie potrzeby.

W publikacji *Schwittay 2013* autorzy podali, iż leczenie rozpoczynano od doustnego podania TAP<sub>ER</sub> w dawce wynoszącej od 50-250 mg bid. W badaniu dozwolone było stosowanie innych leków przeciwbólowych oraz ko-analgetyków. Całkowita dawka dzienna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu na koniec badania wynosiła 203,7 mg. Interwencję stosowano przez okres 3 miesięcy.

W pozostałych pracach (*Steigerwald 2012*, *Steigerwald 2012b*, *Steigerwald 2013*) dawka początkowa tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu wynosiła od 50 mg bid. Dopuszczono



możliwość miareczkowania dawki. Pierwsza titracja dawki mogła nastąpić po trzech dniach leczenia, oceny konieczności miareczkowania dawki dokonywano cotygodniowo. Podczas trwania fazy miareczkowania dawki dopuszczano możliwość zastosowania leczenia doraźnego, tj. podania tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu TAP<sub>IR</sub> w dawce nieprzekraczającej 50 mg bid. Po zakończeniu fazy miareczkowania całkowita dzienna dawka tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu wynosiła odpowiednio 311,2 mg, 256 mg oraz 232,7 mg. Obok leczenia tapentadolem dopuszczone było stosowanie analgetyków I grupy WHO oraz ko-analgetyków. Czas trwania leczenia wynosił 12 tygodni.

W obserwacji *Strick 2014* początkowa dawka tapentadolu ER wynosiła 50-250 mg dwa razy na dobę w zależności od wcześniej stosowanego leczenia oraz natężenia bólu. Dostosowanie dawki w okresie 3 dni było zalecane u pacjentów z nieefektywnym zmniejszeniem natężenia bólu. Większość pacjentów (90,9% z populacji skuteczności) otrzymywała długoterminowe terapie z zastosowaniem leczenia analgetycznego IR przed terapią tapentadolem ER (zazwyczaj złożoną z kilku analgetyków). Średni okres leczenia w kohorcie I wyniósł  $81,3 \pm 37,1$  dni. 71,1% pts kontynuowało leczenie. Średni okres leczenia w kohorcie II wyniósł  $348,2 \pm 69,4$  dni. 80% pts kontynuowało leczenie po 12-miesięcznym okresie obserwacji.

W badaniu *Sabatowski 2014* obok leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu pacjenci zostali również zaopatrzeni tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (dawka 50 mg), który mogli stosować w razie konieczności. Przyjmowanie innych leków b/bólowych było zabronione.

Tabela 157.  
Charakterystyka interwencji Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Schwittay 2013, Steigerwald 2012, Steigerwald 2013, Steigerwald 2014, Strick 2014)

Cecha/Badanie	Gálvez 2012 (IV C)	Mercadante 2012 (IV C)	Mercadante 2014 (IV C)	Schwittay 2013 (IV C)	Steigerwald 2012 (IV C)	Steigerwald 2012b (IV C)	Steigerwald 2013 (IV C)	Strick 2014 (IV C) Kohorta I	Strick 2014 (IV C) Kohorta II
<b>Dawka TAP<sub>ER</sub></b>									
<b>Dawka początkowa; mg bid</b>	50-150**	50	Średnia: 343,3 ± 150,1	50 - 250	50	50	50	50-250^^ Średnia IDD: 131,7 (67,1)	130,8 (63,8)
<b>Forma podania leku</b>	Doustnie, lek dostępny w tabletkach	Doustnie, lek dostępny w tabletkach	Doustnie, lek dostępny w tabletkach	Doustnie, lek dostępny w tabletkach	Doustnie, lek dostępny w tabletkach	Doustnie, lek dostępny w tabletkach	Doustnie, lek dostępny w tabletkach	Doustnie, lek dostępny w tabletkach	Doustnie, lek dostępny w tabletkach
<b>TDD; średnia (SD) mg</b>	322,8 (120,73)	Brak danych	Brak danych ^	203,7 (102,4)	311,2 (124,85)	256 (111,38)	232,7 (145,37)	na końcu titracji: 204,4 (118,4); po 3 m-ch: 227,1 (131,2)	Na końcu titracji: 218,2 (119,6) po 12 m-ch: 272,6 (139,5)
<b>Okres leczenia</b>	12 tygodni*	4 tygodnie	4 tygodnie	12 tygodni	12 tygodni*	12 tygodni*	12 tygodni*	3 m-ce; 12 m-cy	3 m-ce; 12 m-cy
<b>Leczenie doraźne TAP<sub>TR</sub></b>									
<b>Kryteria podania</b>	W fazie miareczkowania dawki TAP <sub>ER</sub> dozwolone było podanie TAP <sub>TR</sub> w dawce 50 mg bid	Nie dotyczy, pacjenci przyjmowali morfinę w ramach leczenia doraźnego w dawce początkowej	Nie dotyczy, pacjenci przyjmowali morfinę w ramach leczenia doraźnego	Brak danych	W fazie miareczkowania TAP <sub>ER</sub> dozwolone było podanie TAP <sub>TR</sub> w dawce 50 mg bid	W fazie miareczkowania dawki TAP <sub>ER</sub> dozwolone było podanie TAP <sub>TR</sub> w dawce 50 mg bid	W fazie miareczkowania dawki TAP <sub>ER</sub> dozwolone było podanie TAP <sub>TR</sub> w dawce 50 mg bid	Nie dotyczy, pacjenci przyjmowali m.in. morfinę, oksykodon, i oksykodon/nalokson w ramach leczenia doraźnego	

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

	wynoszącej 5 mg	Nie dotyczy	Brak danych	15,2 (32,0)	6,7 (21,16)	7,0 (17,48)	Nie dotyczy
<b>TDD; średnia (SD) mg</b>	24,6 (32,96) mg	Nie dotyczy	Brak danych	15,2 (32,0)	6,7 (21,16)	7,0 (17,48)	Nie dotyczy
<b>Inne leczenie przeciwbólowe</b>							
<b>Rodzaj leczenia</b>							
<b>Analgetyki I grupy WHO, %</b>	Dozwolone (leczenie analgetykami innymi niż opioidy)	Dozwolone (leczenie analgetykami innymi niż opioidy)	Dozwolone (leki z grupy I, II oraz III)	60,8	64,5	55,6	Dozwolone (leki z grupy I, II oraz III)
<b>Koanalgetyki, %</b>	Dozwolone	Dozwolone	Dozwolone	38,6	17,0	14,3	Dozwolone

TDD: całkowita dawka dzienna (dobowa); IDD: dzienna dawka początkowa

\*+ 1 tydzień faza wymywania (poprzedniego działania analgetyków); 5 tygodni faza miareczkowania i stabilizacji dawki TEP<sub>ER</sub>; 7 tygodni faza podtrzymująca efekt leczenia; \*\* dawka została dopasowana biorąc pod uwagę ostatnią dawkę morfiny;

^średnie (SD) dawki TAP<sub>ER</sub> podane tygodniowo: 431 (163) mg w 1 tyg., 435 (201) mg w 2 tyg., 409 (208) mg w 3 tyg. oraz 427 (178) mg w 4 tyg.

^^W kohorcie I: u 73,8% pts początkowe dawki TAP<sub>ER</sub> wynosiły 50 mg dwa razy dziennie, u 15,8% pts – 100 mg dwa razy dziennie, a u 6,3% pts co najmniej n150 mg dwa razy dziennie..

### 13.11.3. Profil bezpieczeństwa

We wszystkich pracach autorzy analizowali bezpieczeństwo tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu uwzględniając dane dla populacji określonej w badaniu jako *safety*, tj. populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAEs (ang. *treatment-emergent adverse events*) tj. zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia. W badaniu *Schwittay 2013* i *Strick 2014* autorzy przedstawiają częstość występowania działań niepożądanych, ADR (*adverse drug reactions*), które wystąpiły w całym okresie obserwacji i były raportowane i dokumentowane na specjalnych formularzach ADR. Analizowano również częstość występowania innych niż TEAEs zdarzeń niepożądanych (ang. *non treatment-emergent adverse events*) definiowanych jako zdarzenia niepożądane zaistniałe przed rozpoczęciem właściwego leczenia. Ponadto, przeanalizowano również powody rezygnacji pacjentów z badania. Obserwowane w badaniach zdarzenia niepożądane zostały zebrane i sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

#### 13.11.3.1. Przerwania udziału w badaniu

W wszystkich próbach klinicznych poza obserwacją *Strick 2014*, analizowano częstość wystąpienia rezygnacji z badania ogółem, podając dodatkowo powody rezygnacji.

W pracy *Gálvez 2012* jedna czwarta pacjentów zrezygnowała/została utracona z badania. Według autorów najczęstszym powodem rezygnacji były działania/zdarzenia niepożądane (16%), kolejnymi powodami rezygnacji z udziału w badaniu był brak skuteczności oraz wycofanie zgody na udział w eksperymencie (4,0%).

Częstość rezygnacji z badania w publikacji *Mercadante 2012* dotyczyła niemal 25% pacjentów. Głównymi przyczynami rezygnacji były: wycofanie z powodu braku *compliance* (8,0%) oraz z powodu wystąpienia AE (6,0%).

W publikacji *Mercadante 2014* podano, iż 10 pacjentów (33%) nie ukończyło badania, w tym: 5 pts przerwało leczenie TAP<sub>ER</sub> z powodu niekontrolowanego bólu pomimo eskalacji dawki, 2 pts przerwało leczenie TAPER z powodu zdarzeń niepożądanych, a 3 pts wycofano z badania (1 pt z powodu braku *compliance* oraz 2 pts z powodu nieznanych przyczyn). Warto dodać, iż w grupie 7 pts stosujących wysokie dawki tapentadolu (600 mg/d) żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, tylko 1 pt zmienił leczenie z powodu braku skuteczności zmniejszenia natężenia bólu.

W badaniu *Schwittay 2013* podano przyczyny wycofania leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu. Najwięcej chorych przerywało dalsze leczenie z powodu niesatysfakcjonującego efektu analgetycznego (7,5%), wystąpienia AE (5,4%).

W próbie klinicznej *Steigerwald 2012* odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu był jednym z najwyższych i wynosił 33,5%. Najczęstszą przyczyną rezygnacji z badania było wystąpienie zdarzeń niepożądanych, odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania

wynosił 20,5%.

Autorzy publikacji *Steigerwald 2012b* podali, że z udziału w badaniu zrezygnowało łącznie 56/200 pacjentów, najczęściej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (12%).

W badaniu *Steigerwald 2013* odsetek rezygnacji z badania był najniższy i wynosił 14,3%, podobnie jak w poprzednich pracach najczęściej rezygnowano z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (9,5%).

**Tabela 158.**  
**Przerwania badania**

Badanie	Gálvez 2012 (IV C)	Mercadante 2012 (IV C)	Mercadante 2014 (IV C)	Steigerwald 2012 (IV C)	Steigerwald 2012b (IV C)	Steigerwald 2013 (IV C)
<b>Wielkość populacji, N</b>	125	50	30	176	200	63
<b>Przerwania badania ogółem</b>	32/125 (25,6)	11/50 (22,0)	10/30 (33,3)	59/176 (33,5)	56/200 (28,0)	9/63 (14,3)
<b>Przerwania badania z powodu AE</b>	20/125 (16,0)	3/50 (6,0)	2/30 (6,7) <sup>^</sup>	36/176 (20,5)	24/200 (12,0)	6/63 (9,5)
<b>Przerwania badania z powodu braku skuteczności</b>	5/125 (4,0)	-	5/30 (16,7) <sup>^^</sup>	9/176 (5,1)	7/200 (3,5)	2/63 (3,2)
<b>Wycofanie zgody na udział w badaniu</b>	5/125 (4,0)	-	-	5/176 (2,8)	13/200 (6,5)	1/63 (1,6)
<b>Wycofanie z powodu braku compliance</b>	1/125 (0,8)	4/50 (8,0)	1/30 (3,3)	2/176 (1,1)	1/200 (0,5)	-
<b>Inne</b>	1/125 (0,8)	4/50 (6,0)*	2/30 (6,7)	2/176 (1,1)	11/200 (5,5)	-

\*3 (6,0%) pacjentów zmarło w trakcie trwania badania; 1 (2,0%) pacjent został utracony z okresu obserwacji;

„-” zdarzenie niepożądane nie występujące w badaniu;

<sup>^</sup>autorzy piszą o przerwaniu leczenia tapentadolem;

<sup>^^</sup>autorzy precyzują, iż ci pacjenci przerwali leczenie tapentadolem z powodu niekontrolowanego bólu;

### 13.11.3.2. Zdarzenia niepożądane występujące przed leczeniem; non-TEAEs

W większości ujętych prac z wyjątkiem *Mercadante 2012*, *Schwittay 2013* oraz *Strick 2014* autorzy raportowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących przed podaniem właściwego leczenia. We wszystkich pracach definicja non-TEAEs była jednakowa i dotyczyła tych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły przed podaniem pierwszej dawki interwencji badanej tj. tapentadolu lub wynikały z charakteru schorzenia/choroby.

W pracy *Gálvez 2012* wszyscy pacjenci doświadczyli wystąpienia non-TEAEs. Łącznie odnotowano 713 przypadków TEAEs, z czego 708 związanych było z schorzeniem, podczas gdy pozostałe pięć stanowiły nowe przypadki non-TEAEs, które wystąpiły w pierwszym tygodniu badania (faza wycofywania silnych opioidów). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących u więcej

niż 5% chorych zaliczono zaparcia, nudności oraz nadciśnienie.

W raporcie *Mercadante 2014* przedstawiono liczby pacjentów, u których na wyjściu (tydzień 0) wystąpiły objawy związane z leczeniem opioidami (stosowanymi wcześniej morfiną/ekwiwalentami morfiny). Największy odsetek pacjentów doświadczył suchości w ustach (13/30 pts; 43,3%) oraz zaparcie (10/30 pts; 33,3%). Dodatkowo u 2 pacjentów odnotowano senność, a u jednego nudności.

W badaniu *Steigerwald 2012* raportowano wystąpienie 904 przypadków zdarzeń niepożądanych występujących przed podaniem właściwego leczenia. Większość z nich (888 przypadki) została uznana jako związana z trwającym schorzeniem/chorobą. Jak wynika z przedstawionych przez autorów pracy danych, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi typu non-TEAEs były nadciśnienie (50,6%), depresja (21%), hipercholesterolemia oraz otyłość (po 15%)

W próbie klinicznej *Steigerwald 2012b* podano jedynie informację, iż łącznie u 98% chorych raportowano wystąpienie non-TEAEs w większości były to przypadki związane z trwającym schorzeniem/chorobą.

W publikacji *Steigerwald 2013* odnotowano łącznie wystąpienie 255 zdarzeń niepożądanych non-TEAEs u 98% pacjentów. Autorzy podali informację, iż 62 (15,8%) spośród wszystkich zdarzeń uznano za niezwiązane z trwającymi schorzeniami/chorobą, podczas gdy pozostałe 38% (97) jako związane z wcześniejszym leczeniem analgetycznym/ko-analgetycznym.

W pracy *Sabatowski 2014* łącznie w okresie 30 dni leczenia 2 pacjentów (5,3%) doświadczyło wystąpienia zdarzeń niepożądanych typu non-TEAEs. U jednego z nich doszło do wystąpienia zapalenia nosogardła, podczas gdy drugi doznał stłuczenia żebra. Oba zdarzenia zostały uznane przez prowadzącego badanie jako niezwiązane z leczeniem.

**Tabela 159.**  
**Zdarzenia niepożądane występujące przed podaniem TAP<sub>ER</sub>, inne niż TEAEs**

Rodzaj non-TEAEs	<i>Gálvez 2012 (IV C)</i>	<i>Mercadante 2014 (IV C)</i>	<i>Steigerwald 2012 (IV C)</i>	<i>Steigerwald 2012b (IV C)</i>	<i>Steigerwald 2013 (IV C)</i>
<b>Wielkość populacji, N</b>	125	30	176	200	63
<b>Ogółem, n/N (%)</b>	713*	Brak danych	161/176 (91,5)	196 /200 (98,0)	62/63 (98,4)
<b>Zaparcia, n/N (%)</b>	65/713 (9,1)	10/30 (33,3)	23/176 (13,1)	-	-
<b>Nudności, n/N (%)</b>	43/713 (6,0)	1/30 (3,3)	-	-	-
<b>Nadciśnienie, n/N (%)</b>	46/713 (6,5)	-	89/176 (50,6)	-	-
<b>Depresja, n/N (%)</b>	-	-	37/176 (21,0)	-	-
<b>Hipercholesterolemia, n/N (%)</b>	-	-	27/176 (15,3)	-	-
<b>Otyłość, n/N (%)</b>	-	-	27/176 (15,3)	-	-

Rodzaj non-TEAEs	Gálvez 2012 (IV C)	Mercadante 2014 (IV C)	Steigerwald 2012 (IV C)	Steigerwald 2012b (IV C)	Steigerwald 2013 (IV C)
Cukrzyca typu II, n/N (%)	-	-	22/176 (12,5)	-	-
Choroba refluksowa przełyku, n/N (%)	-	-	19/176 (10,8)	-	-
Dyslipidemia, n/N (%)	-	-	19/176 (10,8)	-	-
Bezsenność, n/N (%)	-	-	19/176 (10,8)	-	-
Ból pleców, n/N (%)	-	-	27/176 (15,3)	-	-
Choroba zwyrodnieniowa stawów, n/N (%)	-	-	49/176 (27,8)	-	-
Suchość w ustach, n/N (%)	-	13/30 (43,3)	-	-	-
Senność, n/N (%)	-	2/30 (6,7)	-	-	-

\* liczba zdarzeń.

### 13.11.3.3. Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia; TEAEs; ADR

Podobnie jak w przypadku oceny występowania innych niż TEAEs zdarzeń niepożądanych autorzy prac *Gálvez 2012*, *Mercadante 2014*, *Steigerwald 2012*, *Steigerwald 2012b*, *Steigerwald 2013* przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia (TEAEs). W badaniu *Mercadante 2014* autorzy nie definiują TEAEs, lecz przedstawiają objawy występujące podczas terapii opioidowej lub powszechnie występujące u pacjentów nowotworowych w skali werbalnej od 0 do 3 (*not at all, slight, a lot, awful*). W pracy *Strick 2014* przedstawiono dane odnośnie ADR występujące w długim okresie obserwacji 3-12 miesięcy. Wszystkie dane zostały przedstawione jako liczba/odsetek pacjentów, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane.

We wszystkich pracach zastosowano tę samą definicję dla TEAEs, zgodnie z którą uznano, iż jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane mające miejsce po podaniu pierwszej dawki tapentadolu o przedłużonym działaniu zostanie uznane jako TEAEs.

W publikacji *Gálvez 2012* łącznie u 85 (68%) pacjentów odnotowano wystąpienie TEAEs. Autorzy podali, iż 19 obserwowanych zdarzeń miało charakter ciężki. U 18/125 (14,4%) pacjentów wystąpienie TEAEs prowadziło do konieczności przerwania leczenia, z czego 14 przypadków prowadzący badanie uznali jako związane z podanym leczeniem. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, prowadzących do przerwania leczenia należały nudności, wymioty, zespół abstynencyjny leku, ból i zawroty głowy (w tym typu *vertigo*) oraz zaburzenia koncentracji.

Oceniając częstość występowania TEAEs uznano iż ponad 1/5 pacjentów cierpiała z powodu symptomów zespołu abstynencyjnego leku. Blisko 15% pacjentów doświadczyło nudności, bólu

i zawrotów głowy oraz bezsenności.

W badaniu *Mercadante 2014* podano liczby pacjentów, u których po 4 tygodniach stosowania tapentadolu ER wystąpiły nudności (1 pts), suchość w ustach (7 pts) i zaparcia (1 pt). Dodatkowo autorzy podają, iż po 4 tygodniu nie wystąpiły u żadnego pacjenta senność, nadmierne pocenie się, dezorientacja czy drgawki kloniczne mięśni. Warto dodać, iż u 7 pacjentów, którzy otrzymywali wysokie dawki tapentadolu (600 mg/d), żaden nie przerwał badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie 4 tygodni badania.

Autorzy badania *Steigerwald 2012* podali, iż zdarzenia niepożądane TEAEs wystąpiły u 85% pacjentów. Większość z nich miała charakter łagodny (51,3%) oraz umiarkowany (42,2%). Tylko 6,1% zdarzeń zostało określonych jako poważne. Łącznie u siedmiu pacjentów raportowano wystąpienie ciężkich TEAEs (posocznica, rak nerki, cukrzyca typu II, stany splątania, nieprawidłowy poziom insuliny, kolka nerkowa oraz ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego). Działania niepożądane prowadzące do wycofania leczenia raportowano u 20,5% pacjentów. Najczęstszymi powodami przerwania leczenia było występowanie nudności (5,1%) oraz bólu (2,3%) i zawrotów głowy (4,5%).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych TEAEs zaliczono: nudności (21%), zawroty głowy (17,6%), ból głowy (16,5%) oraz suchość w ustach (15,3%). Nieco rzadziej obserwowano wystąpienie zdarzeń żołądkowo-jelitowych (zaparcia, wymioty, biegunka).

W próbie klinicznej *Steigerwald 2012b* podano, iż u 71% leczonych wystąpiły TEAEs, z czego około 57,8% zostało uznanych jako prawdopodobnie związane z leczeniem. Większość obserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny i umiarkowany (95,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4% chorych (zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, zapalenie tkanki łącznej, infekcja dróg oddechowych oraz moczowych, ból pleców, kurcz twarzy, atak paniki, zakrzepica żył głębokich). Zdarzenia niepożądane będące przyczyną przerwania terapii wystąpiły u 25 pacjentów (12,5%). Terapii tapentadolem o przedłużonym działaniu najczęściej towarzyszyło wystąpienie nudności (13%), zaparcie, oraz suchości w ustach i zmęczenia (~10%).

W badaniu *Steigerwald 2013* odnotowano łącznie 116 zdarzeń niepożądanych TEAEs, z czego około 62,9% uznano jako prawdopodobnie związane z leczeniem. Większość z obserwowanych TEAEs miała charakter łagodny i umiarkowany (85,3%). Odnotowano 5 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, które miały miejsce u dwóch pacjentów (ból brzucha, ból w klatce piersiowej, ból nerek, przejściowy atak niedokrwienności oraz dysfagia). U sześciu pacjentów wystąpiła konieczność wcześniejszego zakończenia leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych TEAEs. Podczas trwania badania najczęściej zgłaszano występowanie zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych w tym nudności oraz biegunki, które dotyczyły ok. 10% leczonych. Odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia, zmęczenie oraz zespół abstynencyjny leku nie przekroczył 6%.

Autorzy próby klinicznej *Sabatowski 2014*, podali, iż nie odnotowano ciężkich przypadków zdarzeń niepożądanych TEAEs, zdarzeń niepożądanych, które skutkowałyby koniecznością wycofania leczenia.



**Tabela 160.**  
**Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia TAP<sub>ER</sub>, TEAEs (ADR)**

Rodzaj TEAEs	Gálvez 2012 (IV C)	Mercadante 2014 (IV C)	Steigerwald 2012 (IV C)	Steigerwald 2012b (IV C)	Steigerwald 2013 (IV C)
<b>Wielkość populacji, N</b>	125	30	176	200	63
<b>Ogółem, n/N (%)</b>	85/125 (68,0)	bd	149/176 (84,7)	142/200 (71,0)	22/63 (34,9)
<b>Ciężkie TEAEs, n/N (%)</b>	11/125 (8,8)	bd	7/176 (3,97)	8/200 (4,0)	2/63 (3,2)
<b>TEAEs prowadzące do przerwania leczenia/udziału w badaniu; n/N (%)</b>	18/125 (14,4)	2/30 (6,7)^	36/176 (20,5)	25/200 (12,5)	6/63 (9,5)
<b>Inne niż ciężkie TEAEs (częstość występowania ≥ 5%); n/N (%)</b>					
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	46/125 (36,8)	bd	-	77/200 (38,5)	31/63 (22,2)
<b>Zaparcia</b>	15/125 (12,0)	1/30 (3,3)	20/176 (11,4)	21/200 (10,5)	4/63 (6,3)
<b>Nudności</b>	19/125 (15,2)	1/30 (3,3)	37/176 (21,0)	26/200 (13,0)	7/63 (11,1)
<b>Biegunka</b>	13/125 (10,4)	-	20/176 (11,4)	11/200 (5,5)	8/63 (12,7)
<b>Suchość w ustach</b>	8/125 (6,4)	7/30 (23,3)	27/176 (15,3)	20/200 (10,0)	-
<b>Wymioty</b>	-	-	11/176 (6,3)	10/200 (5,0)	-
<b>Ból w górnej części przewodu pokarmowego</b>	7/125 (5,6)	-	9/176 (5,1)	-	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	41/125 (32,8)	-	-	35/200 (17,5)	10/63 (15,9)
<b>Zespół abstynencyjny leku</b>	26/125 (20,8)	-	-	-	4/63 (6,3)
<b>Zmęczenie</b>	13/125 (10,4)	-	22/176 (12,5)	21/200 (10,5)	4/63 (6,3)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	40/125 (32,0)	-	-	55/200 (27,5)	13/63 (19,9)
<b>Bóle głowy</b>	18/125 (14,4)	-	29/176 (16,5)	13/200 (6,5)	-
<b>Zawroty głowy</b>	16/125 (12,8)	-	31/176 (17,6)	24/200 (12,0)	5/63 (7,9)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	31/125 (24,8)	-	-	-	-

Rodzaj TEAEs	Gálvez 2012 (IV C)	Mercadante 2014 (IV C)	Steigerwald 2012 (IV C)	Steigerwald 2012b (IV C)	Steigerwald 2013 (IV C)
<b>Senność</b>	-	0/30 (0,0)	18/176 (10,2)	14/200 (7,0)	-
<b>Bezsennaść</b>	16/125 (12,8)	-	-	-	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	16/125 (12,8)	-	-	-	5/63 (7,9)
<b>Nadmierne pocenie się</b>	10/125 (8,0)	0/30 (0,0)	9/176 (5,1)	-	-
<b>Świąd</b>	-	-	9/176 (5,1)	-	4/63 (6,3)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	-	-	-	34/200 (17,0)	-
<b>Zapalenie nosogardła</b>	-	-	20/176 (11,4)	16/200 (8,0)	-

^ Autorzy nie precyzują, czy były to TEAEs – piszą jedynie o zdarzeniach niepożądanych, które prowadziły do przerwania leczenia tapentadolem

Autorzy prac *Mercadante 2012* podali jedynie informacje dotyczącą zmiany nasilenia niektórych zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla terapii opioidami. Stopień nasilenia objawów towarzyszących leczeniu opioidami lub też związane z przebiegiem choroby zdarzenia takie jak: nudności, wymioty, suchość w ustach, senność oraz stany splątania oceniono w czteropunktowej skali, gdzie: 0 oznacza brak zdarzeń, 1 – oznacza występowanie zdarzeń o niewielkiej częstotliwości; 2 – oznacza występowanie zdarzeń o znacznej częstotliwości; 3 - zdarzenia ciężkie. Oceny nasilenia zaparć dokonano następująco: 0 – ostatni stolec oddano w okresie 24 godzin, 1, 2- ostatni stolec oddano odpowiednio dwa, trzy dni wcześniej; 4 - ostatni stolec oddano odpowiednio cztery dni wcześniej lub wystąpiła konieczność wykonania lewatywy. Raportowano znaczące nasilenie senności w 1 tygodniu leczenia. Nasilenie objawów suchości w ustach obserwowano pomiędzy pierwszym a trzecim tygodniem leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian nasilenia w zakresie nudności, zaparć oraz stanów splątania.

Oceny bezpieczeństwa tapentadolu o przedłużanym uwalnianiu w badaniu *Schwittay 2013* i *Strick 2014* dokonano analizując częstość występowania niepożądanego działania leku (ADR). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania interwencji w ramach praktyki rzeczywistej nie odbiegają od tych obserwowanych w ramach prowadzonych badań klinicznych. W opracowaniu *Schwittay 2013* łącznie u 217 (6,7%) pacjentów odnotowano co najmniej jeden przypadek wystąpienia niepożądanego działania leku, z czego 85% zostało uznanych jako związane z zastosowanym leczeniem. Łącznie odnotowano 40 przypadków ciężkich niepożądanych działań leku. Ciężkie ADR, które wystąpiły u więcej niż 2 pacjentów dotyczyły zespołu abstynencyjnego związanego z wcześniejszym leczeniem analgetycznym (n = 3) oraz zaburzeń psychicznych (n = 3). Do najczęściej raportowanych ADR należały: nudności, zawroty głowy oraz wymioty. Częstość występowania pozostałych ADR w badaniu tj. biegunki, zaparć, zaburzeń snu, bólów głowy oraz zaburzeń widzenia nie przekraczała 0,5% (Tabela 161).

Wśród 1537 analizowanych w badaniu *Strick 2014* pacjentów, u 331 pts (21,5%) wystąpiło 737 ADRs podczas 3 miesięcznego okresu leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu. 95,9% tych działań niepożądanych nie było ciężkich, a 79% było zidentyfikowanych, jako występujące podczas leczenia TAP<sub>ER</sub>. W tej kohorcie (I) najczęściej występowały nudności (6,3%), zawroty głowy (3,8%), zmęczenie (2,9%), nadmierne pocenie się (2,1%) i wymioty (2%). Odnotowano również ból głowy (1,4%), zaparcia (1,3%), senność (1,3%), niepokój (1,2%), ból w nadbrzuszu (1,1%), świąd (1%), biegunkę (1%), drżenie (0,9%), suchość w ustach (0,8%) oraz zaburzenia snu (0,7%). W kohorcie II (588 pts z danymi dla 12 miesięcznego okresu obserwacji) u 53 pts (9%) udokumentowano 94 ADRs, z których 97,9% nie było ciężkich, a 77,7% występujących powszechnie podczas terapii tapentadolem ER. Do najczęściej występujących zaliczono: nudności (1,5%), zaparcia (1,2%), zawroty głowy (1,1%), nadmierne pocenie się (0,9%) oraz ból głowy (0,9%).

**Tabela 161.**  
**Niepożądane działania leku (Schwittay 2013, Strick 2014)**

Rodzaj ADR (wg MedDRA)	Liczba zdarzeń, n (%)		
	Badanie	Schwittay 2013 (IV C)	Strick 2014 (IV C)
			Kohorta I (3 m-ce)
<b>Wielkość populacji, N</b>	3222	1537	588
<b>Ogółem:</b>	446 (u 217 [6,7%] pts)	737 (u 331 [21,5%] pts)	94 (u 53 [9%] pts)
<b>Związane z leczeniem</b>	378 (84,8)	582 (79)	457 (77,7)
<b>Związane z leczeniem nieznanym</b>	68 (15,2)	155 (21)	131 (22,3)
<b>Inne niż ciężkie</b>	406 (91,0)	707 (95,9)	576 (97,9)
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	40 (9,0)	bd	bd
<b>ADR zagrażające życiu</b>	0 (0,0)	bd	bd
<b>ADR prowadzące do zgonu</b>	0 (0,0)	bd	bd
Rodzaj ADR (występujące u $\geq 10$ pacjentów)	Liczba pacjentów, n (%)		
<b>Nudności</b>	81 (2,5)	96 (6,3)	9 (1,5)
<b>Zawroty głowy</b>	51 (1,6)	58 (3,8)	6 (1,1)
<b>Wymioty</b>	22 (0,7)	31 (2)	bd
<b>Biegunka</b>	15 (0,5)	15 (1)	bd
<b>Zaparcia</b>	13 (0,4)	20 (1,3)	7 (1,2)
<b>Zaburzenia snu</b>	13 (0,4)	11 (0,7)	bd
<b>Niepokój</b>	13 (0,4)	19 (1,2)	bd

Rodzaj ADR (wg MedDRA)	Liczba zdarzeń, n (%)		
	Badanie	Schwittay 2013 (IV C)	Strick 2014 (IV C)
			Kohorta I (3 m-ce)
Senność	12 (0,4)	20 (1,3)	bd
Ból głowy	11 (0,3)	21 (1,4)	5 (0,9)
Zmęczenie	11 (0,3)	44 (2,9)	bd
Zaburzenia widzenia	10 (0,3)	bd	bd
Nadmierne pocenie się	bd	32 (2,1)	5 (0,9)
Ból nadbrzusza	bd	17 (1,1)	bd
Świąd	bd	16 (1)	bd
Drżenie	bd	13 (0,9)	bd
Suchość w ustach	bd	12 (0,8)	bd

ADR: adverse drug reaction – niepożądane działanie leku.

#### 13.11.3.4. Zmiana częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które pacjenci uznali jako przyczynę konieczności zmiany leczenia analgetycznego

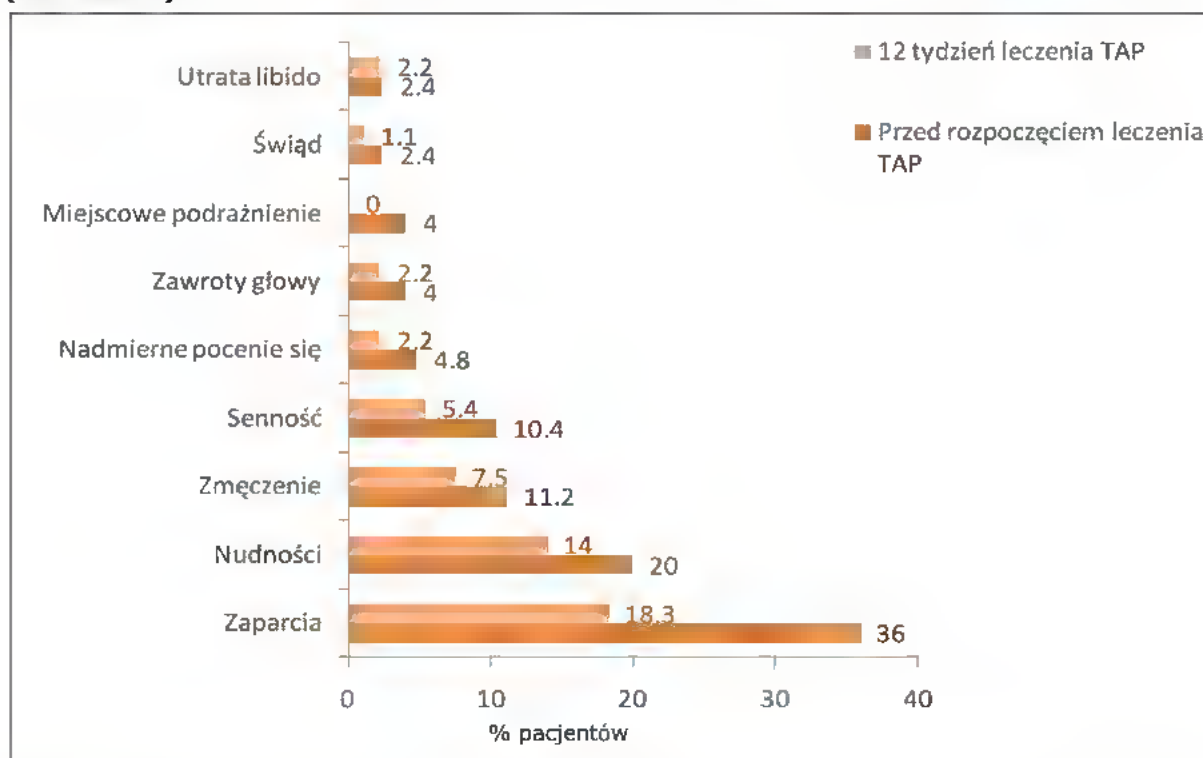
W dwóch pracach (Gálvez 2012, Steigerwald 2013) analizowano zmianę częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, uwzględniając te zdarzenia niepożądane, których sami pacjenci wcześniej leczeni silnymi opioidami doświadczali, a które wg nich przeważyły o konieczności zmiany leczenia na inne. W celu oceny zmian autorzy badań porównali częstość występowania ww działań niepożądanych w 1 tygodniu trwania badania, będącym okresem, w którym u chorych zaprzestawano stosowania dotychczas podawanych analgetyków oraz częstość występowania tych samych zdarzeń niepożądanych po 12 tygodniach leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu.

Autorzy pracy Gálvez 2012 raportowali spadek częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które pacjenci wskazali jako powód zmiany leczenia (przejścia na TAP). Najczęściej wskazywanymi przez chorych zdarzeniami niepożądanymi, które w opinii pacjentów skutkowały koniecznością zmiany leczenia przeciwbólowego były zaparcia, nudności, zmęczenie oraz senność. Po 12 tygodniach leczenia TAP<sub>ER</sub> odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie zaparć zmniejszył się dwukrotnie. Podobnie obserwowano niemal dwukrotny spadek częstości występowania zmęczenia oraz senności. Nudności, które początkowo raportowano u 20% leczonych silnymi opioidami po 12 tygodniach leczenia TAP<sub>ER</sub> dotyczyły 14% chorych (Rysunek 2).

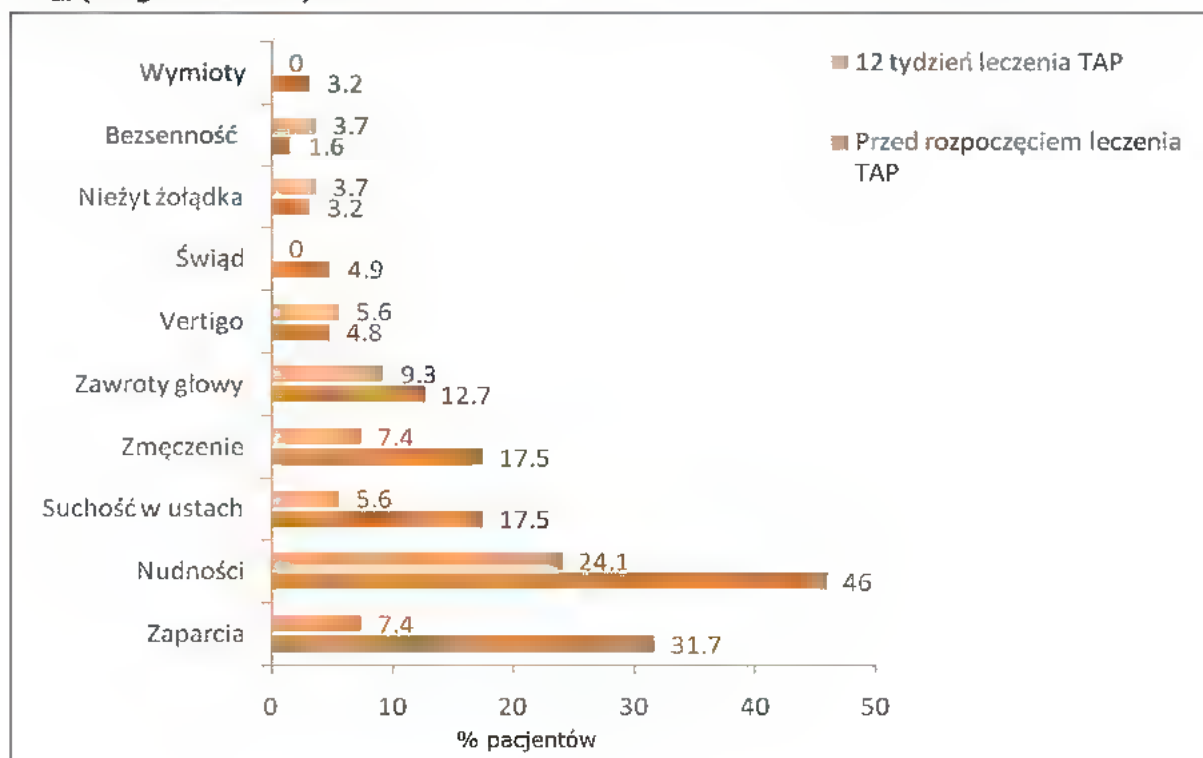
Podobnie w publikacji Steigerwald 2013, raportowano, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z wcześniejszym leczeniem opioidami, które stanowiły powód zmiany leczenia spadała w trakcie leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu. Największa redukcja dotyczyła następujących zdarzeń niepożądanych: zaparcia, suchość w ustach, zmęczenie oraz

nudności. (Rysunek 3)

**Rysunek 2.**  
Częstość występowania AE ( $\geq 2\%$ ) związanych z wcześniejszym leczeniem w porównaniu z TAP<sub>ER</sub> (Gálvez 2012)



**Rysunek 3.**  
Zmiany częstości występowania AE ( $\geq 2\%$ ) przed podaniem TAP<sub>ER</sub> oraz po 12 tygodniach leczenia TAP<sub>ER</sub> (Steigerwald 2013)



Dodatkowo w badaniu *Mercadante 2014* autorzy pokazują zmianę częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów po 4 tygodniach względem częstości zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu wcześniejszej terapii ekwiwalentami morfiny (przed leczeniem tapentadolem ER). Liczba pacjentów, u których wystąpiły na wyjściu badania suchość w ustach (13 pts; 43,3%) zmniejszyła się prawie o połowę (7 pts; 2,3%) już po trzecim tygodniu badania i utrzymała się do 4 tygodnia badania. Odsetek zaparć występujących początkowo (przed zastosowaniem leczenia TAP<sub>ER</sub>) u 10 pts (33,3%) został zredukowany dziesięciokrotnie po zastosowanym 3 tygodniowym leczeniu tapentadolem do 3,3% (1 pt) i po 4 tygodniach wynosił tyle samo. Warto dodać, iż zmiana w wystąpieniu zaparć po zastosowaniu leczenia tapentadolem ER była istotna statystycznie ( $p=0,031$ ).

#### **13.11.3.5. Parametry laboratoryjne i życiowe**

Autorzy badań *Gálvez 2012*, *Steigerwald 2012*, *Steigerwald 2012b* oraz *Steigerwald 2013* podali, iż nie obserwowano nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych z zastosowanym leczeniem tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w zakresie parametrów laboratoryjnych oraz funkcji życiowych.

W pracy *Sabatowski 2014* autorzy podali, iż nie odnotowano istotnych medycznie zmian w zakresie parametrów laboratoryjnych.

## 14. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono zarówno badania przeprowadzone u chorych z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 opublikowanych (*Imanaka 2013* [1, 2], *Afilalo 2010* [3, 4], *Buynak 2010* [5, 6], *Wild 2010* [7, 8], *Etropolski 2011* [9, 10]) i 1 nieopublikowane (NCT00486811; ██████████

██████████) randomizowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym (kontrolowanym) uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonem o przedłużonym (kontrolowanym) uwalnianiu oraz

1 opublikowane, randomizowane badanie, w którym porównywano efektywność kliniczną TAP<sub>ER</sub> z morfiną o przedłużonym uwalnianiu (MOR<sub>CR</sub>) (*Kress 2014* [11, 12]).

W zakresie zidentyfikowanych eksperymentów: 2 badania RCT dotyczą populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym (*Imanaka 2013*, *Kress 2014*), a 5 RCT (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, ██████████, *Wild 2010*, *Etropolski 2011*) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym (tj. ból dolnego odcinka kręgosłupa, ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową/schyłkową stawów).

### Wyniki: ból nowotworowy (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>)

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie RCT (*Imanaka 2013*) spełniające kryteria włączenia do analizy.

W badaniu *Imanaka 2013* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 25-200 mg dwa razy dziennie (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>) w dawce 5-40 mg dwa razy dziennie w populacji dorosłych pacjentów rasy azjatyckiej z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym<sup>18</sup> nasileniu, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Istotnym jest, iż zgodnie z opinią ankietowanych przez IA ekspertów medycznych nie ma zróżnicowania etnicznego pomiędzy rasą azjatycką, a rasą kaukaską w zakresie analizowanych punktów końcowych (a tym samym uzyskanych wyników).

Badanie *Imanaka 2013* jest wieloośrodkowym, badaniem klinicznym przeprowadzonym z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, typu *non-inferiority*, w którym okres obserwacji wynosi 4 tyg.

Należy podkreślić fakt, że zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu *superiority*, *non-inferiority* i *equivalence* można stwierdzić, że *Imanaka 2013* umożliwia wiarygodne wnioskowanie zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze TAP<sub>ER</sub> nad OXY<sub>CR</sub>.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była ocena natężenia bólu według numerycznej skali NRS (średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowych) wykazano, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest interwencją lekową o co najmniej porównywalnej skuteczności względem interwencji alternatywnej tj. oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu dla analizowanego, 4-tyg. okresu obserwacji (wynik statystycznie nieistotny, nieprzekraczający wartości *margin* <1 pkt.). Powyższa hipoteza została spełniona zarówno w populacji *per protocol*, jak i *full analysis set*, bez względu na zastosowaną metodę dotyczącą uzupełnienia brakujących danych (LOCF, BOCF, WOCF, OCA).

Ponad 63% pacjentów otrzymujących 4-tyg. leczenie ocenianą interwencją (TAP<sub>ER</sub>) uzyskało co najmniej 30% ulgę w dolegliwościach bólowych, natomiast aż u połowy leczonych pacjentów stwierdzono znaczącą ulgę (≥50%) w bólu.

<sup>18</sup> Do badania włączano pacjentów z NRS ≥4 pkt., ale rzeczywista populacja chorych na podstawie charakterystyki wyjściowej wskazuje, że średnie wyjściowe natężenie bólu wynosi powyżej 5,5 pkt. Zgodnie z polskimi wytycznymi oraz z wynikiem badania ankietowego NRS powyżej 5 (6) pkt. wskazuje na ból o dużym nasileniu.

W przypadku ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (PGIC), ponad połowie pacjentów zarówno z grupy TAP<sub>ER</sub>, jak i OXY<sub>CR</sub> udało się uzyskać bardzo dużą lub znaczną poprawę (uzyskanie wyniku 1 lub 2 w skali PGIC), świadcząca o wysokiej skuteczności obu porównywanych terapii.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) w ocenie takich punktów końcowych jak: odpowiedź na leczenie ( $\geq 30\%$  lub  $\geq 50\%$  poprawa), PGIC oraz zastosowanie terapii ratunkowej (leczenie doraźne morfiną o natychmiastowym uwalnianiu).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania leczenia doraźnego (obecność bólu przebijającego) w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu był wysoki (ponad 74%) oraz zbliżony w obu grupach. Ma to związek z wysokim zaawansowaniem choroby nowotworowej w analizowanej populacji pacjentów (ponad 92% pacjentów w okresie wyjściowym miało stwierdzone przerzuty).

Oceniana interwencja wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa względem OXY<sub>CR</sub> w zakresie, (niezwykle istotnych z punktu widzenia pacjentów otrzymujących opioidowe leki przeciwbólowe) żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wynosi 0,6 (95% CI: 0,38; 0,95) i jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym

bólem nowotworowym był lekiem dobrze tolerowanym, o niższym odsetku zdarzeń niepożądanych, zarówno tych ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, nudności, wymioty), ośrodkowego układu nerwowego (senność), jak i układu krążenia (anemia) w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących punktów końcowych: zgony, przerwanie leczenia, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, pozostałe zdarzenia niepożądane. W analizowanym 4-tyg. okresie obserwacji nie odnotowano nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych z zastosowanym leczeniem (tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu) w zakresie: parametrów laboratoryjnych, życiowych, jak również w zakresie jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG.

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu jest terapią o porównywalnej skuteczności oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych względem interwencji alternatywnej polegającej na leczeniu oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu.

## Wyniki: ból nowotworowy (TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub>)

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie RCT (*Kress 2014*) spełniające kryteria włączenia do analizy.

W badaniu *Kress 2014* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 100-200 mg dwa razy dziennie (TAP<sub>ER</sub>) z morfiną o przedłużonym uwalnianiu w dawce 40 – 100 mg dwa razy na dobę w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Badanie *Kress 2014* jest wieloośrodkowym, badaniem klinicznym przeprowadzonym z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, typu *non-inferiority*, które obejmowało: 2-tygodniową fazę miareczkowania (*titration period*) oraz 4-tygodniową fazę leczenia podtrzymującego (*maintenance period*). Po 2 tyg. titracji pacjenci, którzy podczas ostatnich 3 dni tej fazy, spełnili kryteria stabilizacji (średnie natężenie bólu NRS  $< 5$  pkt. oraz średnia dawka MOR<sub>IR</sub>  $\leq 20$  mg/dzień), zostali poddani powtórnej randomizacji oraz włączeni do 4-tyg. fazy leczenia podtrzymującego. Analizę statystyczną zastosowano



więc jedynie dla 2-tygodniowej fazy miareczkowania. Z uwagi na brak porównania randomizowanego w fazie leczenia podtrzymującego (powtórna randomizacja z wyselekcjonowanej pod kątem odpowiedzi na leczenie populacji pacjentów, która w okresie wyjściowym fazy leczenia podtrzymującego charakteryzowała się już kontrolowanym bólem nowotworowym (średnie natężenia bólu w obu analizowanych grupach wynosiło  $2,8 < \text{NRS} \leq 3,2$ )) w ocenie wszystkich punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> w okresie 4-tygodniowym fazy *maintenance* zastosowano jedynie statystykę opisową.

Należy podkreślić fakt, że zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu *superiority*, *non-inferiority* i *equivalence* można stwierdzić, że próba *Kress 2014* umożliwia wiarygodne wnioskowanie zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze TAP<sub>ER</sub> nad MOR<sub>CR</sub>.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była odpowiedź na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego nie przeprowadzono analizy statystycznej z uwagi na brak porównania randomizowanego. Dla odpowiedzi na leczenie w fazie titracji, (zdefiniowanej jako odsetki pacjentów, którzy ukończyli 14 dni fazy titracji, u których średnie natężenie bólu podczas 3 ostatnich dni titracji  $< 5$  pkt. oraz średnie TDD terapii ratunkowej  $\leq 20$  mg/d podczas 3 ostatnich dni tej fazy) wykazano, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest interwencją lekową o co najmniej porównywalnej skuteczności względem interwencji alternatywnej tj. morfiny o przedłużonym uwalnianiu dla analizowanego, 2-tyg. okresu obserwacji (wynik statystycznie nieistotny, nieprzekraczający wartości *margin* 20% RD). Powyższa hipoteza została spełniona zarówno w populacji *per protocol*, jak i *full analysis set*.

W obu grupach terapeutycznych odnotowano zmniejszenie natężenia bólu w NRS względem wartości wyjściowych (o 2,3 – 2,6 pkt.) podczas 2-tygodniowej fazy miareczkowania. Obliczone dla obecnego i średniego natężenia bólu różnice średnich zmian liczby punktów względem wartości wyjściowych w tej fazie titracji nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy

porównywanymi grupami terapeutycznymi. W fazie leczenia podtrzymującego zarówno obecne natężenie bólu jak i średnie natężenie bólu w obu porównywanych ramionach terapeutycznych utrzymywało się na podobnym poziomie przez kolejne 4 tygodnie (fazy leczenia podtrzymującego) względem wartości wyjściowych.

W zakresie ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (PGIC) analizowanej w fazie leczenia podtrzymującego otrzymano podobne odsetki pacjentów w obu grupach terapeutycznych.

W 2-tygodniowym okresie miareczkowania odnotowano nieistotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów na podstawie EQ-5D oraz SF-36 w obu grupach terapeutycznych. Natomiast średnie zmiany liczby punktów w obu kwestionariuszach uzyskane podczas 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego względem wartości wyjściowych dla porównania nierandomizowanego świadczyły o pogorszeniu jakości życia pacjentów.

Odsetki pacjentów, którzy ocenili jakość snu na znakomitą lub dobrą podczas fazy miareczkowania oraz w fazie leczenia podtrzymującego były nieznacznie wyższe w grupie analizowanej interwencji (TAP<sub>ER</sub>) w porównaniu do grupy kontrolnej (brak istotności statystycznej w fazie titracji).

Jedynie w przypadku zastosowania terapii ratunkowej otrzymano wyniki znamienne statystycznie na korzyść ramienia stosującego morfinę CR, zarówno w ocenie częstości stosowania, jak i średniej całkowitej dziennej dawki MOR<sub>IR</sub> (OR = 1,86 (95% CI: 1,22; 2,82), MD = 4,44 (95% CI: 1,40; 7,48)). Warto jednak zauważyć, iż wysoki odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową w fazie titracji (58-72%) utrzymywał się również w okresie leczenia podtrzymującego (62-71%), natomiast średnie TDD morfiny IR w fazie *maintenance* były nieznacznie niższe w grupie analizowanej interwencji oraz nieznacznie wyższe w grupie komparatora względem tych dawek w fazie miareczkowania.

Oceniana interwencja wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa względem MOR<sub>CR</sub> w zakresie, (istotnych z punktu widzenia pacjentów otrzymujących opioidowe leki przeciwbólowe) żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzeń

żołądkowo-jelitowych ogółem wynosi 0,48 (95% CI: 0,32; 0,72) i jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji, a oszacowany parametr NNT [6 (95% CI: 4; 13)] wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy.

Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym był lekiem dobrze tolerowanym, o istotnie niższym odsetku zdarzeń niepożądanych, zarówno ogółem, tych ze strony przewodu pokarmowego (ogółem, nudności, wymioty, suchość w ustach) w porównaniu do grupy stosującej morfinę o przedłużonym uwalnianiu.

Jedynie częstość wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności była istotnie wyższa w grupie TAP<sub>ER</sub> względem MOR<sub>CR</sub> (OR = 10,13 (95% CI: 1,06; ∞), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 10,13 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej). Jednak oszacowany parametr NNH [34 (95% CI: 19; 189)] świadczy o braku istotności klinicznej wyniku.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano znamienych

statystycznie różnic podczas fazy miareczkowania w szansie wystąpienia następujących punktów końcowych: zgony, przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane, TEAEs prowadzące do zgonu, zaparcia oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, jak i zaburzenia układu nerwowego.

W analizowanym 2-tyg. okresie leczenia nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w ocenie ciężkości zaparć wg PAC-SYM oraz klinicznej objawów odstawienia opioidów (COWS).

W ramach przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do dużego jest terapią o porównywalnej skuteczności oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych względem interwencji alternatywnej polegającej na leczeniu morfiną o przedłużonym uwalnianiu.

## Wyniki: ból nienowotworowy (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>)

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 opublikowane (Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010, Etropolski 2011) i [REDACTED] badania RCT, w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu spowodowanym:

- schyłkową, zwyrodnieniową chorobą stawów – badanie Etropolski 2011 (okres obserwacji do 4 tyg.);
- chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego – badania Afilalo 2010 i [REDACTED] lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa - Buynak 2010 (okres obserwacji do 15 tyg.);

- chorobą zwyrodnieniową stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa – badanie Wild 2010 (okres obserwacji do 52 tyg.).

Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej osobno dla krótkiego (4 tyg.), średniego (15 tyg.) oraz długiego (52 tyg.) okresu obserwacji. Statystyczna agregacja danych została przeprowadzona jedynie dla 15 tyg. okresu obserwacji (nie stwierdzono heterogeniczności klinicznej oraz metodologicznej badań: Afilalo 2010, Buynak 2010

[REDACTED]) w skali Jadad (na 5 możliwych do

zdobycia), cechującymi się odpowiednio średnią lub wysoką wiarygodnością wewnętrzną.

Łącznie analizą (dotyczącą przewlekłego bólu nienowotworowego) objęto 3547 pacjentów, z czego 2180 chorych przypisano do grupy stosującej TAP<sub>ER</sub>, natomiast 1367 do grupy przyjmującej OXY<sub>CR</sub>.

W badaniach *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i ██████████ testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości TAP<sub>ER</sub> nad placebo w zakresie oceny natężenia bólu w skali NRS, natomiast dla analizowanego porównania tj. TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> nie określono hipotezy badawczej. Z kolei

w badaniu *Wild 2010*, ze względu na cel, jakim była w pierwszym rzędzie ocena bezpieczeństwa, nie sformułowano hipotezy badawczej. Brak sformułowanej hipotezy w badaniu *Etropolski 2011* (dotyczącym porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>ER</sub>) wynika z faktu, iż celem eksperymentu była przede wszystkim ocena inicjacji leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (TAP<sub>IR</sub> vs OXY<sub>IR</sub>).

Długość okresu leczenia (od 4 tyg. do 52 tyg.) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają bardzo duże odniesienie do populacji generalnej.

### Wyniki dla krótkiego okresu obserwacji (do 4 tyg.) – *Etropolski 2011*

Włączone badanie *Etropolski 2011* obejmowało 3 fazy leczenia: 21-dniowy okres *pretreatment*; 6-tygodniowy okres podwójnie zaślepionego (ang. *double-blind*) leczenia składający się z: 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (tapentadol IR vs oksykodon IR) oraz 28-dniowej fazy leczenia opioidami o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>); okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Postępowanie zastosowane w badaniu *Etropolski 2011*, gdzie leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest poprzedzone inicjacją leczenia przy udziale tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu jest zgodne z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną (na podstawie wyniku badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 czołowych ekspertów z dziedziny leczenia bólu).

Autorzy badania *Etropolski 2011* nie przedstawili wyników oceny skuteczności dla opioidów o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>). Wynika to przede wszystkim z faktu, iż nadrzędnym celem badania była ocena skuteczności przeciwwzparciowej (ang. *Bowel Function Diary*) oraz tolerancji/bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych, ze zwróceniem szczególnej uwagi na inicjację leczenia przy udziale preparatów o natychmiastowym uwalnianiu.

We włączonej do analizy próbie klinicznej (*Etropolski 2011*) poddano ocenie punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa tj. zgony, przerwania udziału w badaniu, przerwania leczenia z powodu

zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS). Pomiedzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) dla analizowanego okresu obserwacji (4 tyg.) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych.

Jedynie w ocenie częstości wypróżnień przeprowadzonej na podstawie informacji z dzienniczków funkcjonowania jelit wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji. Czterotygodniowe leczenie TAP<sub>ER</sub> związane było z istotnie większą liczbą spontanicznych wypróżnień (SBM) niż w przypadku stosowania OXY<sub>CR</sub>. Różnica średnich końcowych obliczona dla omawianego punktu końcowego wynosi 1,7 (95% CI: 0,81; 2,59) i jest znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny BM (ang. *bowel movement*) oraz CSBM (ang. *complete spontaneous bowel movements*).

Najczęściej występującą, w czasie analizowanego okresu leczenia (4 tyg.) grupą zdarzeń niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe tj.: nudności, zaparcia, wymioty, biegunki. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły ww. zdarzenia niepożądane były numerycznie mniejsze w grupie ocenianej interwencji (TAP<sub>ER</sub>) w porównaniu do grupy kontrolnej (OXY<sub>CR</sub>).

Istotnym jest fakt, iż w analizowanej populacji pacjentów stosujących TAP<sub>ER</sub> nie zaobserwowano objawów odstawiennych po nagłym odstawieniu leku.

W świetle otrzymanych wyników można stwierdzić, że porównywane opcje terapeutyczne (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) wykazują zbliżony, korzystny profil bezpieczeństwa podczas 4-tygodniowego okresu

leczenia, z numerycznie mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia, biegunki) w grupie TAP<sub>ER</sub>.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wyniki: dla długiego okresu obserwacji (do 52 tyg.) – Wild 2010**

We włączonym badaniu *Wild 2010* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu podawanym doustnie dwa razy na dobę w dawce 100-250 mg

z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu podawanym doustnie dwa razy na dobę w dawce 20-50 mg.

W omawianej próbie klinicznej Wild 2010 zidentyfikowano predefiniowane punkty końcowe skuteczności klinicznej wyodrębnione w ramach analizy problemu decyzyjnego. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania (TAP<sub>ER</sub>: 876 pts. vs OXY<sub>CR</sub>: 219 pts.). A zatem, w ocenie skuteczności analiza ITT nie została zachowana. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy eksperymentu posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z przewlekłym bólem o znacznym nasileniu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów (OA) lub przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa (LBP) w okresie 52 tyg., zapewnia skuteczną analgezję. Po zastosowanym okresie leczenia w obu grupach terapeutycznych odnotowano porównywalne zmniejszenie natężenia bólu (tj. zmniejszenie liczby punktów) w skali numerycznej NRS względem wartości wyjściowych (średnio o ponad 3 pkt.).

Odsetki pacjentów, które po rocznym okresie leczenia tapentadolem lub oksykodonom (oba leki o przedłużonym uwalnianiu) uzyskały bardzo dużą lub znaczną poprawę w ocenie ogólnych korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC są wysokie i wynoszą w obu grupach prawie 50% (TAP<sub>ER</sub>: 48,1% vs OXY<sub>CR</sub>: 41,2%). Podobnie, odsetki pacjentów, którzy ocenili efekty terapii jako „doskonałe”, „bardzo dobre” i „dobre” na podstawie kwestionariusza PGA były bardzo wysokie i wyniosły odpowiednio 75,1% w grupie TAP<sub>ER</sub> oraz 72,3% w grupie OXY<sub>CR</sub>.

Istotnym jest fakt, że odsetki pacjentów, które w czasie 52-tyg. okresu leczenia zastosowały paracetamol jako lek ratunkowy były niskie i wyniosły 6% w grupie ocenianej interwencji vs 4% w grupie kontrolnej.

Przeprowadzona analiza statystyczna dla wszystkich poddanych ocenie punktów końcowych dotyczących skuteczności nie wykazała znamienych statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, wskazując na porównywalną skuteczność TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub>.

W badaniu Wild 2010 w ponad rocznym okresie obserwacji w analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym nie odnotowano wystąpienia zgonów.

Terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu związana była z istotnie (statystycznie) niższym w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu odsetkiem: przerwania leczenia ogółem (53,8% vs 65%), przerwania leczenia z powodu AEs (22,7% vs 36,8%), przerwania leczenia z powodu TEAEs (22,1% vs 36,8%) oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego (8,6% vs 21,5%). W grupie ocenianej interwencji odnotowano także istotnie niższą niż w grupie kontrolnej częstość wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (52% vs 64,1%), zaparć (22,6% vs 38,6%), nudności (18,1% vs 33,2%) oraz wymiotów (7% vs 13,5%).

Ponadto oszacowane wartości NNT wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic w zakresie: przerwania leczenia z powodu AEs, przerwania leczenia z powodu TEAEs oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych ogółem, zaparć oraz nudności.

Jedynie częstość wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia, suchości w ustach, bólu głowy, świądu oraz zaburzeń psychicznych była znamienne większa w grupie TAP<sub>ER</sub> w porównaniu do grupy OXY<sub>CR</sub>.

Należy zazaczyć, że w niniejszym badaniu maksymalną dopuszczalną dawką dla TAP<sub>ER</sub> była dawka 250 mg stosowana dwa razy na dobę.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w ocenie: ciężkich zdarzeń niepożądanych, TEAEs ogółem, tzw. zespołu abstynencyjnego (ang. *withdrawal syndrome*), objawów odstawienia opioidów według COWS oraz SOWS.

Zarówno terapia TAP<sub>ER</sub>, jak również OXY<sub>CR</sub> związana jest z porównywalnymi odsetkami pacjentów, u których podczas ocenianego okresu obserwacji wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, zespół abstynencyjny (ang. *withdrawal syndrome*), oraz większość pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Należy podkreślić, iż uzyskana po czterech tygodniach stabilność średniej dobowej dawki tapentadolu ER oraz utrzymujący się efekt analgetyczny wskazują, że w analizowanym okresie obserwacji (52 tyg.) u pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym OA lub LBP nie wytworzyła się nabyta tolerancja.

Po 52-tyg. leczenia silnymi opioidami nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych z zastosowaniem ocenianych leków w zakresie: parametrów laboratoryjnych, życiowych,

jak również w zakresie jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG.

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu jest lekiem skutecznym oraz wykazującym lepszą tolerancję ze strony układu pokarmowego nad oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów lub przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa.

## 15. WNIOSKI

### 15.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

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

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono zarówno badania przeprowadzone u chorych z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 opublikowanych (*Imanaka 2013* [1, 2], *Afilalo 2010* [3, 4], *Buynak 2010* [5, 6], *Wild 2010* [7, 8], *Etropolski 2011* [9, 10]) i [REDACTED] randomizowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym (kontrolowanym) uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonom o przedłużonym (kontrolowanym) uwalnianiu oraz 1 randomizowane badanie, w którym porównywano efektywność kliniczną TAP<sub>ER</sub> z morfiną o przedłużonym uwalnianiu (MOR<sub>CR</sub>) (*Kress 2014* [11, 12]).

Biorąc pod uwagę charakter bólu oraz sprecyzowany zakres wskazań refundacyjnych („Nowotwory złośliwe” oraz „Wszystkie zarejestrowane wskazania”) wyniki przeglądu zostały osobno przedstawione dla populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz przewlekłym bólem nienowotworowym. Niniejszy przegląd systematyczny zawiera następujące porównania:

#### I) Przewlekły ból nowotworowy:

- a) badanie *Imanaka 2013* - okres obserwacji do 4 tyg.
- b) badanie *Kress 2014* – okres obserwacji do 6 tyg. (2 tyg. miareczkowania + 4 tyg. leczenia podtrzymującego)..

#### II) Przewlekły ból nienowotworowy:

- a) ból z powodu schyłkowej, zwyrodnieniowej choroby stawów – badanie *Etropolski 2011* (okres obserwacji do 4 tyg.);
- b) ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa – badania *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, [REDACTED] w zakresie zbieżnych okresów obserwacji oraz punktów końcowych możliwość przeprowadzenia statystycznej agregacji danych (okres obserwacji do 15 tyg.);
- c) ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa – badanie *Wild 2010* (okres obserwacji do 52 tyg.).



Włączone do analizy badania cechowały się średnią lub wysoką wiarygodnością oraz dużą liczebnością próby. Łącznie analizą objęto 836 pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym = (506 przyjmujących TAP<sub>ER</sub>, 172 przyjmujących OXY<sub>CR</sub> oraz 158 przyjmujących MOR<sub>CR</sub>) oraz 3547 pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym (2180 przyjmujących TAP<sub>ER</sub>, 1367 przyjmujących OXY<sub>CR</sub>).

Oceniana interwencja, tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy działających ośrodkowo leków przeciwbólowych, posiadającą w jednej cząsteczce dwojakie działanie: agonistyczne na receptor opioidowy  $\mu$  i hamujące wychwyt zwrotny noradrenaliny. Oba mechanizmy działają synergistycznie zapewniając skuteczność w leczeniu bólu nocyceptywnego i neuropatycznego, a także przyczyniając się do mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z klasycznymi opioidami, takimi jak oksykodon. Częstą przyczyną przerywania leczenia bólu przez pacjentów jest jego niewystarczające złagodzenie oraz pojawienie się uciążliwych działań niepożądanych podczas stosowania leków przeciwbólowych. Refundacja tapentadolu, który łączy wysoką skuteczność i poprawę tolerancji leczenia bólu przyczyni się do poprawy jakości życia pacjentów dzięki czemu większa grupa pacjentów będzie mogła kontynuować leczenie prowadzące do trwałego sukcesu terapeutycznego.

### **Ból nowotworowy**

W badaniu *Imanaka 2013* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 25-200 mg dwa razy dziennie (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>) w dawce 5-40 mg dwa razy dziennie w próbie dorosłych pacjentów rasy azjatyckiej z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym<sup>19</sup> nasileniu, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Istotnym jest, iż zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów medycznych nie ma zróżnicowania etnicznego pomiędzy rasą azjatycką, a rasą kaukaską w zakresie analizowanych punktów końcowych (a tym samym uzyskanych wyników). Badanie *Imanaka 2013* jest wieloośrodkowym, badaniem z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem typu *non-inferiority*, z okresem obserwacji wynoszącym 4 tyg.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w próbie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu jest terapią o porównywalnej skuteczności (w zakresie redukcji natężenia bólu, odpowiedzi na leczenie, wskaźnika PGIC, zastosowania terapii doraźnej) względem technologii alternatywnej polegającej na leczeniu oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu. Oceniana interwencja wykazuje natomiast lepszy profil bezpieczeństwa względem OXY<sub>CR</sub> w zakresie (niezwykle istotnych z punktu widzenia pacjenta otrzymujących opioidowe leki przeciwbólne) żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wynosi 0,6 (95% CI: 0,38; 0,95) i jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Tapentadol w analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym był lekiem dobrze tolerowanym, o niższym odsetku zdarzeń niepożądanych, zarówno tych ze strony przewodu

<sup>19</sup> Do badania włączano pacjentów z NRS  $\geq 4$  pkt., ale rzeczywista populacja chorych na podstawie charakterystyki wyjściowej wskazuje, że średnie wyjściowe natężenie bólu wynosi powyżej 5,5 pkt. Zgodnie z polskimi wytycznymi oraz z wynikiem badania ankietowego NRS powyżej 5 (6) pkt. wskazuje na ból o dużym nasileniu.

pokarmowego (zaparcia, nudności, wymioty), ośrodkowego układu nerwowego (senność), jak i układu krążenia (anemia) w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu *Kress 2014* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 100-200 mg dwa razy dziennie (TAP<sub>ER</sub>) z morfiną o przedłużonym uwalnianiu w dawce 40 – 100 mg dwa razy na dobę w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Badanie *Kress 2014* jest wielośrodkowym, badaniem klinicznym z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, typu *non-inferiority*, z okresem obserwacji równym 2 tygodnie dla fazy miareczkowania (przeprowadzona analiza statystyczna) oraz 4 tygodniowym okresie leczenia podtrzymującego (brak porównania randomizowanego, statystyka opisowa).

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w próbie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do dużego jest terapią o porównywalnej skuteczności (w zakresie redukcji natężenia bólu, odpowiedzi na leczenie, jakości życia na podstawie EQ-5D, jak i SF-36 oraz jakości snu) względem technologii alternatywnej polegającą na leczeniu morfiną o przedłużonym uwalnianiu. Jedynie w przypadku zastosowania terapii ratunkowej otrzymano wyniki znamienne statystycznie na korzyść ramienia stosującego morfinę CR (OR = 1,86 (95% CI: 1,22; 2,82), MD = 4,44 (95% CI: 1,40; 7,48)). Należy jednak mieć na uwadze krótki okres obserwacji (2 tygodnie), który był równocześnie okresem miareczkowania dawki, a także fakt, iż morfina o natychmiastowym uwalnianiu była stosowana w próbie bez żadnych ograniczeń dawki maksymalnej.

Oceniana interwencja wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa względem MOR<sub>CR</sub> w zakresie, (istotnych z punktu widzenia pacjentów otrzymujących opioidowe leki przeciwbólne) żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem wynosi 0,48 (95% CI: 0,32; 0,72) i jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji, a oszacowany parametr NNT [6 (95% CI: 4; 13)] wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy. Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym był lekiem dobrze tolerowanym, o istotnie niższym odsetku zdarzeń niepożądanych, zarówno ogółem, tych ze strony przewodu pokarmowego (ogółem, nudności, wymioty, suchość w ustach) w porównaniu do grupy stosującej morfinę o przedłużonym uwalnianiu.

### **Ból nienowotworowy**

Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej osobno dla krótkiego (4 tyg.), średniego (15 tyg.) oraz długiego (52 tyg.) okresu obserwacji. Statystyczna agregacja danych została przeprowadzona jedynie dla 15 tyg. okresu obserwacji (nie stwierdzono heterogeniczności klinicznej oraz metodologicznej badań: *Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████*). Wszystkie analizowane próby kliniczne są wielośrodkowymi, randomizowanymi, poprawnie zaprojektowanymi próbami klinicznymi (podtyp II A) przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych, które otrzymały od 3 (*Wild 2010*) do 5 pkt. (*Etropolski 2010, Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████*) w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), cechującymi się odpowiednio średnią lub wysoką wiarygodnością wewnętrzną.

łącznie analizą (dotyczącą przewlekłego bólu nienowotworowego) objęto 3547 pacjentów, z czego 2180 chorych przypisano do grupy stosującej TAP<sub>ER</sub>, natomiast 1367 do grupy przyjmującej OXY<sub>CR</sub>.

W badaniach *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED], testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości TAP<sub>ER</sub> nad placebo w zakresie oceny natężenia bólu w skali NRS. Z kolei w badaniu *Wild 2010*, ze względu na cel, jakim była w pierwszym rzędzie ocena bezpieczeństwa, nie sformułowano hipotezy badawczej. Brak sformułowanej hipotezy badawczej w badaniu *Etropolski 2011* (dotyczy porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>ER</sub>) wynika z faktu, iż celem eksperymentu była przede wszystkim ocena inicjacji leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (TAP<sub>IR</sub> vs OXY<sub>IR</sub>).

Długość okresu leczenia (od 4 tyg. do 52 tyg.) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają bardzo duże odniesienie do populacji generalnej. Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny skuteczności klinicznej pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, zapewniając zarówno skuteczną redukcję natężenia bólu, przekładającą się na poprawę jakości życia.

[REDACTED]

### **Podsumowanie i wnioski końcowe (ból nowotworowy i nienowotworowy)**

Kluczowym dla rozwoju zapańc w przypadku terapii silnymi opioidami jest ich odmienny mechanizm powstawania. Mechanizm ten polega na oddziaływaniu opioidu na jelitowy układ nerwowy i obecne tam receptory opioidowe, czego wynikiem jest hamowanie kinetyki żołądka, aktywności propulsywnej jelit cienkiego i skurcze jelita grubego. Wzrasta napięcie zwieraczy żołądka i odbytu. Towarzyszy tym zjawiskom zwiększona absorpcja wody ze światła jelita. Pamiętać należy, iż opioidy indukują zjawisko tolerancji, i o ile nudności i wymioty przestaną być problemem klinicznym po około 10 dniach stosowania na skutek rozwoju tolerancji na ten objaw niepożądany, to niestety tolerancja nigdy nie rozwija się na zaparcia, i pozostają one nadal istotnym problemem klinicznym nawet u 60% chorych stosujących silne opioidy. Dwojaki mechanizm działania tapentadolu sprawia, że jest on jedynym lekiem, zawierającym jedną

substancję czynną, która zarówno ma efekt przeciwbólowy, jak również redukuje częstość wystąpienia zaparć.

Reasumując, można stwierdzić, że terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu skutecznie wpływa na: redukcję natężenia bólu, zmniejszenie częstości zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego (tj. zaparcia, wymioty, nudności) i zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów oraz stanowi bezpieczną terapię zarówno w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym, jak i przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być adekwatnie kontrolowany jedynie po zastosowaniu analgetyków opioidowych w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 52 tyg.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Palexia retard® umożliwi dostęp pacjentów do terapii skutecznej oraz bezpiecznej, przewyższającej obecnie refundowane silne opioidy (np. oksykodon) w zakresie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, które są szczególnie ważne w aspekcie długoterminowego stosowania leku w terapii bólu przewlekłego.

Wprowadzenie refundacji tapentadolu przyczyni się do poprawy jakości życia związanej ze skutecznością leczenia bólu i mniejszą ilością działań niepożądanych, a zatem wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji z otrzymywanej opieki medycznej.

Zatem dostęp do refundowanych opioidów powinien mieć każdy chory cierpiący z powodu silnego bólu przewlekłego, bez względu na jego pochodzenie<sup>20</sup>.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia retard®) w przedmiotowym wskazaniu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania TAP<sub>ER</sub> (Palexia retard®) był zgodny z założeniami analizy. Ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

## **15.2. Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej**

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania obserwacyjne IV fazy (*Schwittay 2013, Strick 2014*), w których oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Palexia retard® w leczeniu przewlekłego bólu różnego pochodzenia. Oba badanie zostały przeprowadzone w Niemczech.

<sup>20</sup> Maciej Hilgier. Stosowanie silnych opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym. *Przew Lek* 2006; 4: 50-56.

Badanie *Schwittay 2013* przeprowadzono w latach 2010–2011 w 1 432 ośrodkach w Niemczech. Do wzięcia udziału w badaniu zaproszono łącznie 3 000 lekarzy pierwszego kontaktu oraz internistów. Do badania włączono łącznie 3 134 pacjentów, w tym 1 331 pacjentów, u których w ramach wcześniejszego leczenia przeciwbólowego zastosowano silne opioidy (III grupa według WHO).

Natomiast do badania *Strick 2014*, prowadzonego od października 2010 do czerwca 2012 roku, włączono odpowiednio: 1 457 pacjentów z ciężkim bólem przewlekłym (kohorta I) dla 3-miesięcznego okresu obserwacji oraz 588 pacjentów (kohorta II) dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. U zdecydowanej większości pacjentów tego badania zdiagnozowano ból dolnego odcinka kręgosłupa (82% - 82,5%), z czego ponad 600 pacjentów było leczonych wcześniej silnymi opioidami.

Dane przedstawione w ww. badaniach (*Schwittay 2013*, *Strick 2014*) świadczą, że oceniany produkt leczniczy (Palexia retard®) cechuje się porównywalną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych. Leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej pozwala na znaczącą redukcję bólu. Otrzymany dzięki podaniu TAP<sub>ER</sub> efekt analgetyczny wpływa w sposób bezpośredni na redukcję łącznej liczby analgetyków stosowanych przez pacjentów. Wielkość uzyskanych w obu badaniach efektów leczenia jest tak duża, iż znajduje również swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia pacjentów, co jest widoczne przede wszystkim w zakresie obserwowanej poprawy codziennej aktywności społecznej, samowystarczalności oraz jakości snu.

### 15.3. Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że tapentadol o przedłużonym uwalnianiu podawany w dawce 100-250 mg dwa razy dziennie (bid) jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o różnej etiologii (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów lub ból dolnego odcinka kręgosłupa; ból neuropatyczny w przebiegu bolesnej polineuropatii cukrzycowej, ból u chorych na nowotwór).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL *Palexia retard®* do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą: działania niepożądane ze strony żołądka i jelit (nudności, zaparcia), a także ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, bóle głowy, senność). Charakter odnotowanych działań niepożądanych był głównie łagodny oraz o umiarkowanym nasileniu.

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Palexia retard®*.

[Redacted text block]

Randomizowane badania kliniczne porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z placebo w 15-tygodniowym okresie obserwacji w populacji pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów (Afilalo 2010, ██████████, bólem dolnego odcinka kręgosłupa (Buynak 2010) oraz bolesną polineuropatią cukrzycową (Schwartz 2010) dowodzą, iż TAP<sub>ER</sub> podawany dwa razy dziennie w dawce 100-250 mg wykazuje dobry profil bezpieczeństwa. Nie wykrywano jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG, w tym zmian w czasie trwania odstępu QT. Przeprowadzone badania nie wykazały niekorzystnego wpływu tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu na analizowane parametry życiowe oraz wyniki badań laboratoryjnych. Odnotowane zdarzenia niepożądane występujące istotnie częściej w grupie TAP<sub>ER</sub> niż w grupie placebo to zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, zaparcia) oraz zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy, senność, bóle głowy), a także zmęczenie, nadmierna potliwość, świąd. Przeprowadzona analiza statystyczna (TAP<sub>ER</sub> vs PL) dla 15-tygodniowego okresu obserwacji wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia. Istotnym jest fakt, iż u większości analizowanych pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienia opioidów (ponad 90%), natomiast jeżeli występowały były sklasyfikowane jako łagodne.

Długoterminowa (do 2 lat) ocena bezpieczeństwa w oparciu o badanie typu *extension* (NCT00487435) potwierdziła, że tapentadol o przedłużonym uwalnianiu podawany dwa razy dziennie w dawce 100-250 mg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa. Częstość charakterystycznych dla opioidów zdarzeń niepożądanych (tj. nudności, zaparcia, biegunki) była stosunkowo niska oraz nie przekroczyła 15%.

Na podstawie 8 prospektywnych (obserwacyjnych, postmarketingowych) badań bez grupy kontrolnej (Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013, Schwittay 2013, Strick 2014) określających profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej wykazano również dobrą tolerancję tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz nienowotworowym. W większości ww. prób klinicznych, pacjenci mogli stosować jako leczenie doraźne, tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu. Powyższa sytuacja ma swoje odzwierciedlenie w polskiej praktyce klinicznej. Zgodnie z badaniem ankietowym dotyczącym leczenia bólu, przeprowadzonym wśród czołowych, polskich ekspertów w tej dziedzinie, sytuacją mającą miejsce w praktyce, jest przepisywanie pacjentom z bólem przewlekłym danego opioidu o przedłużonym/ kontrolowanym uwalnianiu oraz jego odpowiednika o natychmiastowym uwalnianiu (w przypadku pojawienia się bólów przebiegających czy końca dawki).

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym (nowotworowym oraz nienowotworowym) produktem leczniczym Palexia retard® jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się zdarzeń/ działań niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

## 16. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [1].

Autorzy raportu do analizy głównej raportu nie włączyli publikacji dostępnych jako doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacje typu list, komentarz, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. Dodatkowo, z analizy głównej, w momencie zidentyfikowania, zostałyby wyłączone badania: bez grupy kontrolnej, z nieadekwatną grupą kontrolną, bez randomizacji, przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (ang. *cross-over*). Autorzy niniejszego raportu do analizy głównej nie włączali badań nieopublikowanych, dla których wyniki dostępne były jedynie na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/postery/listy/komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań. Do przeglądu włączano badania: opublikowane w postaci pełnych tekstów, badania niepublikowane, dla których uzyskano dostęp do pełnego raportu z badania klinicznego (ang. *Clinical Study Report*, CSR) oraz publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy (PICOS).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: badań RCT, w których TAP<sub>ER</sub> bezpośrednio porównywano z placebo w okresie obserwacji  $\geq 12$  tyg. (w tym wyniki analiz zbiorczych), badań typu *extension*, badań obserwacyjnych (IV fazy, bez RCT, bez grupy kontrolnej), badań wtórnych ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa, ChPL, PSUR oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez: URPL, EMA i FDA.

Odnaleziono ponadto opublikowane badanie postmarketingowe, IV fazy o charakterze obserwacyjnym oceniającym skuteczność praktyczną ocenianej interwencji.

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano skale pozwalające na ocenę stopnia natężenia bólu (NRS, Krótki Inwentarz Bólu, WOMAC), odpowiedzi na leczenie ( $\geq 30\%$  lub  $\geq 50\%$  poprawa stopnia natężenia bólu), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - ocena ogólnych korzyści z leczenia (PGIC, IGA, PGA), jakości życia pacjentów (SF-36, EQ-5D), ocenę redukcji zaparć (PAC-SYM), rozwój tolerancji i uzależnienia (COWS, SOWS) oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa [1]. Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, metodologicznych wytycznych EMA [4] i ICSI [5] oraz wyników badania ankietowego [3].

Większość ocenianych badań klinicznych (wyjątek stanowi próba kliniczna *Wild 2010*) zostało przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (ang. *double blind*) otrzymując tym samym 5 punktów w skali Jadad. Brak zaślepienia próby zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością przez pacjentów oraz personel medyczny zastosowanej interwencji (ang. *performance bias*). Wszystkie analizowane próby kliniczne otrzymały od 3 (*Wild 2010*) do 5 punktów (*Imanaka 2013, Kress 2014, Etropolski 2010, Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████*) w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), a tym samym cechuje ich odpowiednio średnia lub wysoka wiarygodność.

### 16.1. Ograniczenia wyników

We włączonych do analizy badaniach występują różnice w długości terapii, jakiej poddano pacjentów. Mając na uwadze możliwość wystąpienia różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych uwarunkowanych różnym okresem terapii podjęto decyzję o sporządzeniu odrębnych analiz dla wyników po krótkim (do 2-4 tyg.), średnim (do 15 tyg.) oraz długim okresie obserwacji (do 52 tyg.). Dodatkowo, z uwagi na charakter bólu, dostępne opublikowane dowody naukowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz wnioskowane wskazania refundacyjne („*Nowotwory złośliwe*” oraz „*Wszystkie zarejestrowane wskazania*”) wyniki analizy efektywności klinicznej przedstawiono oddzielnie dla dorosłych chorych z przewlekłym bólem nowotworowym i dorosłych chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym, które mogą być właściwie opanowane jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Ze względu na konstrukcję oraz specyfikę badań klinicznych, w przeglądzie należy uwzględnić próby kliniczne dotyczące chorych z bólem przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do dużego.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na zgodność populacji uwzględnionej w badaniach klinicznych z populacją docelową objętą wnioskami refundacyjnymi. Pomimo, że stopień natężenia bólu określony w kryteriach włączenia do badań klinicznych, zakładał włączenie pacjentów z NRS  $\geq 4$  pkt. (*Imanaka 2013, Wild 2010*) lub NRS  $\geq 5$  pkt. (*Kress 2014, Etropolski 2011, Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████*), rzeczywista populacja chorych uwzględniona w badaniach (na podstawie charakterystyk wyjściowych) dotyczy pacjentów o dużym natężeniu bólu. Dodatkowo, trzeba pamiętać, że skala numeryczna NRS 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. Kwestią najbardziej istotną z polskiej perspektywy jest fakt, że zgodnie z polskimi wytycznymi oraz na podstawie ankietowanych ekspertów medycznych już NRS powyżej 5–6 punktów klasyfikuje ból jako ból o dużym nasileniu, co ma miejsce w włączonych próbach klinicznych (należy pamiętać, że autorzy prób klinicznych mogli stosować inne kryteria NRS klasyfikujące ból jako umiarkowany czy ciężki/duży).

A zatem, populacja docelowa uwzględniona zarówno w badaniu dotyczącym przewlekłego bólu nowotworowego (*Imanaka 2013, Kress 2014*), jak również w badaniach dotyczących przewlekłego bólu nienowotworowego (*Etropolski 2011, Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010, ██████████*) jest



zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku Palexia retard® (tj. leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych) w związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją.

Brak zaślepienia próby *Wild 2010* zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*).

Włączone do przeglądu badania zezwalały na zastosowanie leczenia doraźnego (leku ratunkowego np. w przypadku wystąpienia bólu przebijającego/ostrego) w postaci doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (*Imanaka 2013, Kress 2014*) lub w postaci paracetamolu (*Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010*). W przypadku próby klinicznej *Etropolski 2011*, leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) było poprzedzone 14-dniową inicjacją leczenia przy udziale tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP<sub>IR</sub>). Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną (na podstawie wyniku badania ankietowego).

W przypadku populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym (badanie *Imanaka 2013*) w czasie trwania badania dopuszczono stosowania takich leków jak: miejscowo działające kortykosteroidy, lidokaina (w znieczuleniu miejscowym), paracetamol w celu zmniejszenia gorączki, leków stosowanych wspomagająco w chemioterapii, stałe dawki bardzo krótkodziałających, niebenzodiazepinowych leków nasennych (w przypadku wystąpienia bezsenności), leki na nudności, wymioty, zaparcia oraz kontynuacja zastosowanej wcześniej chemioterapii. W badaniu *Kress 2014* dopuszczono stosowania: terapii dodatkowej (leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe, leki zwiotczające mięśnie, bisfosfoniany, kortykosteroidy, fitofarmaceutyki), benzodiazepiny, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny oraz kwasu acetylosalicylowego ( $\leq 325$  mg/d doustnie) w profilaktyce sercowo-naczyniowej, a także przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów, akupunktury oraz innych podobnych terapii dodatkowych, jedynie u pacjentów, którzy w okresie  $\geq 30$  dni przed skryningiem i podczas trwania badania stosowali leki w stałych określonych dawkach oraz procedury w identycznych częstotliwościach.

Z kolei w przypadku populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym (badania *Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010*) w czasie trwania badania dozwolone było stosowanie: niesteroidowych leków przeciwzapalnych (okazjonalnie), kwasu acetylosalicylowego oraz stałych dawek selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (pod określonymi warunkami). W próbie [redacted] dozwolone było stosowanie kwasu acetylosalicylowego (w dawkach nie przekraczających 325 mg/d w ramach kontynuacji profilaktyki sercowo-naczyniowej), paracetamolu w fazie miareczkowania w razie potrzeby dodatkowej analgezji (maksymalna TDD = 1000 mg), a w fazie leczenia podtrzymującego tylko sporadycznie nie dłużej niż przez 3 kolejne dni w terapii nie związanej z analizowanym bólem przewlekłym (maksymalna TDD = 1000 mg/d). Dodatkowo, w czasie trwania badania *Buynak 2010* i [redacted] dozwolone było zastosowanie przezskórnej, elektrycznej stymulacji nerwów, akupunktury, fizykoterapii, masaży i innych zabiegów wspomagających leczenie interwencyjne, pod warunkiem, że pacjenci zaczęli ww. zabiegi na  $\geq 14$  dni przed włączeniem do badania i kontynuowali ten sam schemat w czasie badania. Natomiast protokół badania *Wild 2010* dopuszczał w czasie jego trwania przyjmowanie

(pod określonymi warunkami): selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny, benzodiazepinów, leków stosowanych w chorobie Parkinsona, leków przeciwdrgawkowych, stabilizatorów nastroju (leków lekko uspakajających oraz nasennych).

Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe/doraźne leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji. Należy jednocześnie podkreślić, że stosowanie ww. leczenia (dodatkowe, doraźne, inicjacja leczenia preparatami o natychmiastowym uwalnianiu) odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną leczenia bólu przewlekłego w Polsce (potwierdzone wynikami badania ankietowego).

Analizując przedstawione w niniejszej analizie wyniki włączonych badań (ból nowotworowy: *Imanaka 2013, Kress 2014*; ból nienowotworowy: *Etropolski 2011, Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████, Wild 2010*) należy mieć na uwadze następujące zastrzeżenia dotyczące ekstrakcji danych i oceny różnic pomiędzy grupami interwencyjnymi (związane z ograniczeniami wynikającymi ze sposobu przedstawienia danych):

- W badaniu *Kress 2014* analizę statystyczną zastosowano jedynie dla 2-tygodniowej fazy miareczkowania, więc należy pamiętać, iż jest to okres dostosowywania dawki. Z uwagi na brak porównania randomizowanego w fazie leczenia podtrzymującego badania *Kress 2014* (powtórna randomizacja z wyselekcjonowanej pod kątem odpowiedzi na leczenie (w fazie titracji) populacji pacjentów, która w okresie wyjściowym fazy leczenia podtrzymującego charakteryzowała się już kontrolowanym bólem nowotworowym (średnie natężenia bólu w obu analizowanych grupach wynosiło  $2,8 < \text{NRS} \leq 3,2$ )) w ocenie wszystkich punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> zastosowano jedynie statystykę opisową;
- Na uwagę zasługuje fakt, iż w protokole badania *Kress 2014* nie określono dawki maksymalnej MOR<sub>IR</sub> jaką pacjenci mogli zażywać. W celu uniknięcia efektu zamaskowania różnicy w natężeniu bólu pomiędzy dwoma ramionami terapeutycznymi, w pierwszorzędownym punkcie końcowym (odpowiedź na leczenie) uwzględniono odpowiednie akceptowalne TDD MOR<sub>CR</sub> (w oparciu o wytyczne leczenia bólu nowotworowego dawki w przypadku bóli przebijających powinny być równoważne 10% - 15% dziennej dawki opioidu);
- W publikacji *Etropolski 2011* nie zaprezentowano wyników dla skuteczności klinicznej dla poszukiwanego porównania (tj. TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>);
- Pomimo deklarowanej w badaniach *Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010* analizy skuteczności w populacji: wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (*Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████*) oraz którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania – w analizie skuteczności (*Wild 2010*), niektóre dane dotyczące liczebności analizowanych pacjentów w publikacji w tabelach i wykresach odbiegają od deklarowanych liczebności zdefiniowanych w powyższej populacji. Z uwagi na brak możliwości rozstrzygnięcia, jaka liczebność próby została ostatecznie uwzględniona

w analizie statystycznej przez autorów badania, w tabelach z raportowanymi wynikami przytaczano liczebności grup podane w dostępnych źródłach bezpośrednio w tabeli/na wykresie pokazującym wyniki dla danego punktu końcowego.

Jedynie w zakresie danych dot. skuteczności klinicznej 3 badań tj. *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i [REDACTED] (populacja pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym) przeprowadzono statystyczną agregację danych. Metodologicznie oraz klinicznie opublikowane badania *Afilalo 2010* i *Buynak 2010* oraz [REDACTED]. Nie zidentyfikowano różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Autorzy raportu nie zidentyfikowali również istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników.

Badanie *Imanaka 2013* (ból nowotworowy) przeprowadzone zostało w próbie dorosłych pacjentów rasy azjatyckiej (Japończycy, Koreańczycy). Wyniki uzyskane z ww. próby klinicznej można jednak uogólnić na całkowitą populację generalną objętą wnioskiem refundacyjnym, ponieważ w opinii ankietowanych ekspertów medycznych nie ma zróżnicowania etnicznego pomiędzy rasą azjatycką, a rasą kaukaską w zakresie analizowanych punktów końcowych (a tym samym uzyskanych wyników).

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem (nowotworowym oraz nienowotworowym) o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną we wniosku refundacyjnym. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania TAP<sub>ER</sub> był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory (OXY<sub>CR</sub>, MOR<sub>CR</sub>). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

## 17. Dyskusja

### 17.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 24 lipca 2014 r.) dla produktu leczniczego Palexia retard® nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co mogłyby umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Zamawiającym analizę.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [6]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Należy jednak podkreślić, iż po analizie pełnych tekstów, nie wyłączono żadnej publikacji z powodu języka, w jakim opublikowano doniesienie.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 5 (*Imanaka 2013, Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010, Etropolski 2011*) randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub>) z oksykodonom o przedłużonym/ kontrolowanym uwalnianiu oraz 1 randomizowane badanie, w którym porównywano efektywność kliniczną TAP<sub>ER</sub> z morfiną o przedłużonym uwalnianiu (MOR<sub>CR</sub>) (*Kress 2014*). [REDACTED]

W zakresie zidentyfikowanych prób klinicznych:

- 2 RCT (*Imanaka 2013, Kress 2014*) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym;
- 5 RCT (*Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010, Etropolski 2011, [REDACTED]*) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym (tj. ból dolnego odcinka kręgosłupa, ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową/schyłkową stawów).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 14 opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych oraz 1 raport HTA. Wnioski płynące z odszukanych przeglądów

systematycznych przedstawiono w rozdziale 5 (*Opublikowane przeglądy systematyczne*) oraz częściowo w rozdziale 12 (*Poszerzona ocena bezpieczeństwa*).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, PSUR oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez URPL, EMA i FDA. W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także wyniki pochodzące z: długoterminowego badania *extension* (NCT00487435), badań RCT bezpośrednio porównujących TAP<sub>ER</sub> z PL (Schwartz 2011, Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████), badań klinicznych bez grupy kontrolnej (Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013).

Ponadto, odnaleziono 2 duże badania postmarketingowe o charakterze obserwacyjnym (Schwittay 2013, Strick 2014) analizujące efektywność praktyczną ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej (populacja uwzględniona w badaniu dotyczy zarówno pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz nienowotworowym).

## 17.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [7, 8] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [6].

Zgodnie z wytycznymi AOTM [6] rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi [7] i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [8] – w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych, spośród których wskazano również leki najczęściej stosowane.

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, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, zakres wskazań objętych refundacją w Polsce, specyfikę problemu zdrowotnego, dostępność badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie, a także stopień wykorzystania leku (dane NFZ), jako ostateczne komparatory do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano:

- oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>);
- morfinę o przedłużonym uwalnianiu (MOR<sub>CR</sub>).

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

**Tabela 162.**  
**Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem**

Wskazanie	Uzasadnienie
<p><b>Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (zarówno w populacji pacjentów nowotworowych, jak i nienowotworowych) [9];</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 mogą zostać zastąpione 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>
<p><b>Morfina o przedłużonym uwalnianiu</b></p>	<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) [9];</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) [7, 8], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, leki stosowane w Polsce, będące silnymi opioidami, podawanymi doustnie w formie tabletek) [6] oraz został potwierdzony przez ekspertów klinicznych (na podstawie I części badania ankietowego) [3]. 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®).

### 17.3. Subpopulacje

Populację docelową 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 [2].

Biorąc pod uwagę charakter bólu oraz sprecyzowany zakres wskazań refundacyjnych („Nowotwory złośliwe” oraz „Wszystkie zarejestrowane wskazania”) autorzy raportu uznali za zasadne przeprowadzenie analizy statystycznej oraz przedstawienie wyników osobno dla

populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz osobno dla populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym.

#### 17.4. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Ze względu na konstrukcję oraz specyfikę badań klinicznych, w przeglądzie uwzględniono próby kliniczne dotyczące chorych z bólem przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do dużego. Autorzy raportu dokonali pełnej oceny stopnia natężenia bólu populacji we włączonych badaniach klinicznych i stwierdzili jej zgodność z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku [2]. A zatem, wybrana populacja jest zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie. Wnioskowane wskazanie jest zgodne: ze wskazaniem rejestracyjnym [2] oraz z wnioskami („Nowotwory złośliwe” oraz „Wszystkie zarejestrowane wskazania”) o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Palexia retard®).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z prób klinicznych *Imanaka 2013* i *Kress 2014* zostały precyzyjnie określone. Do badania *Imanaka 2013* włączono 343 pacjentów (powyżej 20 r.ż.) rasy azjatyckiej z przewlekłym bólem nowotworowym, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Do badania *Kress 2014* włączono 505 pacjentów (powyżej 18 r.ż.) z przewlekłym bólem nowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do dużego (NRS  $\geq$  5 pkt.). Na podstawie obu charakterystyk osób włączonych do badań *Imanaka 2013* i *Kress 2014* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> w badaniu *Imanaka 2013* oraz TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> w badaniu *Kress 2014*) są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Podobnie, w oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym (tj. ból dolnego odcinka kręgosłupa, ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową/schyłkową stawów) zakwalifikowanych do udziału w analizowanych badaniach (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, *Wild 2010*, *Etropolski 2011*, ██████████) można również wnioskować, że populacje wyjściowe analizowane w powyższych badaniach są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

Zarejestrowany okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił: 4 tygodnie (*Imanaka 2013*, *Etropolski 2011*), 6 tygodni – 2 tyg. fazy miareczkowania i 4 tyg. fazy leczenia podtrzymującego (*Kress 2014*), 15 tyg. (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, ██████████) oraz 52 tyg. (*Wild 2010*). Należy dodać, iż w badaniu *Kress 2014* analizę statystyczną przeprowadzono jedynie dla 2-tygodniowej fazy miareczkowania, natomiast wyniki dla 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego (z uwagi na brak porównania randomizowanego) przedstawiono w formie opisowej. Okresy obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczające do

oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków, jak również zgodne z zaleceniami EMA [4].

Okres leczenia (od 2 tyg. do 4 tyg.) populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz stosunkowo duża liczebność populacji badanej we włączonych badaniach *Imanaka 2013* i *Kress 2014* pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają średnie odniesienie do populacji generalnej.

Długość okresu leczenia (od 4 tyg. do 52 tyg.) oraz liczebność badanych populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym we włączonych badaniach (*Etropolski 2011*, *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, *Wild 2010*, [REDACTED]) pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają bardzo duże odniesienie do populacji generalnej.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy *Palexia retard*® (substancja czynna: tapentadol w postaci chlorowodoru; tabletki o przedłużonym uwalnianiu) [2]. Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) tapentadol należy do grupy farmakoterapeutycznej: *Leki przeciwbólowe; opioidy, inne opioidy*; kod ATC: N02AX06. 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 nocycyptywnego i neuropatycznego, przy mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z klasycznymi opioidami. Zgodnie z ChPL schemat dawkowania TAP<sub>ER</sub> 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 [2].

Zastosowane dawki oraz długość stosowania ocenianej interwencji, jak również technologii alternatywnych (OXY<sub>CR</sub>, MOR<sub>CR</sub>) były zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych oraz ekwianalgetyczne względem siebie (szczegółowe informacje przedstawiono w APD, rozdział 5.4)].

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano skale pozwalające na ocenę stopnia natężenia bólu (NRS, Krótki Inwentarz Bólu, WOMAC), odpowiedzi na leczenie ( $\geq 30\%$  lub  $\geq 50\%$  poprawa stopnia natężenia bólu), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - ocenę ogólnych korzyści z leczenia (PGIC, IGA, PGA), jakości życia pacjentów (SF-36, EQ-5D), ocenę redukcji zaparć (PAC-SYM), rozwój tolerancji i uzależnienia (COWS, SOWS) oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa [1]. Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, metodologicznych wytycznych EMA [4] i ICSI [5] oraz wyników badania ankietowego [3]. Uwzględniając cytowane wyżej wytyczne do oceny w analizie klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

1. Skuteczność:



- o ocena natężenia bólu: ocena w skali numerycznej NRS (ang. *Numeric Rating Scale*);
- o odpowiedź na leczenie: m.in.  $\geq 30\%$  lub  $\geq 50\%$  poprawa w zakresie oceny natężenia bólu;
- o wielowymiarowa ocena bólu: Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory*), skala WOMAC (ang. *Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*);
- o ogólna ocena korzyści z leczenia oraz obserwowanych, klinicznie istotnych efektów leczenia (poprawa leczenia) w ocenie pacjenta lub badacza: PGIC (ang. *Patients' Global Impression of Change*), PGA (ang. *Patient Global Assessments*), IGA (ang. *Investigator Global Assessments*);
- o wpływ czynników psychologicznych: jakość snu, SQ, ang. *Sleep Questionnaire*;
- o terapia ratunkowa (leczenie doraźne): konieczność zastosowania leczenia doraźnego;
- o jakością życia: EQ-5D; SF-36;

## 2. Bezpieczeństwo:

- o Przerwania leczenia/ badania;
- o zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
- o zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*);
- o działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (w tym PAC-SYM, ang. *Patient Assessment of Constipation Symptoms*; BFD, ang. *Bowel Function Diary*);
- o nadużywanie lub uzależnienie od stosowanego leku (zespół abstynencyjny);
- o subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (SOWS, ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*) lub kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS, ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*);
- o zgony.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia retard®) w przedmiotowym wskazaniu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania TAP<sub>ER</sub> (Palexia retard®) był zgodny z założeniami analizy. Ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

## 17.5. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTM) wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (*Imanaka 2013, Kress 2014, Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010, Etropolski 2011, ██████████*) zakwalifikowano jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. We wszystkich włączonych badaniach przedstawiono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

Większość (*Imanaka 2013, Kress 2014, Afilalo 2010, Buynak 2010, Etropolski 2011, ██████████*) ocenianych badań klinicznych (wyjątek stanowi próba *Wild 2010*) zostało przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*double blind*). Badania *Imanaka 2013, Kress 2014, Afilalo 2010, Buynak 2010, Etropolski 2011, ██████████* otrzymały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5). Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż badanie cechuje wysoka wiarygodność. Jakość badania *Wild 2010* została obniżona wyłącznie z powodu braku zaślepienia. Próba kliniczna *Wild 2010* otrzymała ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności badania.

Utajnienie procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane we wszystkich włączonych badaniach: *Imanaka 2013, Kress 2014, Afilalo 2010, Buynak 2010, Etropolski 2011, ██████████* oraz *Wild 2010*. W procedurze randomizacji wykorzystano system odpowiedzi głosowych IVRS (ang. *interactive voice response system*), zapewniający utajenie randomizacji.

W badaniu *Imanaka 2013* testowaną hipotezą była hipoteza o co najmniej porównywalnej skuteczności TAP<sub>ER</sub> do OXY<sub>CR</sub> (*non-inferiority*) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (oceny natężenia bólu w skali NRS). W badaniu *Kress 2014* testowano hipotezę o co najmniej porównywalnej skuteczności TAP<sub>ER</sub> do MOR<sub>CR</sub> (*non-inferiority*) w zakresie odpowiedzi na leczenie po fazie miareczkowania. Natomiast badania *Afilalo 2010, ██████████* oraz *Buynak 2010*, zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości TAP<sub>ER</sub> nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. ocena natężenia bólu w skali NRS: średnia zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych.

Jedynie w badaniu *Wild 2010*, ze względu na cel, jakim była w pierwszym rzędzie ocena bezpieczeństwa, nie sformułowano hipotezy badawczej. Z uwagi na powyższe wydaje się, że właściwe jest rozpatrywanie wyników opisywanego badania jako badania typu *superiority trial*, w przypadku różnic istotnych statystycznie. Badanie *Etropolski 2011* zaprojektowano w metodyce *superiority* TAP<sub>IR</sub> nad: placebo w ocenie skuteczności (tj. 5-dniowa ocena SPID) oraz nad OXY<sub>IR</sub> (10 mg) w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Ze względu na fakt, że badanie zaprojektowano jako badanie oceniające inicjację leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu, nie sformułowano formalnej hipotezy badawczej dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>ER</sub>.

Istotnym jest fakt, że zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu *superiority*, *non-inferiority* i *equivalence*<sup>21</sup> można stwierdzić, że badania *Imanaka 2013* oraz *Kress 2014* umożliwiają wiarygodne wnioskowanie zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze odpowiednio TAP<sub>ER</sub> nad OXY<sub>CR</sub> oraz TAP<sub>ER</sub> nad MOR<sub>CR</sub>.

W badaniach podstawowym zbiorem danych była populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku – w ocenie skuteczności analizowanych zgodnie z wynikiem randomizacji, a w ocenie bezpieczeństwa – zgodnie z rzeczywiście przyjmowanym leczeniem (ang. *safety set*).

Zdaniem autorów przeglądu w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT (*Imanaka 2013*, *Kress 2014*, *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*, *Etropolski 2011*, *Wild 2010*). Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*)<sup>22</sup> – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym (jest w tym przypadku mniej konserwatywna niż analiza *per-protocol*, podobnie jak w analizach bezpieczeństwa).<sup>23</sup>

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

## 17.6. Dyskusja z przeglądami

Wynik wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z ich szczegółowym omówieniem znajduje się w rozdziale 5 („Opublikowane przeglądy systematyczne”).

<sup>21</sup> The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc) [Dostęp w dniu 06.06.2014]

<sup>22</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) [Dostęp w dniu 06.06.2014]

<sup>23</sup> *ibidem* oraz The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc) [Dostęp w dniu 06.06.2014]

## 18. ZAŁĄCZNIKI

### 18.1. Wynik wyszukiwania

Tabela 163.

Wynik wyszukiwania (PubMed, Cochrane Library, Embase CRD, ClinicalTrials.gov.)

Lp.	Baza	Wyniki wyszukiwania
1.	Medline (baza PubMed)	456
2.	Cochrane Library	57
3.	Embase (embase.com)	630
4.	CRD	12
5.	ClinicalTrials.gov.	59
	<b>SUMA</b>	<b>1214</b>

### 18.2. Opis kwerend

Tabela 164.

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "tapentadol" [Supplementary Concept]	134
2.	Search tapentadol	206
3.	Search tapentadol hydrochloride	206
4.	Search Palexia	5
5.	Search Yantil	0
6.	Search Nucynta	207
7.	Search "(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol hydrochloride"	5
8.	Search "3-((1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol"	1
9.	Search "phenol, 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-"	1
10.	Search "3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol"	1
11.	Search "175591-23-8"	0
12.	Search CG5503	0
13.	Search "CG 5503"	0
14.	Search "BN200"	0
15.	Search "BN 200"	249
16.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15)	<b>456</b>

Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2014 r.

**Tabela 165.**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane Library**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tapentadol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57
2.	"tapentadol hydrochloride":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
3.	Palexia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
4.	Yantil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	Nucynta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	"(-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
7.	"3-((1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
8.	"phenol, 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
9.	"3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
10.	"175591-23-8":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
11.	CG5503:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
12.	"CG 5503":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13.	"BN 200":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
14.	"BN200":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14)	<b>57</b>

Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2014 r.

**Tabela 166.**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase (embase.com)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tapentadol'/exp	630
2.	tapentadol	655
3.	'tapentadol hydrochloride'	30
4.	palexia	22
5.	yantil	0
6.	nucynta	62
7.	'(-)-(1r,2r)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol hydrochloride'	4
8.	'3-((1r,2r)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol'	2
9.	'phenol, 3-[(1r,2r)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-'	0
10.	'3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol'	2
11.	175591-23-8'	459
12.	cg5503	0
13.	'cg 5503'	2
14.	'bn 200'	3
15.	'bn200'	0
16.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15)	657
17.	#16 AND [embase]/lim	<b>630</b>

Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2014 r.

**Tabela 167.**  
**Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(tapentadol)	12
2.	("tapentadol hydrochloride")	0
3.	(Palexia)	3
4.	(Yantil)	0
5.	(Nucynta)	0
6.	"(-)-(1r,2r)-3-(3-dimetylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol hydrochloride"	-
7.	"3-((1r,2r)-3-(dimetylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol"	-
8.	"phenol, 3-[(1r,2r)-3-(dimetylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-"	-
9.	"3 (3 dimetylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol"	-
10.	(175591-23-8)	0
11.	(CG5503)	0
12.	(CG 5503)	0
13.	(BN 200)	0
14.	(BN200)	0
15.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14)	12

Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2014 r.

**Tabela 168**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov**

Nazwa serwisu internetowego	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200	59

Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2014 r.

**Tabela 169.**  
**Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL**

Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
<b>NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)</b>	(tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200)	2
<b>SBU (ang. Statens beredning för medicinsk utvärdering)</b>	(tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200)	0
<b>NCCHTA (ang. The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment)</b>	(tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200)	0
<b>CADTH (ang. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</b>	(tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200)	3

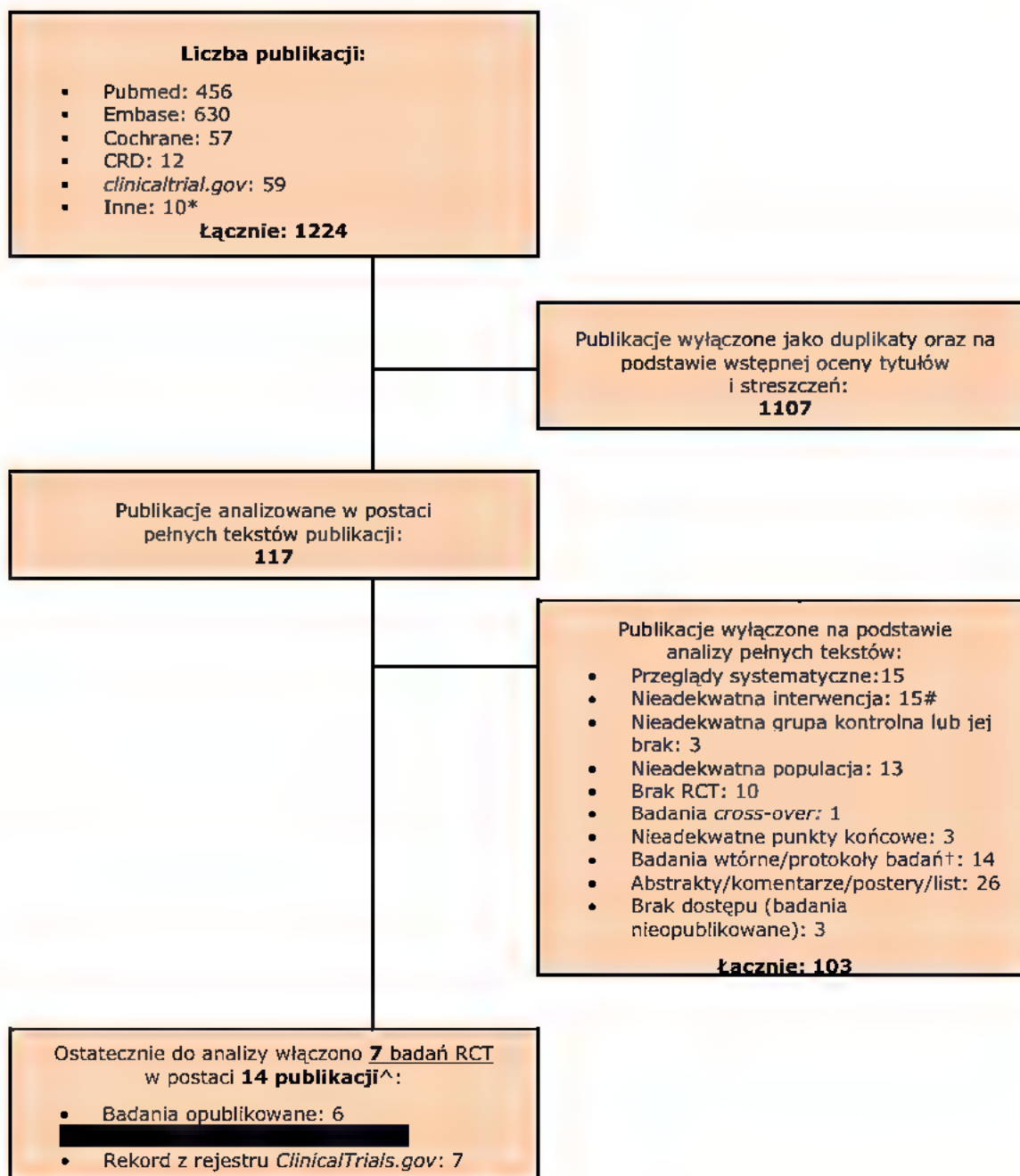
Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
<b>AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality)</b>	(tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200)	3
<b>EMA (ang. European Medicines Agency)</b>	(tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200)	111
<b>FDA (ang. Food and Drug Administration)</b>	(tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200)	134
<b>INAHTA (ang. International Network of Agencies for Health Technology Assessment)</b>	(tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200)	0
<b>URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych)</b>	(tapentadol OR palexia OR yantil OR nucynta OR BN200)	0

Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2014 r.



### 18.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 56.  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



\* Pełny raport z badania [redacted] oraz postery/plakaty, które zleceniodawca analizy udostępnił wyłącznie na potrzeby oceny HTA w przedmiotowym procesie wnioskowania o refundację, jak również dane zidentyfikowane na podstawie przeglądów systematycznych;

^Lub innych źródeł danych tj. rekrody z opublikowanymi wynikami z rejestru *ClinicalTrials.gov* lub pełny raport CSR udostępniony przez zleceniodawcę;

#W tym doniesienia takie jak badania/abstrakty/badania wtórne/przeglądy systematyczne;

†Protokoły badań (np. przeglądów systematycznych) bez wyników, analizy zbiorcze (*pooled analysis*)

## 18.4. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

**Tabela 170.**  
Ocena wiarygodności badania *Imanaka 2013*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

**Tabela 171.**  
Ocena wiarygodności badania *Kress 2014*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5*</b>

\*Dotyczy 2-tygodniowego okresu miareczkowania

**Tabela 172.**  
**Ocena wiarygodności badania Etropolski 2011**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

**Tabela 173.**  
**Ocena wiarygodności badania Afilalo 2010**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

[Redacted content]

**Tabela 175.**  
**Ocena wiarygodności badania Buynak 2010**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisatation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

**Tabela 176.**  
**Ocena wiarygodności badania Wild 2010**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3/5</b>

**Tabela 177.**  
**Ocena wiarygodności badania Schwartz 2011**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

**Tabela 178.**

(na podstawie publikacji Lange 2010)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

## **18.5. Wyniki analizy wrażliwości (dane opublikowane): TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym – Afilalo 2010, Buynak 2010 (15 tyg.)**

### **18.5.1. Skuteczność kliniczna**

W obu opublikowanych badaniach (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) włączonych do porównania zidentyfikowano predefiniowane punkty końcowe skuteczności klinicznej w zakresie wszystkich obszarów skuteczności leczenia bólu, wyodrębnionych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

1. Oceny natężenia bólu w skali numerycznej NRS (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*);
2. Odpowiedź na leczenie, tj. odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu: *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*;
3. Wielowymiarowa ocena bólu uwzględniająca różne jej komponenty: na podstawie kwestionariusza BPI (*Buynak 2010*) oraz na podstawie kwestionariusza WOMAC (*Afilalo 2010*);
4. Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (skala PGIC): *Afilalo 2010*, *Buynak 2010*;
5. Ocena jakości życia oraz ogólnej satysfakcji z leczenia: jakość życia w skali: EQ-5D (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*), SF-36 (*Afilalo 2010*) oraz ocena jakości snu na podstawie kwestionariusza *Sleep Questionnaire* (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*).

Szczegółowe definicje i sposoby pomiaru punktów końcowych, ocenionych w badaniach *Afilalo 2010* i *Buynak 2010* włączonych do niniejszej analizy, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 179. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej: TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Affilato 2010, Buynak 2010)

Punkt końcowy	Affilato 2010 (II A)		Buynak 2010 (II A)		
	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników*	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników*	
<b>Poziom natężenia bólu w skali numerycznej NRS</b>	<p>Ocena natężenia bólu została przeprowadzona za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>).</p> <p>Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako różnice średnich zmian liczby punktów w skali NRS względem wartości wyjściowych uzyskane po 15 tyg. leczenia.</p>	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)	<p>Ocena natężenia bólu została przeprowadzona za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>).</p> <p>Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako różnice średnich zmian liczby punktów w skali NRS (średnich z ostatniego tygodnia fazy <i>maintenance</i> (LW) oraz średnich z całej fazy <i>maintenance</i> - 12-tygodni (12W)) względem wartości wyjściowych uzyskane po 15 tyg. leczenia.</p>	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)	
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	<p>Oceniono liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tygodniach podwójnie zaślepionego leczenia względem wartości wyjściowych (okres titracji + okresu podtrzymywania ustalonej wcześniej dawki).</p>	OR (95% CI)	<p>Oceniono liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tygodniach podwójnie zaślepionego leczenia względem wartości wyjściowych (okres titracji + okresu podtrzymywania ustalonej wcześniej dawki).</p>	OR (95% CI)	
<b>Krótki Inwentarz Bólu</b>	-	-	<p><b>Wielowymiarowa ocena bólu uwzględniająca różne jej komponenty</b></p> <p>Oceny stopnia natężenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI (ang. <i>Brief Pain Inventory</i>).</p> <p>Oceniono liczbę i odsetki, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpił jakikolwiek inny ból niż obecny na co dzień;</li> <li>wystąpiła <math>\geq 50</math> poprawa stopnia natężenia bólu w czasie ostatniego tygodnia.</li> </ul> <p>Wyniki dotyczyły całkowitego okresu leczenia przedstawionego w badaniu tj. po 15. tygodniach leczenia.</p>		OR (95% CI)
<b>Skala WOMAC</b>	<p>Skala WOMAC (ang. <i>Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis</i>) służy do oceny bólu, oceny postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych. Pacjent może wypełniać kwestionariusz samodzielnie, oceniając w 24 pytaniach następujące trzy aspekty:</p>	MD* (95% CI)	-	-	



Afiliato 2010 (II A)		Buyrak 2010 (II A)	
Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†	Definicja, sposób oceny
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• natężenie bólu (5 pytań) – podczas chodzenia, wchodzenia po schodach, w nocy, podczas odpoczynku, obciążania stawu;</li> <li>• sztywność zajętych stawów (2 pytania) – sztywność poranna, w ciągu dnia;</li> <li>• funkcjonowanie fizyczne (17 pytań) – czynności codzienne.</li> </ul> <p>Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako różnice średnich zmian poszczególnych aspektów skali WOMAC względem wartości wyjściowych uzyskane po 15 tyg. leczenia.</p>		Sposób przedstawienia wyników†
	<p><b>Ogólna ocena korzyści z leczenia</b></p> <p>Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (ang. Patients' Global Impression of Change = skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta). Kwestionariusz PGIC jest narzędziem określającym przez pacjenta zmiany w zakresie ogólnej oceny korzyści z zastosowanego leczenia. Stopień ogólnej kondycji pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. very much improved); 2 – znaczna poprawa (ang. much improved); 3 – minimalna poprawa (ang. minimally improved); 4- brak zmian (ang. not change); 5 – minimalne pogorszenie (ang. minimally worse); 6 – znaczne pogorszenie (ang. much worse); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. very much worse).</p>		
<b>PGIC</b>	<p>Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bardzo dużą lub znaczną poprawę;</li> <li>• poszczególne wartości 7-punktowej skali PGIC</li> </ul> <p>Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (15 tyg.).</p>	OR (95% CI)	<p>Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą lub znaczną poprawę. Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (15 tyg.).</p> <p>OR (95% CI)</p>
	<p><b>Ocena jakości życia oraz ogólnej satysfakcji z leczenia</b></p> <p>Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoociekę, zwykłą aktywność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie (Im wyższy wynik w skali tym lepiej).</p>		
<b>EQ-5D</b>	<p>Wyniki zostały wyrażone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• różnice średnich zmian po 15 tyg. leczenia wyrażone względem wartości wyjściowych;</li> <li>• liczby i odsetki pacjentów, którzy pod koniec badania (po 15 tyg. leczenia) nie odczuwali problemów (ang. „no problem at study end”) w zakresie poszczególnych komponentów skali jakości życia EQ-5D.</li> </ul>	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)	<p>Wyniki zostały wyrażone jako różnice średnich zmian po 15 tyg. leczenia wyrażone względem wartości wyjściowych.</p> <p>MD (95% CI), istotność statystyczna (p)</p>
<b>SF-36</b>	<p>Kwestionariusz SF-36 składa się z 8 kategorii, określających 8 wymiarów jakości życia i zdrowia. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 1-100. Wyższa wartość punktowna wskazuje na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania. Wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną i psychiczną.</p> <p><b>Z uwagi na fakt, iż w obu badaniach wyniki zarówno dla grupy tapentadolu CR, jak również oksykodonu ER przedstawiono względem</b></p>		

Afialo 2010 (II A)		Buyinak 2010 (II A)		
Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników†
	<b>grupy placebo (grupa nie będąca przedmiotem niniejszej analizy), niemożliwym było przeprowadzenie własnych, pełnych obliczeń statystycznych.</b>			
	Przedstawiono średnie zmiany względem wartości wyjściowych dla poszczególnych podskal, jednak bez miary rozrzutu (tj. SD, SE), a tym samym w dalszym ciągu niemożliwe jest przeprowadzenie jakichkolwiek obliczeń statystycznych	-	-	-
<b>Ocena jakości snu na podstawie Sleep Questionnaire</b>	Jakość snu za pomocą kwestionariusza SQ (ang. <i>Sleep Questionnaire</i> ), określającego liczbę godzin snu w ciągu nocy w każdym tygodniu badania. Wyniki zostały wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych po 15 tyg. leczenia.	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)	Jakość snu za pomocą kwestionariusza SQ (ang. <i>Sleep Questionnaire</i> ), określającego liczbę godzin snu w ciągu nocy w każdym tygodniu badania. Wyniki zostały wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych po 15 tyg. leczenia.	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)

† w analizie klinicznej – raportowano wynik dostępny w materiałach źródłowych, a w przypadku jego braku – obliczony na podstawie innych dostępnych danych;

\* LSM (*least square means*).

### 18.5.1.1. Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS

W obu badaniach włączonych do porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> oceniono natężenie bólu za pomocą skali numerycznej NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) po 15 tygodniach leczenia (3 tyg. miareczkowania + 12 tyg. okresu podtrzymywania dawki).

Wyniki oceny skuteczności omawianego punktu końcowego (*Afilalo 2010, Buynak 2010*), zostały wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych po 15 tyg. leczenia. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy badania posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Z uwagi brak zgodności w definicji pierwszorzędnego punktu końcowego pomiędzy różnymi organami regulacyjnymi (US; EU i inne) w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla tego punktu końcowego mierzonego w dwojaki sposób: zmiana średniego natężenia bólu z ostatniego tygodnia fazy *maintenance* względem *baseline* (LW) – pierwszorzędowy punkt końcowy dla US oraz zmiana średniego natężenia bólu z całej 12-tygodniowej fazy *maintenance* (12W) względem wartości wyjściowych (*Buynak 2010*) Należy zauważyć, że większość danych przedstawionych we włączonych publikacjach dotyczy porównania tapentadolu z placebo oraz oksykodonu z placebo (porównania niebędące przedmiotem niniejszej analizy).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 180.**  
Różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w zakresie natężenia bólu w skali NRS, po 12-15 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010, Buynak 2010*)

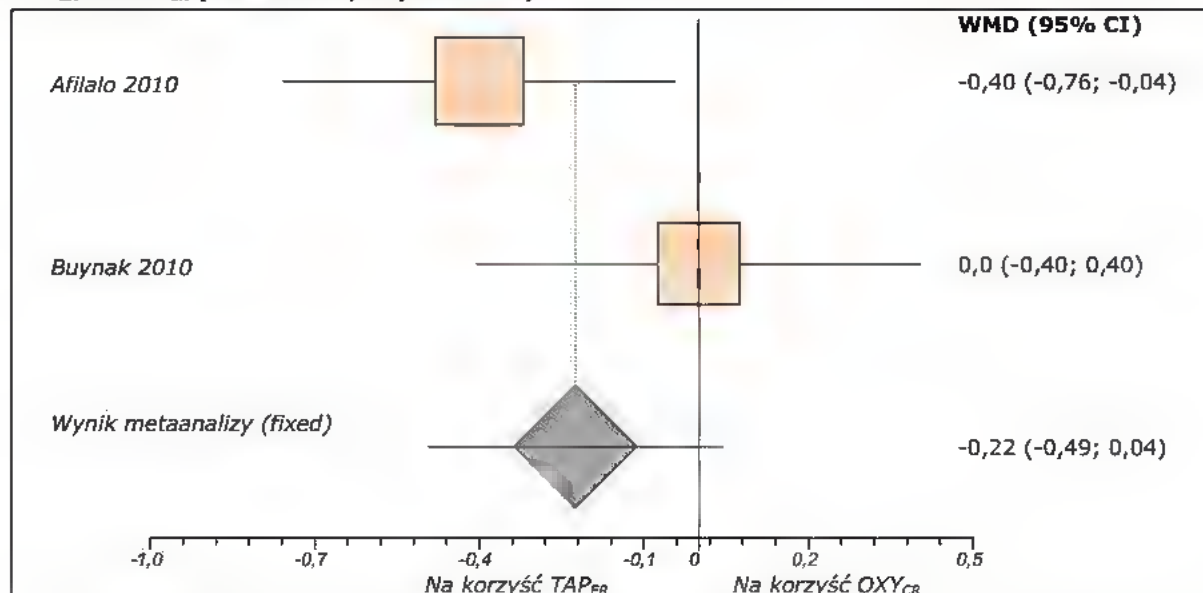
Okres obserwacji	Badanie	I	N	Średnia zmiana* (SD)	MD [pkt.] (95% CI)	GRADE
15 tyg. (LW)	<i>Afilalo 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	-3,0 (2,39)†	-0,40 (-0,76; -0,04)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	342	-2,6 (2,38)†		
	<i>Buynak 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	312±	-2,9 (2,66)	0,0 (-0,40; 0,40)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	323±	-2,9 (2,52)		
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = -0,22 (95% CI = -0,49 to 0,04) Z (test wmd+ differs from 0) = -1,64 P = 0,1				
Ocena heterogeniczności		Cohran Q = 2,12 (df = 1) P = 0,1455 Moment-based estimate of between studies variance = 0,04				
GRADE		Średnia				
15 tyg. (12W)	<i>Buynak 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	312±	-2,8 (2,50)	0,1 (-0,28; 0,48)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	323±	-2,9 (2,36)		

P – populacja, I – interwencja; #Analiza ITT niezachowana \*Średnia zmiana po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; †Dane zaczerpnięte z rekordu *Clinical Trials* [4] ±Z analizy wyłączone po 3 pacjentów z każdej z grupy z uwagi na brak danych wyjściowych dotyczących oceny natężenia bólu.

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że po 15 tyg. leczenia w obu grupach terapeutycznych odnotowano zmniejszenie natężenia bólu (tj. zmniejszenie liczby punktów) w skali numerycznej NRS względem wartości wyjściowych. Należy podkreślić, że w badaniu *Afilalo 2010* wykazano istotnie statystyczną przewagę TAP<sub>ER</sub> nad OXY<sub>CR</sub> w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań *Afilalo 2010* i *Buynak 2010* dla wspólnego punktu końcowego (średnia zmiana NRS po 15. tyg. (LW) względem wartości wyjściowych).

**Wykres 57.**  
**Metaanaliza średnich zmian oceny natężenia bólu (NRS) po 15 tygodniach leczenia (LW); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*)**



Wyniki metaanalizy potwierdzają, że zarówno pacjenci leczeni TAP<sub>ER</sub>, jak i OXY<sub>CR</sub> uzyskują po 15 tygodniach leczenia redukcję natężenia bólu (zmniejszenie wyników w skali NRS) względem poziomu wyjściowego.

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych, w zakresie omawianego punktu końcowego w grupie otrzymującej TAP<sub>ER</sub> względem ramienia stosującego OXY<sub>CR</sub> wynosi -0,22 (95% CI: -0,49; 0,04). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

#### 18.5.1.2. Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory*)

Jedynie w badaniu *Buynak 2010* przedstawiono dane w zakresie wielowymiarowej oceny natężenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI (ang. *Brief Pain Inventory* = Krótki Inwentarz Bólu).

Kwestionariusz BPI obejmuje dwie części. Część I. składa się z 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz natężenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. 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 drugiej części kwestionariusza znajdują się punkty, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem jak i wykonywania prac domowych), relacje z innymi ludźmi, sen i zadowolenie z życia. 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.

W badaniu *Buynak 2010* wyszczególniono liczby pacjentów, u których: 1) wystąpił jakikolwiek inny ból niż obecny na co dzień; 2) wystąpiła  $\geq 50$  poprawa stopnia natężenia bólu w czasie ostatniego tygodnia. Wyniki dotyczyły całkowitego okresu leczenia przedstawionego w badaniu tj. po 15. tygodniach leczenia.

**Tabela 181.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia oceny według skali BPI po 15. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Buynak 2010*)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Obecny ból, inny niż obecny na co dzień wg BPI</b>							
<i>Buynak 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	126	88 (69,8)	1,12 (0,62; 2,04)	-	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	104	70 (67,3)				
<b><math>\geq 50\%</math> poprawa natężenia bólu w czasie ostatniego tygodnia wg BPI</b>							
<i>Buynak 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	126	95 (75,4)	0,77 (0,39; 1,5)	-	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	105	105 (80,0)				

W okresie wyjściowym, odsetki pacjentów, u których wystąpił tzw. „ból, inny niż obecny na co dzień” były podobne w zakresie porównywanych grup (TAP<sub>ER</sub>: 85,6% vs OXY<sub>CR</sub>: 86,1%). Po 15-tyg. okresie leczenia, odsetki pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy uległy wyraźnej obniżce (o około 15-20% w każdej z grup). Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 1,12 (95% CI: 0,62; 2,04) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Autorzy badania *Buynak 2010* stwierdzili, że w okresie wyjściowym, odsetki pacjentów, u których wystąpiła  $\geq 50\%$  poprawa natężenia bólu w czasie ostatniego tygodnia wg BPI, były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami (TAP<sub>ER</sub>: 24,7% vs OXY<sub>CR</sub>: 20,9%). Natomiast po zastosowanym 15 tyg. okresie leczenia odnotowano znaczący wzrost ww. odsetka pacjentów (o około 50-60%). Obliczony iloraz szans wystąpienia po 15 tyg. leczenia znaczącej ( $\geq 50\%$ ) ulgi w bólu w czasie ostatniego tygodnia wg BPI wynosi 0,77 (95% CI: 0,39; 1,50) i również nie wykazuje istotności statystycznej.

### 18.5.1.3. Odpowiedź na leczenie

W obu badaniach włączonych do analizy (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*), oceniono proporcje pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tygodniach podwójnie zaślepiętego leczenia względem wartości wyjściowych (okres titracji + okresu podtrzymywania ustalonej wcześniej dawki) przedstawiono w tabeli poniżej. W celu uzupełnienia brakujących danych autorzy posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*).

Tabela 182.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ( $\geq 30\%$  lub  $\geq 50\%$  poprawa w zakresie redukcji natężenia bólu); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b><math>\geq 30\%</math> poprawa</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	148 (43,0)	1,86 (1,24; 2,79)	NNT: 8 (5; 20)	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	342	85 (24,9)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	315	125 (39,7)			
	OXY <sub>CR</sub>	326	99 (30,4)			
Wynik metaanalizy	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 1,86 (95% CI = 1,24 to 2,79) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 8,91 (df = 1) P = 0,0028					
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 3,11 (df = 1) P = 0,0778 Cochran Q = 3,11 (df = 1) P = 0,078					
GRADE	Średnia <sup>H</sup>					
<b><math>\geq 50\%</math> poprawa</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	110 (32,0)	1,65 (0,9; 3,03)	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	342	59 (17,3)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	315	85 (27,0)			
	OXY <sub>CR</sub>	326	76 (23,3)			
Wynik metaanalizy	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 1,65 (95% CI = 0,9 to 3,03) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 2,66 (df = 1) P = 0,103					
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 5,71 (df = 1) P = 0,0169 Cochran Q = 5,69 (df = 1) P = 0,0171					
GRADE	Średnia <sup>H</sup>					

H – stwierdzona heterogeniczność;

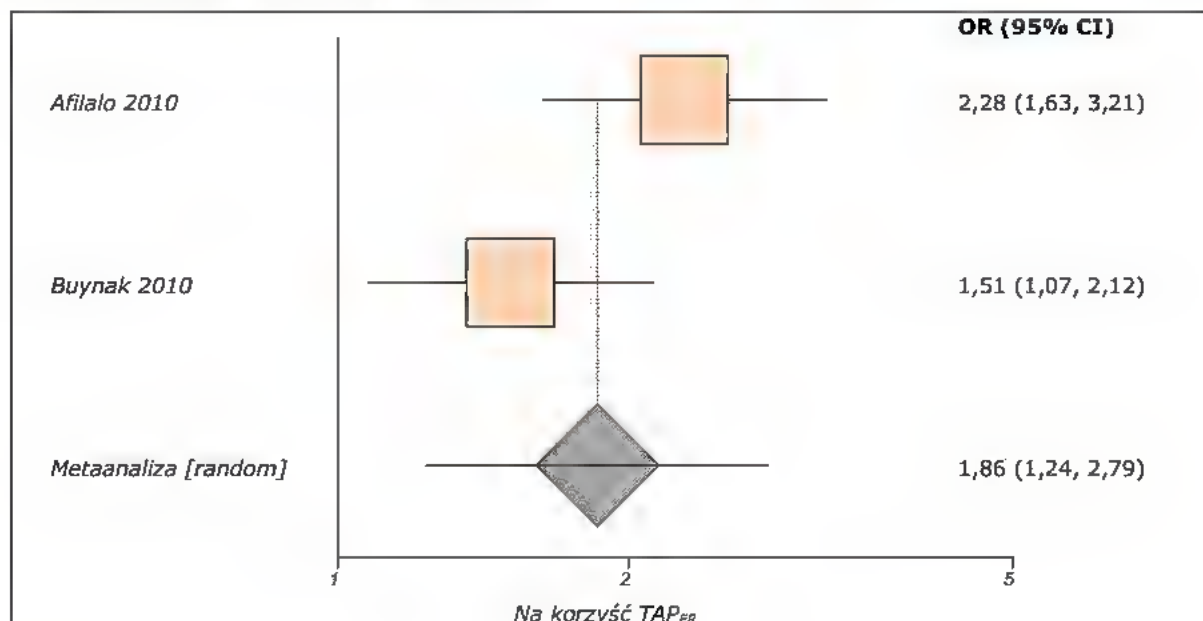
\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Dane powyżej wskazują, że po 15 tygodniach leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu u około 40% pacjentów uzyskano co najmniej 30% ulgę w bólu, natomiast u około 30% pacjentów uzyskano znaczącą ulgę w bólu ( $\geq 50\%$  poprawa). W grupie pacjentów otrzymujących leczenie alternatywne tj. oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu, otrzymano niższe wartości ww. odpowiedzi na leczenie (niższe o około 10%). Należy podkreślić, że pacjenci, którzy przegrali leczenie przed 12 tygodniem byli rozpatrywani jako *non-responders*, czyli pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie.

Poniżej przedstawiono metaanalizy wyników badań Afilalo 2010 i Buynak 2010 dla wspólnych punktów końcowych ( $\geq 30\%$  lub  $\geq 50\%$  poprawa w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tyg.). Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizy wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

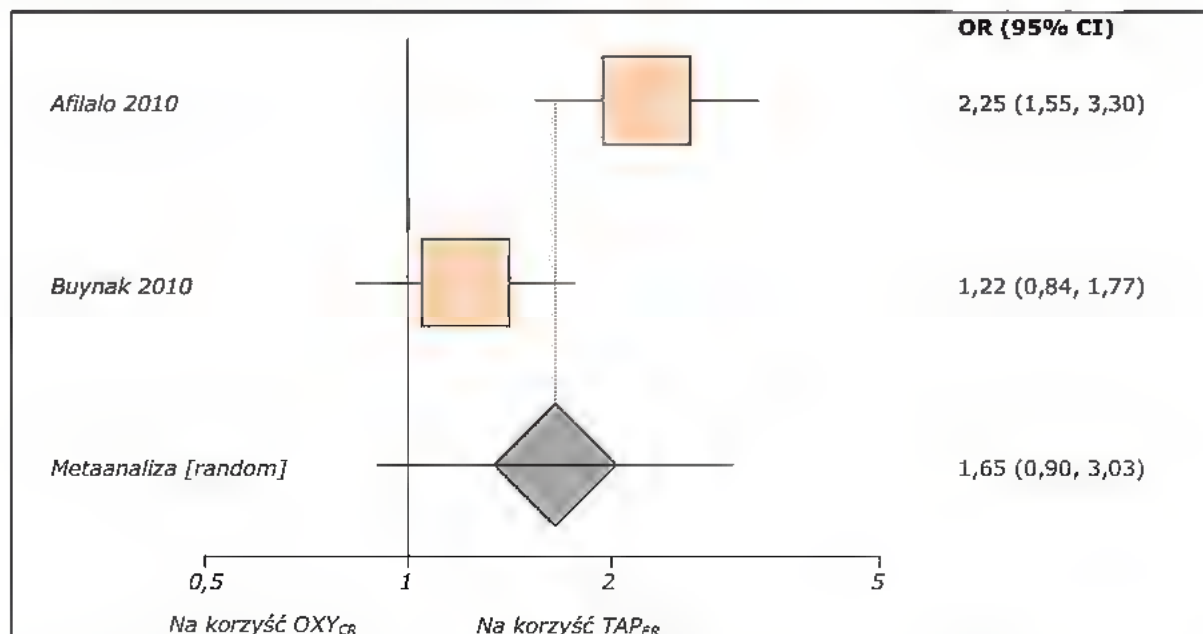
**Wykres 58.**

**Metaanaliza ilorazu szans uzyskania  $\geq 30\%$  poprawy w zakresie redukcji natężenia bólu po 15 tyg.; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



**Wykres 59.**

**Metaanaliza ilorazu szans uzyskania  $\geq 50\%$  poprawy w zakresie redukcji natężenia bólu po 15 tyg.; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Wyniki metaanalizy potwierdzają, że leczenie TAP<sub>ER</sub> związane jest z istotnie większą szansą uzyskania  $\geq 30\%$  poprawy w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych, niż leczenie OXY<sub>CR</sub>. Obliczona wartość NNT [8 (95% CI: 5; 20)] wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

Natomiast w przypadku wystąpienia  $\geq 50\%$  poprawy w zakresie redukcji natężenia bólu po 15 tyg. leczenia, obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wynosi 1,65 (95% CI: 0,90; 3,03) i nie wykazuje istotności statystycznej ( $p=0,103$ ).

#### 18.5.1.4. Skala WOMAC

Skala WOMAC (ang. *Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*) służy do oceny bólu, oceny postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych. 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:

- natężenie 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: natężenie bólu 20, sztywność 8, funkcjonowanie fizyczne 68.

Zmiany natężenia bólu w skali WOMAC (ang. *Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*) oceniono tylko w badaniu *Afilalo 2010*, w 15. tygodniu obserwacji (porównywano średnie zmiany względem wartości wyjściowych, przy czym wynik oznacza zmniejszenie lub natężenie bólu oraz analizowanych objawów w zdefiniowanym przedziale czasowym). Należy podkreślić, iż uwzględniona różnica średnich zmian jest wyrażona za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean, LSM*).

**Tabela 183.**  
Różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w skali WOMAC po 15 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*)

Badanie	Analizowane aspekty	I	N	LSM*(SD <sup>^</sup> )±	MD [pkt.] (95% CI), p	GRADE
<i>Afilalo 2010 (II A)</i>	Natężenie bólu	TAP <sub>ER</sub>	149	-1,16 (0,67)	-0,11 (-0,28; 0,06)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	92	-1,05 (0,67)		
	Funkcjonowanie fizyczne	TAP <sub>ER</sub>	148	-1,04 (0,67)	0,0 (-0,17; 0,17)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	92	-1,04 (0,67)		
	Sztywność zajętych stawów	TAP <sub>ER</sub>	149	-1,17 (0,77)	-0,07 (-0,27; 0,13)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	92	-1,10 (0,77)		
	Ogólna ocena wg WOMAC	TAP <sub>ER</sub>	148	-1,12 (0,66)	-0,04 (-0,21; 0,13)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	92	-1,08 (0,65)		

\* LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean, LSM*); <sup>^</sup>Obliczone na podstawie dostępnych danych; #Analiza ITT niezachowana; ±Średnia zmiana po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.



Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że po 15 tyg. leczenia w obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano podobne zmniejszenie liczby punktów wg kwestionariusza WOMAC względem wartości wyjściowych. A zatem, w obu leczonych grupach odnotowano poprawę w zakresie wszystkich analizowanych aspektów skali WOMAC tj. zmniejszenie natężenia bólu, poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego, sztywności zajętych stawów oraz ogólną poprawę wg WOMAC.

Obliczone dla omawianego punktu końcowego różnice średnich zmian są statystycznie nieistotne (szeroki przedział ufności obejmował wartość 0), wskazując na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>).

#### **18.5.1.5. Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC)**

W obu próbach klinicznych (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) analizowano ogólną ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (ang. *Patients' Global Impression of Change* = skala *Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta*). Kwestionariusz PGIC jest narzędziem określającym przez pacjenta zmiany w zakresie ogólnej oceny korzyści z zastosowanego leczenia.

Stopień ogólnej kondycji pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. *very much improved*); 2 – znaczna poprawa (ang. *much improved*); 3 – minimalna poprawa (ang. *minimally improved*); 4- brak zmian (ang. *not change*); 5 – minimalne pogorszenie (ang. *minimally worse*); 6 – znaczne pogorszenie (ang. *much worse*); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. *very much worse*).

Subiektywna ocena pacjenta w zakresie korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC została przedstawiona, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali: 1) bardzo dużą lub znaczną poprawę (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*); 2) poszczególne wartości 7-punktowej skali PGIC (*Afilalo 2010*). Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (15 tyg.).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 184.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy/pogorszenia/braku zmian według skali PGIC po 15. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Bardzo duża lub znaczna poprawa (ang. very much improved lub much improved)</b>							
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	258	151 <sup>^</sup> (58,5 <sup>^</sup> )	1,15 (0,61; 2,17)	-	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	200	94 <sup>^</sup> (47,0 <sup>^</sup> )				
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	236	131 (55,5)				
	OXY <sub>CR</sub>	210	126 (60,0)				
Wynik metaanalizy	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 1,15 (95% CI = 0,61 to 2,17) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,19 (df = 1) P = 0,664						
Heterogeniczność statystyczna	Breslow-Day = 5,78 (df = 1) P = 0,0162 Cochran Q = 5,76 (df = 1) P = 0,0164						
GRADE	Średnia <sup>H</sup>						
<b>Bardzo duża poprawa (ang. very much improved)</b>							
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	258	52 (20,2)	1,62 (0,95; 2,8)	-	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	200	27 (13,5)				
<b>Znaczna poprawa (ang. much improved)</b>							
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	258	99 (38,4)	1,24 (0,83; 1,85)	-	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	200	67 (33,5)				
<b>Minimalna poprawa (ang. minimally improved)</b>							
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	258	54 (20,9)	0,73 (0,46; 1,16)	-	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	200	53 (26,5)				
<b>Brak zmian (ang. not change)</b>							
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	258	33 (12,8)	1,4 (0,74; 2,69)	-	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	200	19 (9,5)				
<b>Minimalne pogorszenie (ang. minimally worse)</b>							
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	258	8 (3,1)	0,29 (0,11; 0,7)	0,31 (0,14; 0,67)	NNT: 15 (9; 40)	średnia# <sup>2</sup>
	OXY <sub>CR</sub>	200	20 (10,0)				
<b>Znaczne pogorszenie (ang. much worse)</b>							
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	258	10 (3,9)	0,58 (0,22; 1,47)	-	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	200	13 (6,5)				
<b>Bardzo duże pogorszenie (ang. very much worse)</b>							
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	258	2 (0,8)	1,52 (0,15; 15,01)	-	-	średnia#
	OXY <sub>CR</sub>	200	1 (0,5)				

H – stwierdzona heterogeniczność; <sup>^</sup>Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR

Jedynie w badaniu Afilalo 2010 poddano ocenie poszczególne wartości skali PGIC. Po ukończeniu leczenia pacjenci leczeni TAP<sub>ER</sub> częściej deklarowali zadowolenie z leczenia (minimalne/bardzo

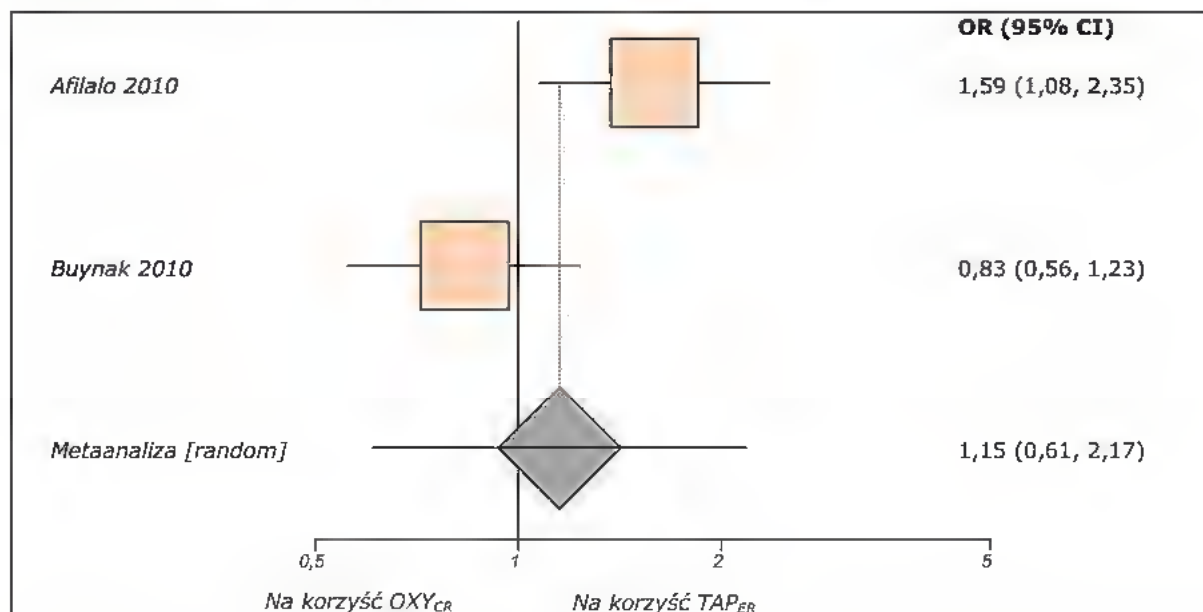
duże/znaczące) lub brak zmian w jego zakresie, a także rzadziej deklarowali jego pogorszenie (minimalne/bardzo duże/znaczące), niż pacjenci leczeni OXY<sub>CR</sub>. Istotność statystyczną osiągnęła przewaga TAP<sub>ER</sub> pod względem minimalnego pogorszenia z leczenia (pozostałe różnice – brak istotności statystycznej). A zatem, szansa wystąpienia minimalnego pogorszenia wg PGIC jest mniejsza w grupie TAP<sub>ER</sub> [0,29 (95% CI: 0,11; 0,7)] i stanowi 29% analogicznej szansy w grupie OXY<sub>CR</sub>. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Odsetki pacjentów (Afilalo 2010, Buynak 2010), które po 15-tyg. okresie leczenia tapentadolem lub oksykodonem (oba leki o przedłużonym uwalnianiu) uzyskały bardzo dużą lub znaczną poprawę w ocenie ogólnych korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC są wysokie i wynoszą w obu grupach prawie 50%.

Poniżej przedstawiono metaanalizy wyników badań Afilalo 2010 i Buynak 2010 dla wspólnego punktu końcowego (bardzo duża lub znaczna poprawa w skali PGIC). Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizę wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

**Wykres 60.**

**Metaanaliza ilorazu szans uzyskania bardzo dużej lub znacznej poprawy w skali PGIC po 15 tyg.; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy, obliczony ilorazy szans wystąpienia bardzo dużej lub znacznej poprawy w skali PGIC wynosi 1,15 (95% CI: 0,61; 2,17) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,664). A zatem, pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie w zakresie znacznej poprawy oraz bardzo dużej lub znacznej poprawy z zastosowanego leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC po 15 tygodniach zastosowanego leczenia TAP<sub>ER</sub> lub OXY<sub>CR</sub>.

**18.5.1.6. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D**

W obu próbach klinicznych (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) jakość życia pacjentów oceniono m.in. na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą aktywność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie (im wyższy wynik w skali tym lepiej).

Na podstawie danych dostępnych w doniesieniach *Afilalo 2010* i *Buynak 2010* obliczono różnice wielkości zmian jakości życia w okresie obserwacji względem wartości wyjściowych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 185.**  
**Różnice średnich zmian wartości w zakresie oceny jakości życia według EQ-5D po 15 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*)**

Okres obserwacji	Badanie	I	N	Średnia zmiana* (SD)	MD [pkt.] (95% CI), p	GRADE
15 tyg.	<i>Afilalo 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	0,2 (0,37 <sup>^</sup> )	0,1 (0,04; 0,16)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	342	0,1 (0,37 <sup>^</sup> )		
	<i>Buynak 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	315	0,2 (0,3) <sup>†</sup>	0,0 (-0,05; 0,05)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	325	0,2 (0,33) <sup>†</sup>		
<b>Wynik metaanalizy</b>		Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled wmd+ = 0,05 (95% CI = -0,05 to 0,15) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,98 P = 0,3259				
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cohran Q = 7,05 (df = 1) P = 0,0079 Moment-based estimate of between studies variance = 4,29E-03				
<b>GRADE</b>		Średnia <sup>h</sup>				

\*Średnia zmiana po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych;

H – stwierdzona heterogeniczność

<sup>^</sup>Obliczone na podstawie dostępnych danych;

P – populacja, I – interwencja

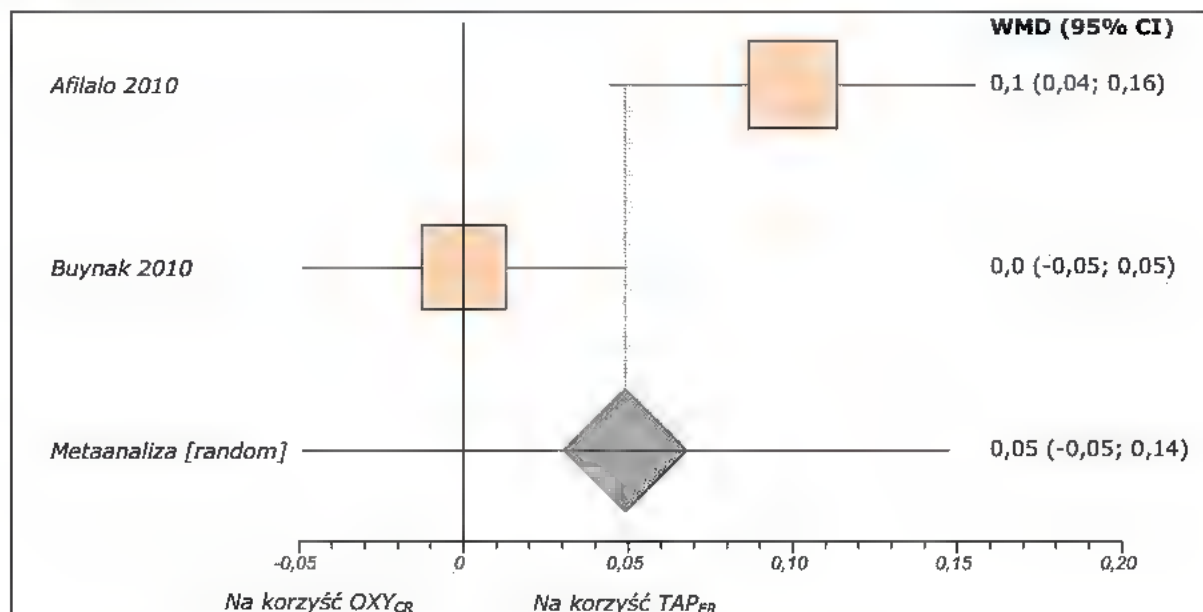
<sup>†</sup> Dane zaczerpnięte z rekordu *Clinical Trials* [6].

Wszystkie różnice zmian wyników w skali oceny jakości życia EQ-5D były korzystne dla TAP<sub>ER</sub> względem OXY<sub>CR</sub>, ale tylko jedna różnica spełniła kryterium istotności statystycznej (w obserwacji badania *Afilalo 2010*).

Poniżej przedstawiono metaanalizy wyników badań *Afilalo 2010* i *Buynak 2010* dla wspólnego punktu końcowego (średnia zmiana EQ-5D w 15. tyg. względem wartości wyjściowej). Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizy wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

Wykres 61.

Metaanaliza średniej zmiany oceny jakości życia (EQ-5D) po 15 tygodniach leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)



W wyniku przeprowadzonej agregacji danych, różnica średnich zmian wyników w skali oceny jakości życia EQ-5D była korzystna dla TAP<sub>ER</sub> oraz OXY<sub>CR</sub>, ale nie spełniła kryterium istotności statystycznej (szeroki przedział ufności obejmował wartość 0). Otrzymana różnica wynosi 0,05 (95% CI: -0,05; 0,14), p=0,3259.

Dodatkowo, w badaniu Afilalo 2010, oceniono proporcje pacjentów, którzy pod koniec badania (po 15 tyg. leczenia) nie odczuwali problemów (ang. „no problem at study end”) w zakresie poszczególnych komponentów skali jakości życia EQ-5D. Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego.

Tabela 186.

Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy według skali EQ-5D w poszczególnych jej podskalach po 15. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010)

Badanie	Podskale EQ-5D	I	N	n <sup>^</sup> (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	
Afilalo 2010 (II A)	Zdolność poruszania się	TAP <sub>ER</sub>	344	86 (25,0)	1,67 (1,13; 2,47)	1,5 (1,11; 2,02)	12 (7; 45)	
		OXY <sub>CR</sub>	342	57 (16,7)				
	Samoopieka	TAP <sub>ER</sub>	344	279 (81,1)	1,07 (0,72; 1,58)	-	-	
		OXY <sub>CR</sub>	342	274 (80,1)				
	Zwykła aktywność	TAP <sub>ER</sub>	344	116 (33,7)	1,36 (0,97; 1,91)	-	-	
		OXY <sub>CR</sub>	342	93 (27,2)				
	Ból i dyskomfort	TAP <sub>ER</sub>	344	31 (9,0)	2,02 (1,05; 4,03)	1,93 (1,08; 3,43)	24 (13; 176)	
		OXY <sub>CR</sub>	342	16 (4,7)				
	Niepokój/przygnębienie	TAP <sub>ER</sub>	344	244 (70,9)	0,9 (0,64; 1,27)	-	-	
		OXY <sub>CR</sub>	342	238 (69,6)				
	GRADE		średnia#					

#Analiza ITT niezachowana; ^Obliczone na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Afilalo 2010* szansa uzyskania poprawy jakości życia w skali EQ-5D po 15 tyg. leczenia była istotnie większa w grupie TAP<sub>ER</sub>, w porównaniu z grupą OXY<sub>CR</sub> w zakresie dwóch komponentów tj. zdolności poruszania się oraz bólu i dyskomfortu. Oszacowane wartości NNT wskazują na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

W przypadku pozostałych ilorazów szans nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) i wynoszą:

- Dla komponenty „samoopieka”: 1,07 (95% CI: 0,72; 1,58);
- Dla komponenty „zwykła aktywność”: 1,36 (95% CI: 0,97; 1,91);
- Dla komponenty „niepokój/ przygnębienie”: 0,9 (95% CI: 0,64; 1,27).

#### **18.5.1.7. Jakość życia mierzona przy użyciu kwestionariusza SF-36**

Autorzy obu prób klinicznych dokonali oceny jakości życia pacjentów za pomocą wskaźnika SF-36 (ang. *36-Item Short Form Health Survey*).

Kwestionariusz SF-36 składa się z 8 kategorii, określających 8 wymiarów jakości życia i zdrowia. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.:

- funkcjonowanie fizyczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego,
- dolegliwości bólowe,
- ogólne poczucie zdrowia,
- witalność,
- funkcjonowanie społeczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
- poczucie zdrowia psychicznego.

Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 1–100. Wyższa wartość punktowa wskazuje na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania. Wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną i psychiczną.

Z uwagi na fakt, iż w obu badaniach wyniki zarówno dla grupy tapentadolu CR, jak również oksykodonu ER przedstawiono względem grupy placebo (grupa niebędąca przedmiotem niniejszej analizy), niemożliwym było przeprowadzenie własnych, pełnych obliczeń statystycznych. Jedynie w badaniu *Afilalo 2010*, przedstawiono średnie zmiany względem wartości wyjściowych dla poszczególnych podskal, jednak bez miary rozrzutu (tj. SD, SE), a tym samym w dalszym ciągu niemożliwe jest przeprowadzenie jakichkolwiek obliczeń statystycznych. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 187.

Średnie zmiany względem wartości wyjściowych dla poszczególnych podskal jakości życia kwestionariusza jakości życia SF-36; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010)

Badanie	Składowe skali SF-36	Interwencja	N	Średnia zmiana* (SD)	MD (95% CI), p	GRADE
Afilalo 2010 (II A)	Funkcjonowanie fizyczne	TAP <sub>ER</sub>	344	10,7 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	7,3 (b.d)		
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	TAP <sub>ER</sub>	344	18,0 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	6,8 (b.d)		
	Dolegliwości bólowe	TAP <sub>ER</sub>	344	18,6 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	11,6 (b.d)		
	Ogólne poczucie zdrowia	TAP <sub>ER</sub>	344	2,4 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	0,9 (b.d)		
	Witalność	TAP <sub>ER</sub>	344	8,6 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	1,3 (b.d)		
	Funkcjonowanie społeczne	TAP <sub>ER</sub>	344	9,7 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	2,7 (b.d)		
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	TAP <sub>ER</sub>	344	4,8 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	0,1 (b.d)		
	Poczucie zdrowia psychicznego	TAP <sub>ER</sub>	344	2,3 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	-0,1 (b.d)		
	Skala psychiczna	TAP <sub>ER</sub>	344	0,9 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	-1,0 (b.d)		
	Skala fizyczna	TAP <sub>ER</sub>	344	6,2 (b.d)	b.d, b.d	niska <sup>1</sup>
		OXY <sub>CR</sub>	342	3,7 (b.d)		

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

\*Średnia zmiana po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.

Na podstawie powyższych danych możemy jedynie stwierdzić, że w grupie ocenianej interwencji uzyskano wyższą wartość punktową skali SF-36 w poszczególnych jej komponentach, wskazując tym samym na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania tej grupy pacjentów, niż grupy kontrolnej. Brak różnic, uniemożliwia wypowiedzenie się w kwestii istotności statystycznej.

#### 18.5.1.8. Jakość snu

W obu badaniach włączonych do porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> oceniono jakość snu za pomocą kwestionariusza SQ (ang. *Sleep Questionnaire*), określającego liczbę godzin snu w ciągu nocy w każdym tygodniu badania.

Wyniki oceny skuteczności omawianego punktu końcowego (Afilalo 2010, Buynak 2010), zostały

wyrażone jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych po 15 tyg. leczenia. Dane dotyczące omawianego punktu końcowego zaczerpnięto z rekordu *ClinicalTrials.gov* [4, 6]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

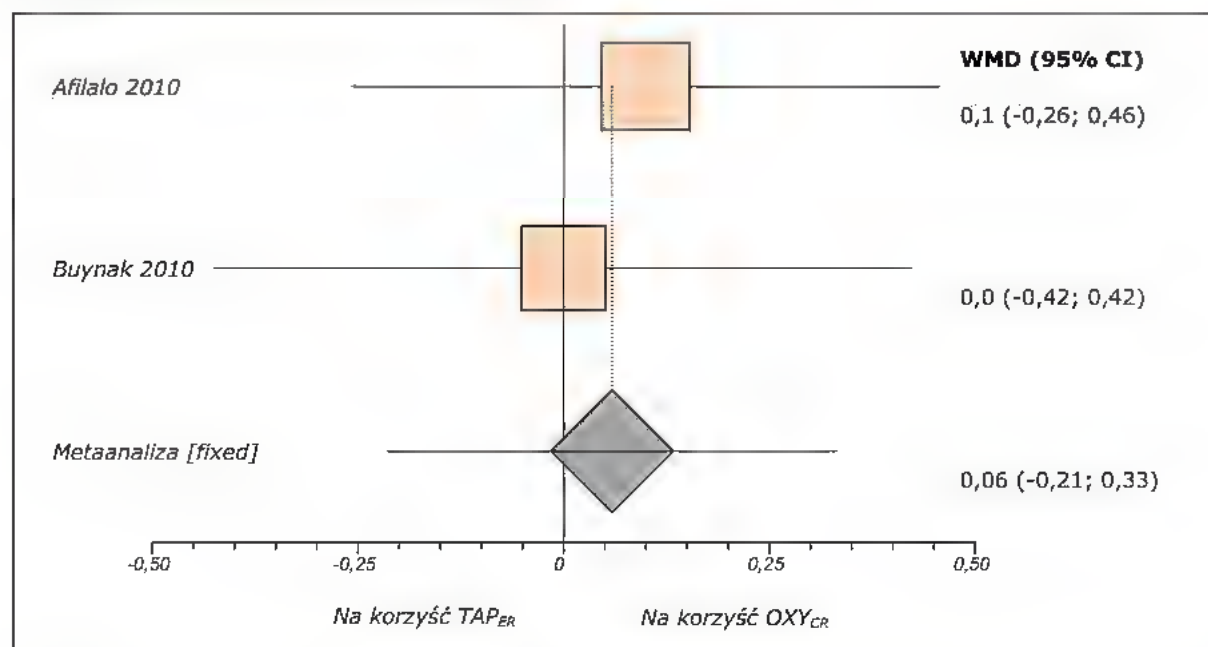
**Tabela 188.**  
Różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w zakresie oceny jakości snu za pomocą kwestionariusza SQ, po 15 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Okres obserwacji	Badanie	I	N	Średnia zmiana* (SD)	MD (95% CI)	GRADE
15 tyg.	Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	339	0,2 (2,8) <sup>†</sup>	0,1 (-0,26; 0,46)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	337	0,1 (1,81) <sup>†</sup>		
	Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	311	-0,2 (3,08) <sup>±</sup>	0,0 (-0,42; 0,42)	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	324	-0,2 (2,32) <sup>±</sup>		
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mulrow-Oxman) Pooled effect size wmd+ = 0,06 (95% CI = -0,21 to 0,33) Z (test wmd+ differs from 0) = 0,42 P = 0,6719				
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cohran Q = 0,13 (df = 1) P = 0,7236 Moment-based estimate of between studies variance = 0				
<b>GRADE</b>		Średnia				

P – populacja, I – interwencja; \*Średnia zmiana po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; <sup>†</sup> Dane zaczerpnięte z rekordu *Clinical Trials* [4]; <sup>±</sup> Dane zaczerpnięte z rekordu *Clinical Trials* [6]

Wynik metaanalizy dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 62.**  
Metaanaliza średnich zmian w zakresie oceny jakości snu po 15 tygodniach leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)



Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w zakresie oceny jakości snu SQ po 15 tyg. leczenia wynosi 0,06 (95% CI: -0,21; 0,33) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,6719) pomiędzy porównywanymi grupami. Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.



### 18.5.2. Bezpieczeństwo

W obu włączonych badaniach klinicznych (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony;
- Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu AEs oraz braku skuteczności leczenia);
- Przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs (ogółem oraz TEAEs sklasyfikowanych według MedDRA m.in.: żołądkowo-jelitowych, układu nerwowego, skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń ogólnych);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (pogrupowane według klasyfikacji MedDRA);
- Ocena ciężkości zaparcí według PAC-SYM (ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*);
- Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów COWS (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*);
- Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów SOWS (ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*) – tylko w badaniu *Afilalo 2010*;
- Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG (tylko *Buynak 2010*).

Analiza bezpieczeństwa w obu analizowanych próbach klinicznych została przeprowadzona na populacji *safety set*, czyli populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

W obu badaniach poddano ocenie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ocenianego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) oraz  $\leq 3$  dni do przerwania badania. A zatem są to zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych. Poddane ocenie zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA). Okres obserwacji w obu próbach klinicznych wyniósł 15 tyg. (3 tyg. okresu miareczkowania + 12 tyg. podtrzymywania dawki) leczenia + 10-14 dni okresu *follow-up* (okres po przyjęciu ostatniej dawki leku).

#### 18.5.2.1. Zgony

Jedynie w badaniu *Afilalo 2010* odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie oksykodonu CR, który w opinii badacza został uznany za zgon niezwiązany z zastosowanym leczeniem OXY<sub>CR</sub>. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 189.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	0 (0,0)	0,13 (0,03; 6,78)^	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	1 (0,3)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	0 (0,0)	-	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	0 (0,0)			

# Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Obliczone metodą Peto.

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 0,13 (95% CI: 0,03; 6,78). Otrzymany wynik nie jest znamieny statystycznie.

### 18.5.2.2. Przerwania udziału w badaniu

We włączonych próbach klinicznych (Afilalo 2010, Buynak 2010) analizowano częstość przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych AEs oraz braku skuteczności leczenia). Niniejszy punkt końcowy analizowano z uwzględnieniem 15-tygodniowego okresu obserwacji dla populacji *safety set*.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 190.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	I	N	n (%*)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Przerwanie udziału w badaniu ogółem</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	163 (42,7)	0,48 (0,28; 0,81)	NNT: 6 (4; 17)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	224 (64,6)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	152 (47,8)	-	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	195 (59,5)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 0,48 (95% CI = 0,28 to 0,81) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 7,41 (df = 1) P = 0,0065					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 5,84 (df = 1) P = 0,0157 Cochran Q = 5,83 (df = 1) P = 0,0158					
<b>GRADE</b>	Średnia <sup>h</sup>					
<b>Przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs)</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	61 (17,73)	0,35 (0,27; 0,45)	NNT: 5 (4; 7)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	140 (40,94)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	51 (16,04)	-	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	107 (32,62)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,35 (95% CI = 0,27 to 0,45) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 66,69 P < 0,0001					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,82 (df = 1) P = 0,3659 Cochran Q = 0,82 (df = 1) P = 0,366					
<b>GRADE</b>	Wysoka <sup>2±</sup>					
<b>Przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	15 (4,36)	1,11 (0,6; 2,06)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	7 (2,05)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	13 (4,09)	-	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	7 (2,13)			

<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,11 (95% CI = 0,6 to 2,06) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,03 P = 0,8586
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,03 (df = 1) P = 0,8668 Cochran Q = 0,03 (df = 1) P = 0,8668
<b>GRADE</b>	Wysoka

H – stwierdzona heterogeniczność; # Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędnym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

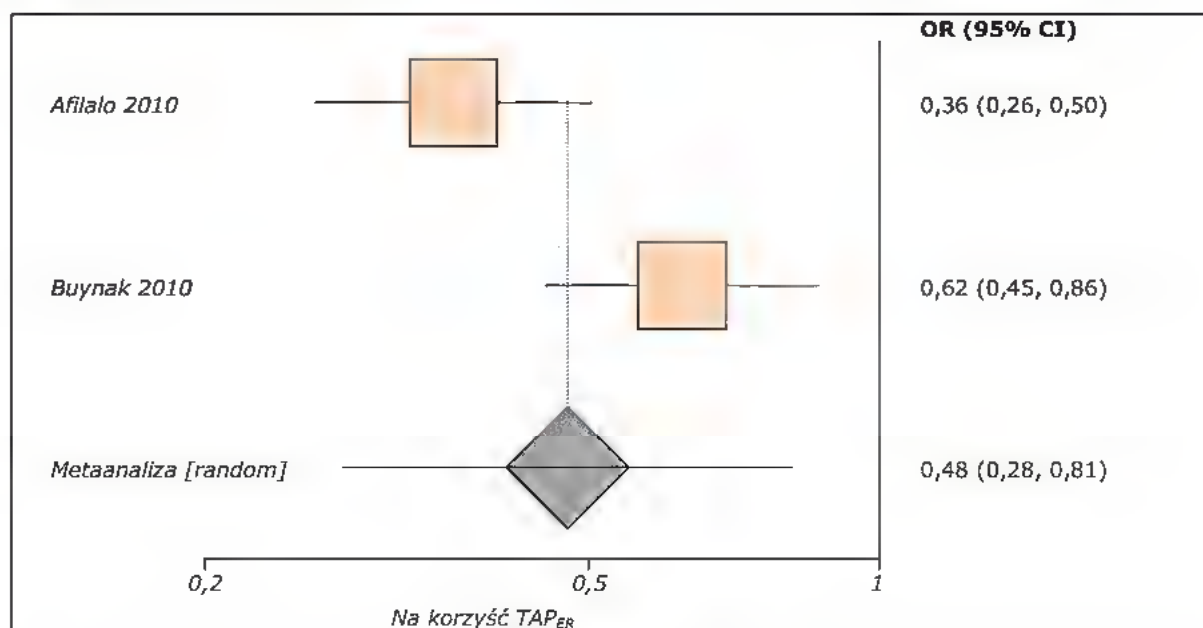
<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 0,46 (95% CI = 0,38; 0,56)

W obu włączonych badaniach, częstość wystąpienia przerwania udziału w badaniu ogółem oraz z powodu AEs była istotnie większa w grupie pacjentów przyjmujących oksykodon o przedłużonym uwalnianiu, niż w grupie pacjentów przyjmujących tapentadol o przedłużonym uwalnianiu.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu ogółem (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) dla 15-tyg. okresu obserwacji.

**Wykres 63.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

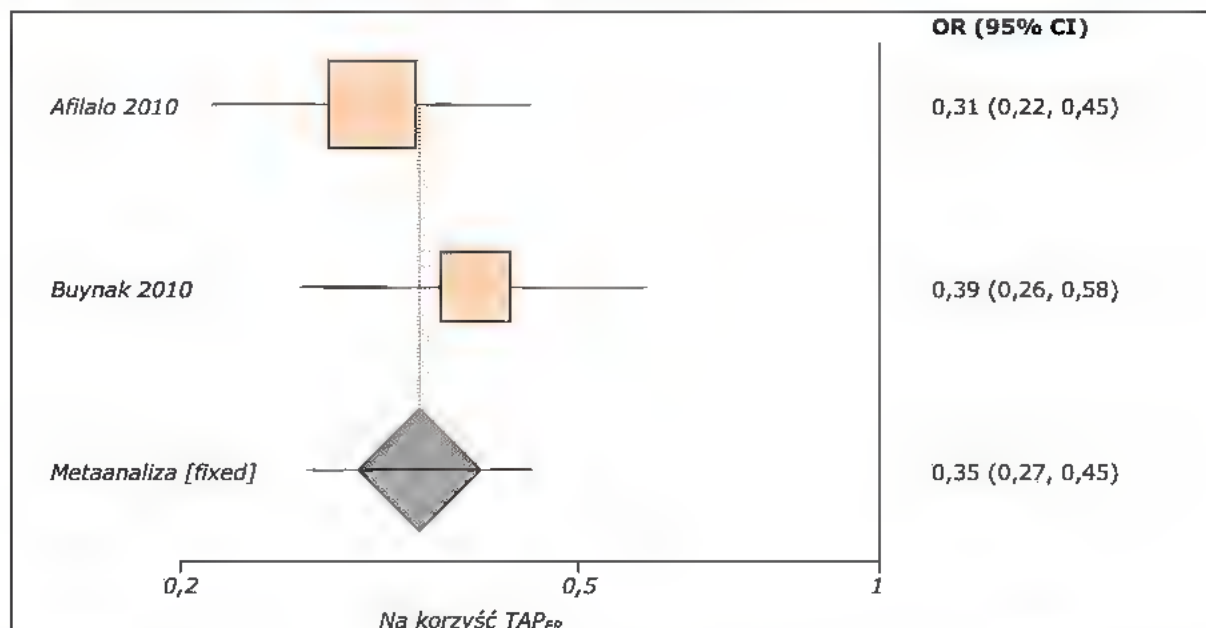


Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans przerwania udziału w badaniu ogółem wynosi 0,48 (95% CI: 0,28; 0,81), co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP<sub>ER</sub> stanowi 48% tej szansy w grupie OXY<sub>CR</sub>. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (p=0,0065). Oszacowana wartość NNT [6 (95% CI: 4; 17)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Poniżej przedstawiono również metaanalizę wyników badań Afilalo 2010 i Buynak 2010 dla przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) po 15-tyg. okresie leczenia.

**Wykres 64.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



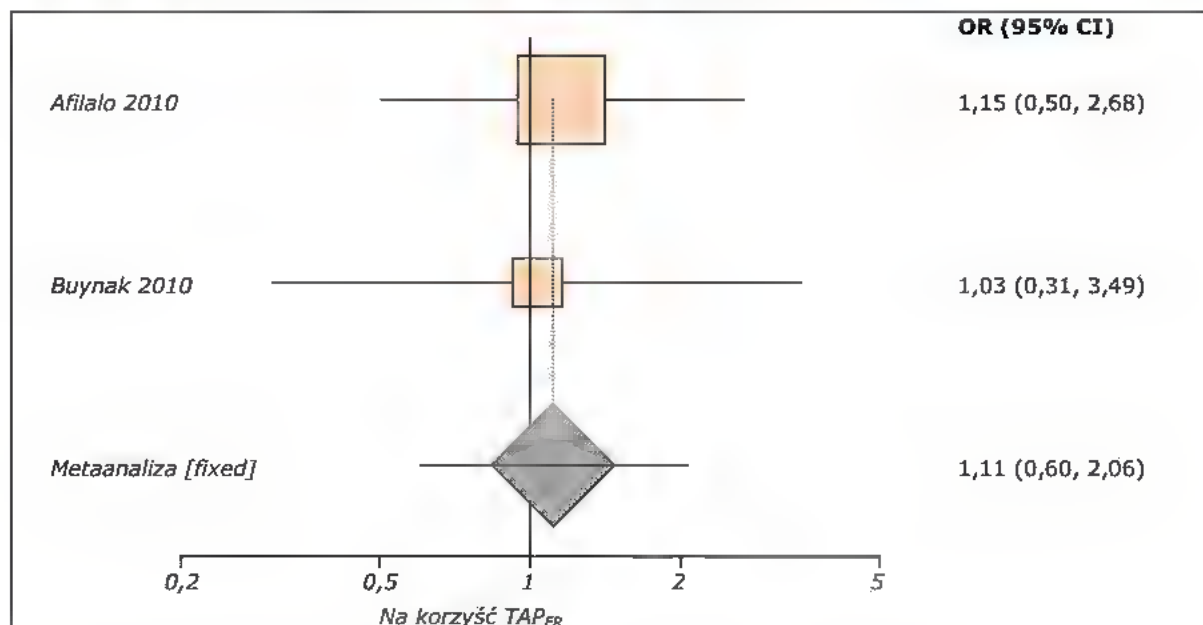
Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) wynosi 0,32 (95% CI: 0,27; 0,45). A zatem, szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie TAP<sub>ER</sub> stanowi 35% analogicznej szansy w grupie OXY<sub>CR</sub>. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

Wartość NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza, iż podając 5 pacjentom przez 15 tygodni TAP<sub>ER</sub> zamiast OXY<sub>CR</sub>, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku przerwania badania z powodu AEs. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu braku skuteczności leczenia.

**Wykres 65.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia wynosi 1,11 (95% CI: 0,60; 2,06). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie ( $p = 0,8586$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

**18.5.2.3. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs)**

**18.5.2.4. Przerwanie badania z powodu TEAEs ogółem**

Autorzy obu eksperymentów (Afilalo 2010, Buynak 2010) analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs ogółem. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 191.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu TEAEs; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Przerwania badania z powodu TEAEs ogółem</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	66 (19,2)	0,37 (0,28; 0,47)	NNT: 6 (4; 10)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	146 (42,7)			
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	53 (16,7)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	104 (31,7)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,37 (95% CI = 0,28 to 0,47) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 61,85 P < 0,0001					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 1,35 (df = 1) P = 0,2457 Cochran Q = 1,35 (df = 1) P = 0,2459					
<b>GRADE</b>	Wysoka <sup>2</sup> ±					

# Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa;

TEAEs (ang. *treatment-emergent adverse events*) – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia;

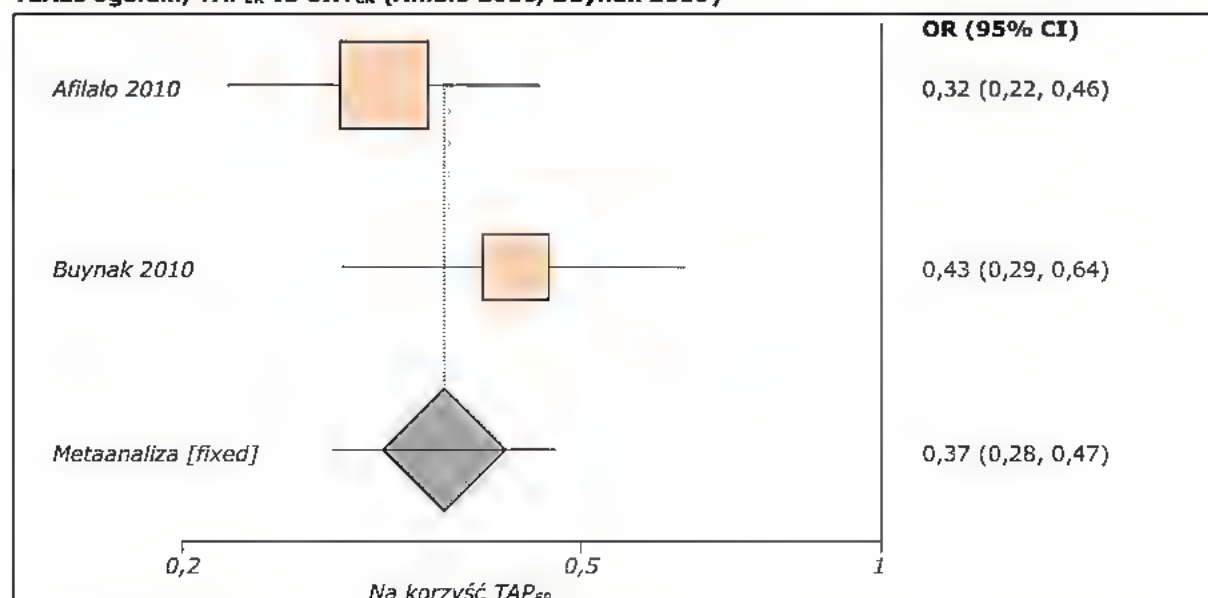
<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 0,48 (0,4; 0,58).

W obu włączonych badaniach (Afilalo 2010, Buynak 2010), częstość wystąpienia przerwania badania z powodu TEAEs ogółem była istotnie większa w grupie pacjentów otrzymujących oksykodon (31,7%-42,7%), niż w grupie pacjentów otrzymujących tapentadol (16,7%-19,2%).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu TEAEs ogółem.

Wykres 66.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu TEAEs ogółem wynosi 0,37 (95% CI: 0,28; 0,47), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 37% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> (p<0,0001). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [6 (95% CI: 4; 10)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej

różnicy.

### 18.5.2.5. Przerwanie badania z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych

Autorzy obu eksperymentów (Afilalo 2010, Buynak 2010) analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, zaparcia) prowadzące do przerwania z badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 192.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem, nudności, zaparcia, wymioty); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	I	N	n (%)*	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Przerwanie udziału w badaniu z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	25 (7,3)	0,23 (0,16; 0,33)	NNT: 7 (5; 8)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	92 (26,9)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	17 (5,3)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	60 (18,3)			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,23 (95% CI = 0,16 to 0,33) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 70,84 P < 0,0001					
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,2 (df = 1) P = 0,6513 Cochran Q = 0,2 (df = 1) P = 0,6514					
GRADE	Wysoka <sup>2±</sup>					
<b>Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia nudności</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	14 (4,1)	0,2 (0,12; 0,33)	NNT: 10 (8; 15)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	49 (14,3)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	5 (1,6)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	37 (11,3)			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,2 (95% CI = 0,12 to 0,33) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 44,45 P < 0,0001					
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 1,53 (df = 1) P = 0,2167 Cochran Q = 1,51 (df = 1) P = 0,2194					
GRADE	Wysoka <sup>2†</sup>					
<b>Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zaparc</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	6 (1,7)	0,21 (0,1; 0,41)	NNT: 20 (14; 31)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	32 (9,4)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	4 (1,3)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	14 (4,3)			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,21 (95% CI = 0,1 to 0,41) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 22,69 P < 0,0001					
Ocena heterogeniczności	Breslow-Day = 0,49 (df = 1) P = 0,4843 Cochran Q = 0,49 (df = 1) P = 0,4858					
GRADE	Wysoka <sup>2ψ</sup>					
<b>Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia wymiotów</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	4 (1,2)	0,22 (0,12; 0,42)	NNT: 17 (13; 25)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	29 (8,5)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	8 (2,5)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	23 (11,3)			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,22 (95% CI = 0,12 to 0,42) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 24,44 P < 0,0001					
Ocena	Breslow-Day = 2,19 (df = 1) P = 0,1385					

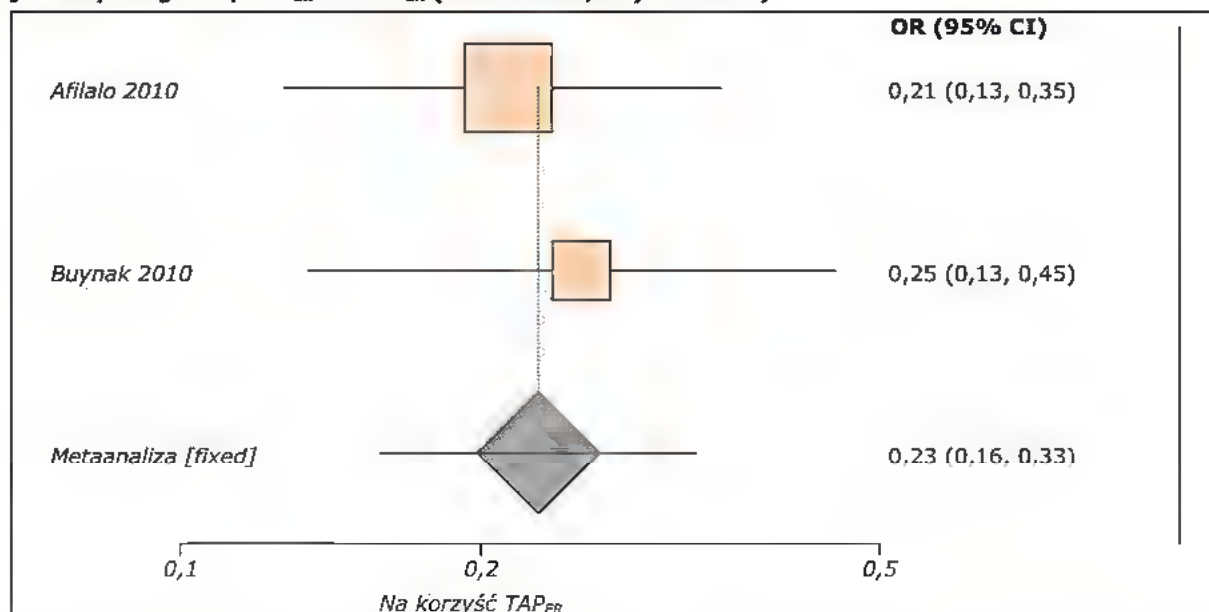
<b>heterogeniczności</b>	Cochran Q = 2,15 (df = 1) P = 0,1424
<b>GRADE</b>	Wysoka <sup>2</sup>

# Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizie bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych;  
<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR;  
 $\pm$ RR (95% CI) = 0,28 (0,2; 0,39); + RR (95% CI) = 0,22 (0,14; 0,36);  $\Psi$  RR (95% CI) = 0,22 (0,11; 0,43);  $\Upsilon$ RR (95% CI) = 0,23 (0,13; 0,43).

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, jak również z powodu nudności, wymiotów, zaparc była istotnie mniejsza w grupie ocenianej interwencji, niż w grupie kontrolnej OXY<sub>CR</sub>.

Poniżej przedstawiono metaanalizy wyników badań *Afilalo 2010* i *Buynak 2010* dla wspólnych punktów końcowych (przerwania badania z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem oraz nudności, wymiotów oraz zaparc) po 15-tygodniowym okresie leczenia.

**Wykres 67.**  
**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



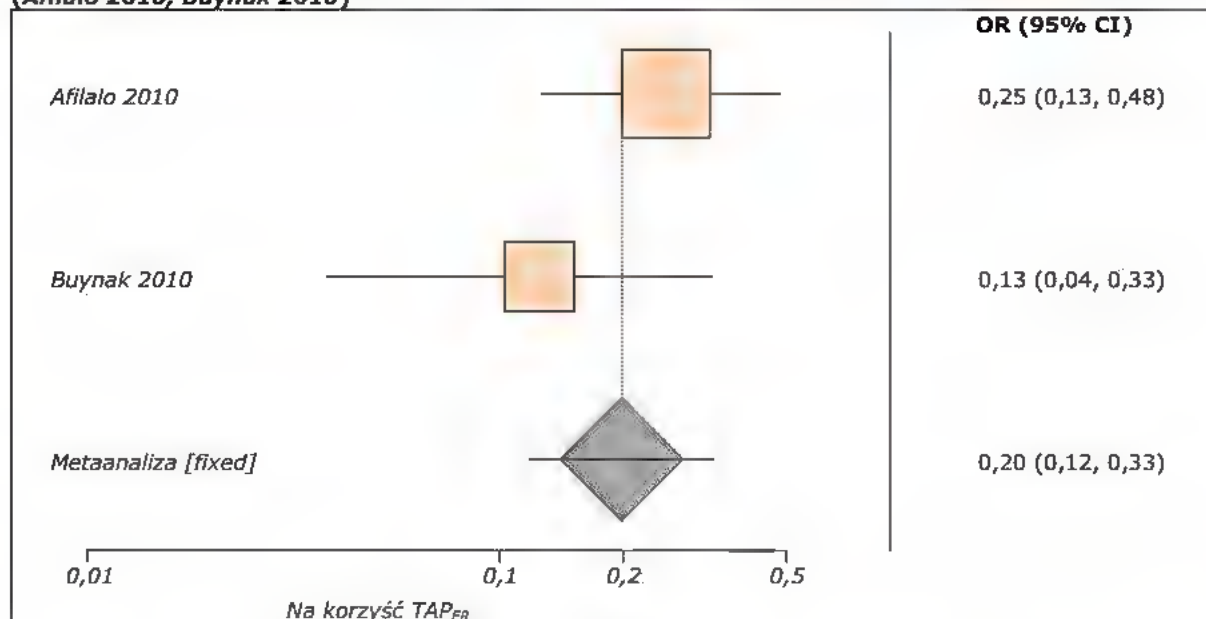
Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem wynosi 0,23 (95% CI: 0,16; 0,33). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 23% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> (p<0,0001). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 8), co oznacza, iż podając 7 pacjentom przez 15 tygodni TAP<sub>ER</sub> zamiast OXY<sub>CR</sub>, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku przerwania badania z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których zanotowano przerwania badania z powodu nudności, dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>.



**Wykres 68.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu nudności; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

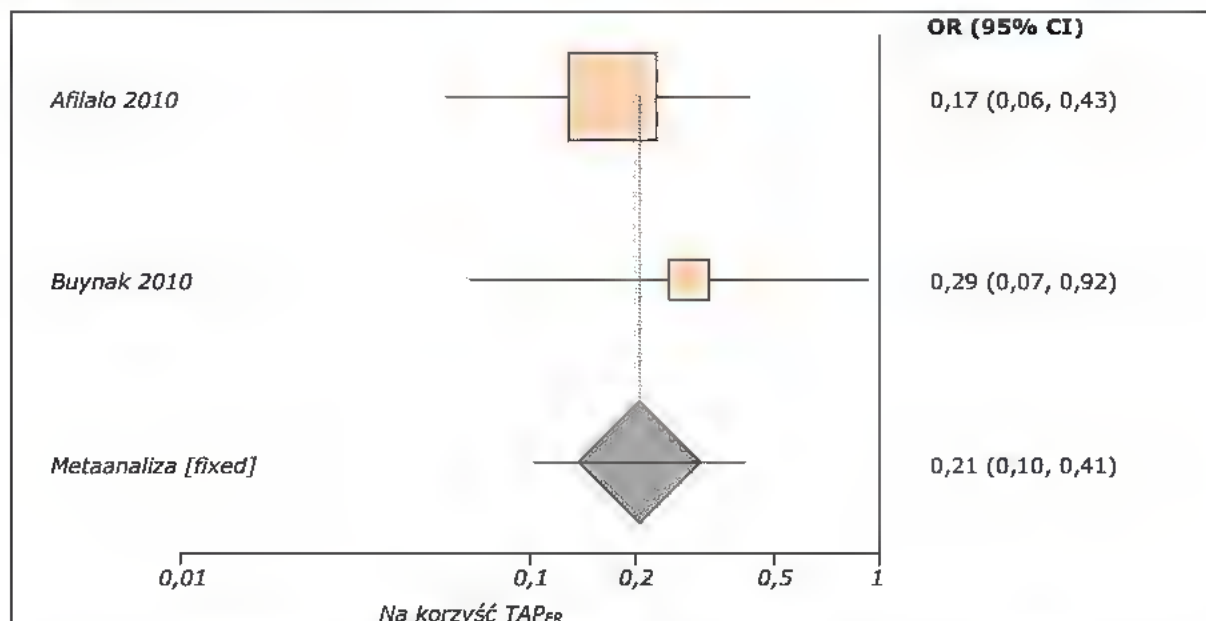


Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu nudności wynosi 0,22 (95% CI: 0,12; 0,33), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 20% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [10 (95% CI: 8; 15)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Na poniższym wykresie zaprezentowano również obliczony iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zapań dla porównania tapentadolu ER z oksykodonem CR. Agregacji wyników dokonano dla 15-tygodniowego okresu obserwacji.

**Wykres 69.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zaparcia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

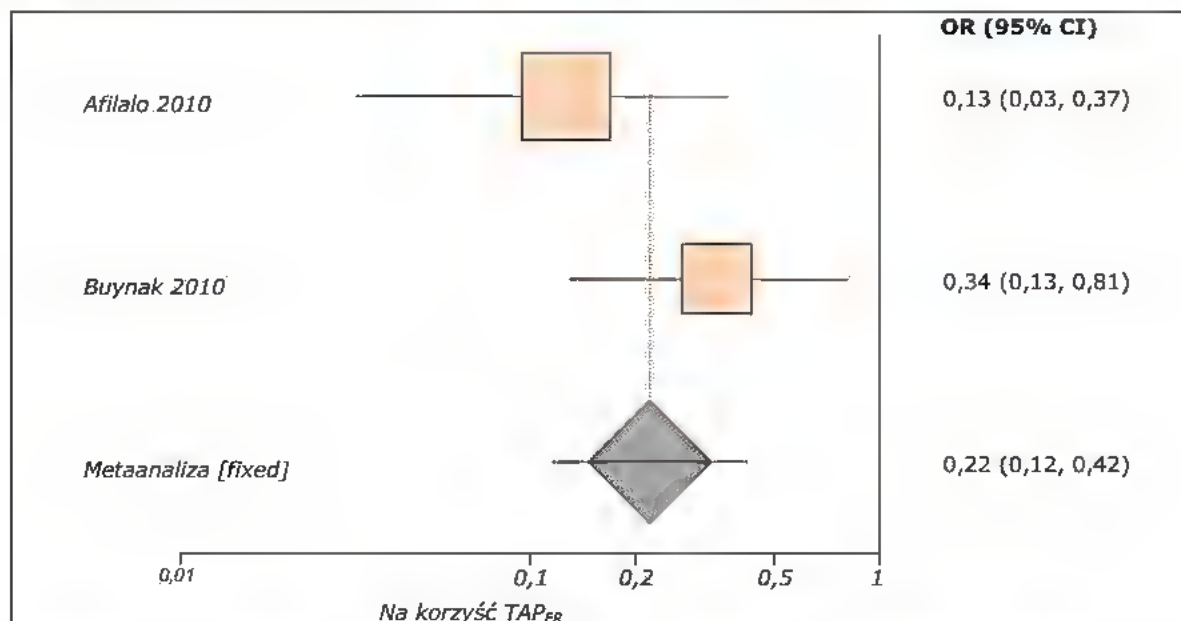


W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaparć wynosi 0,21 (95% CI: 0,10; 0,41) i wykazuje znamienność statystyczną ( $p=0,0001$ ) na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych TAP<sub>ER</sub> stanowi 21% analogicznej szansy w grupie OXY<sub>CR</sub>. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość również wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy tj. przerwanie badania z powodu wymiotów, przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 70.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu wymiotów; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu wymiotów wynosi 0,22 (95% CI: 0,12; 0,42), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 22% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

**18.5.2.6. Przerwanie badania z powodu zaburzeń układu nerwowego**

Autorzy obu eksperymentów (Afilalo 2010, Buynak 2010) analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego (ogółem, senność, zawroty głowy oraz ból głowy) prowadzące do przerwania z badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 193.**

**Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń układu nerwowego (ogółem, senność, zawroty głowy, ból głowy); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

Badanie	I	N	n (%)*	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Przerwania udziału w badaniu z powodu zaburzeń układu nerwowego ogółem</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	23 (6,7)	0,39 (0,27; 0,57)	NNT: 12 (9; 17)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	59 (17,3)			
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	22 (6,9)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	46 (14,0)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,39 (95% CI = 0,27 to 0,57) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 25,41 P < 0,0001					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,56 (df = 1) P = 0,4526 Cochran Q = 0,56 (df = 1) P = 0,4529					
<b>GRADE</b>	Wysoka <sup>2†</sup>					

Przerwania udziału w badaniu z powodu wystąpienia senności						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	3 (0,9)	0,27 (0,07; 1,06)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	22 (6,4)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	9 (2,8)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	18 (5,5)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 0,27 (95% CI = 0,07 to 1,06) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 3,54 (df = 1) P = 0,06				
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Breslow-Day = 3,59 (df = 1) P = 0,058 Cochran Q = 3,46 (df = 1) P = 0,063				
<b>GRADE</b>		Średnia <sup>H</sup>				
Przerwania udziału w badaniu z powodu wystąpienia zawrotów głowy						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	18 (5,2)	0,45 (0,28; 0,74)	NNT: 24 (15; 59)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	32 (9,4)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	7 (2,2)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	21 (6,4)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,45 (95% CI = 0,28 to 0,74) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 9,74 P = 0,0018				
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Breslow-Day = 0,82 (df = 1) P = 0,3651 Cochran Q = 0,82 (df = 1) P = 0,3664				
<b>GRADE</b>		Wysoka <sup>2</sup> ‡				
Przerwania udziału w badaniu z powodu wystąpienia bólu głowy						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	4 (1,2)	0,31 (0,11; 0,85)	NNT: 63 (34; 334)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	7 (2,0)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	1 (0,3)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	9 (2,7)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,31 (95% CI = 0,11 to 0,85) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 4,71 P = 0,0299				
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Breslow-Day = 1,93 (df = 1) P = 0,1647 Cochran Q = 1,82 (df = 1) P = 0,177				
<b>GRADE</b>		Wysoka <sup>2</sup> ±				

H – stwierdzona heterogeniczność

# Wyniki przedstawiono dla populacji safety set, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

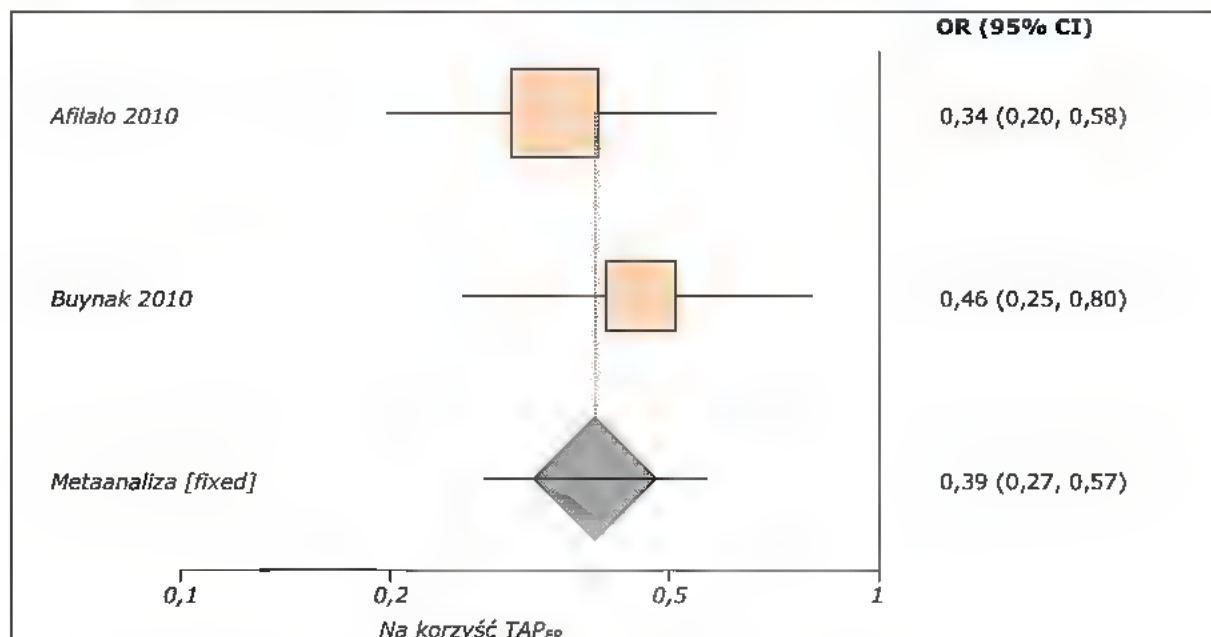
‡RR (95% CI) = 0,43 (0,31; 0,6); § RR (95% CI) = 0,47 (0,3; 0,75); ± RR (95% CI) = 0,32 (0,12; 0,86).

Odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zaburzeń układu nerwowego ogółem, jak również z powodu senności, zawrotów głowy oraz bólu głowy, były niższe w grupie pacjentów leczonych 15-tygodniową terapią tapentadolem ER, niż oksykodonem CR.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zaburzeń układu nerwowego ogółem.

**Wykres 71.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zaburzeń układu nerwowego ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

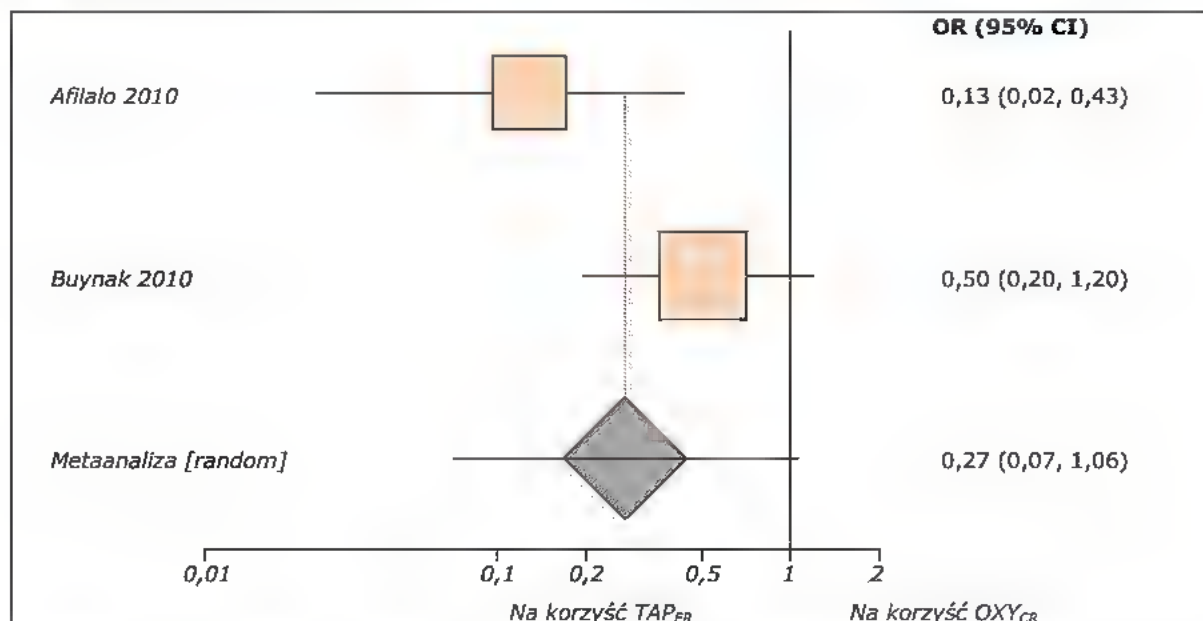


Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń układu nerwowego ogółem wynosi 0,39 (95% CI: 0,27; 0,57). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 39% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr NNT wynosi 12 (95% CI: 9; 17), co oznacza, iż podając 12 pacjentom przez 15 tygodni TAP<sub>ER</sub> zamiast OXY<sub>CR</sub>, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku przerwania badania z powodu zaburzeń układu nerwowego ogółem. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy tj. przerwanie badania z powodu senności, przedstawiono na poniższym wykresie. Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizy wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

**Wykres 72.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu senności; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

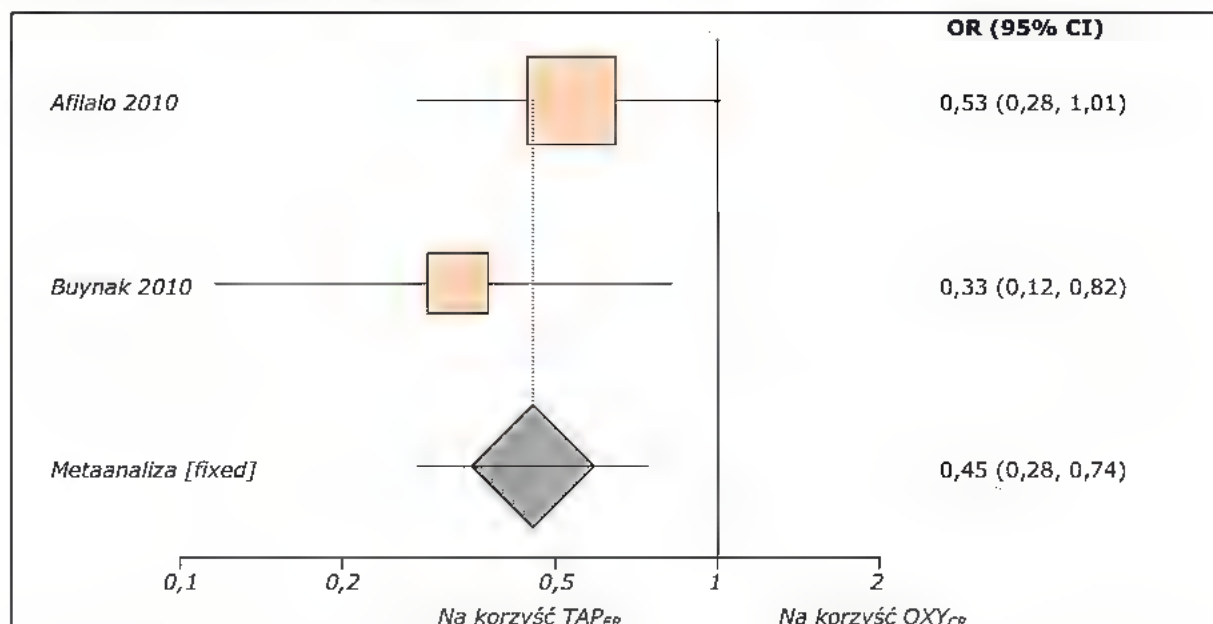


Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu senności wynosi 0,27 (95% CI: 0,07; 1,06) i nie wykazuje znamienność statystycznej ( $p=0,06$ ). Nie stwierdzono przyczyny heterogeniczności statystycznej otrzymanych wyników.

Na poniższym wykresie zaprezentowano również obliczony iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zawrotów głowy dla porównania tapentadolu ER z oksykodonem CR. Agregacji wyników dokonano dla 15-tygodniowego okresu obserwacji.

**Wykres 73.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zawrotów głowy; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



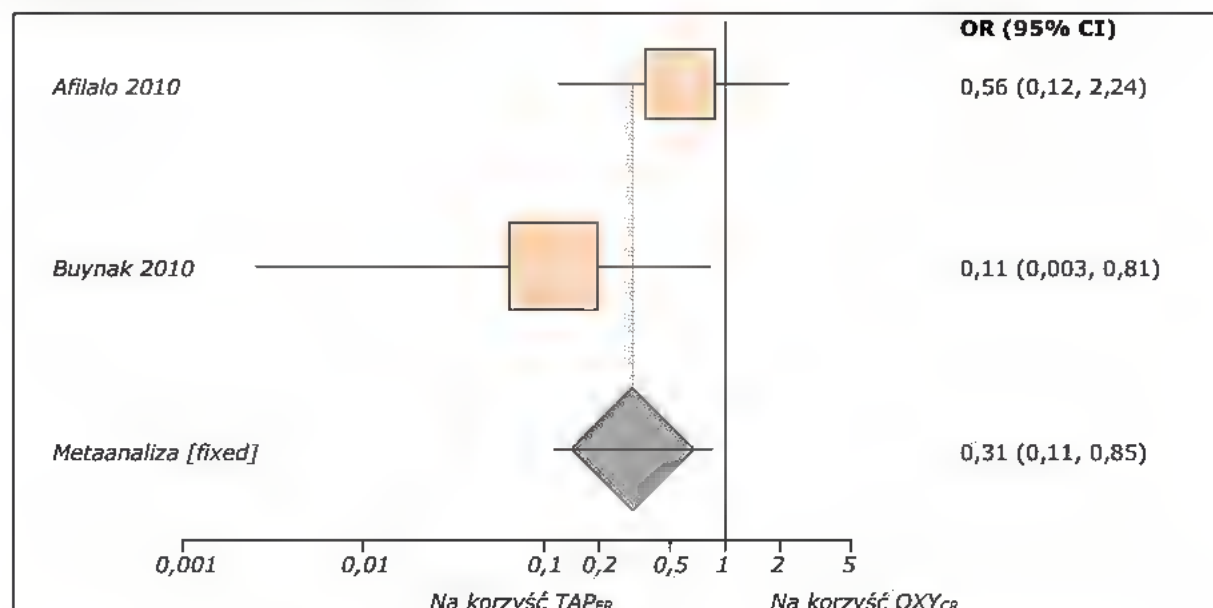
Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zawrotów

głowy wynosi 0,45 (95% CI: 0,28; 0,74), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 45% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> (p=0,0018). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [24 (95% CI: 15; 59)] wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których zanotowano przerwania badania z powodu bólu głowy, dla porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>.

**Wykres 74.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu bólu głowy; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu bólu głowy wynosi 0,31 (95% CI: 0,11; 0,85), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 31% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> (p=0,0299). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr NNT wynosi 63 (95% CI: 34; 334) i wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

**18.5.2.7. Przerwania badania z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej**

Autorzy obu eksperymentów (Afilalo 2010, Buynak 2010) analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej (ogółem, świąd) prowadzące do przerwania badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 194.

Liczy, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej (ogółem, świąd); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Przerwania udziału w badaniu z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej ogółem</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	3 (0,9)	0,14 (0,06; 0,32)	NNT: 20 (15; 34)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	22 (6,4)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	3 (0,9)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	20 (6,1)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,14 (95% CI = 0,06 to 0,32) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 26,01 P < 0,0001					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,02 (df = 1) P = 0,8768 Cochran Q = 0,02 (df = 1) P = 0,8768					
<b>GRADE</b>	Wysoka <sup>2</sup> ‡					
<b>Przerwania udziału w badaniu z powodu wystąpienia świądu</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	0 (0,0)	0,04 (0,006; 0,33) <sup>^</sup>	NNT: 34 (20; 50)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	10 (2,9)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	1 (0,3)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	12 (3,7)			
<b>Wynik metaanalizy<sup>^</sup></b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,04 (95% CI = 6,04E-03 to 0,33) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 17,38 P < 0,0001					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,82 (df = 1) P = 0,364 Cochran Q = 0,35 (df = 1) P = 0,5549					
<b>GRADE</b>	Wysoka <sup>2</sup> †					

# Wyniki przedstawiono dla populacji safety set, będącej pierwszorzędnym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> Obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych;

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR

‡RR (95% CI) = 0,14 (0,06; 0,34); † RR (95% CI) = 0,07 (0,01; 0,35).

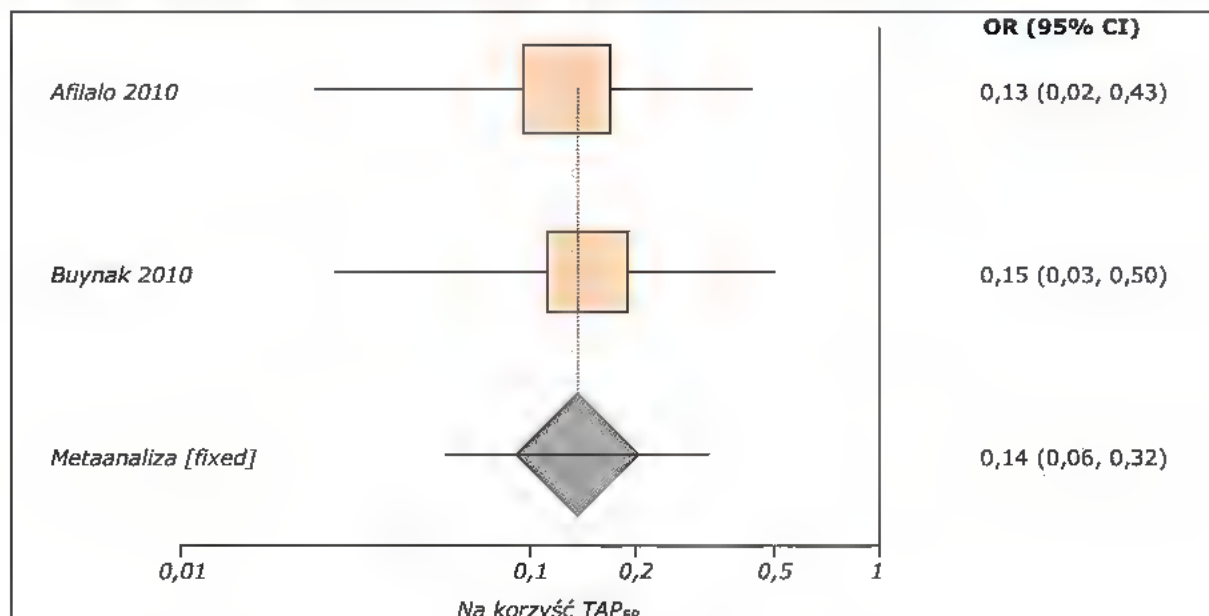
W obu włączonych badaniach (Afilalo 2010, Buynak 2010), częstość wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej (ogółem, świądu) była istotnie większa w grupie pacjentów otrzymujących oksykodon, niż w grupie pacjentów otrzymujących tapentadol.

Poniżej przedstawiono metaanalizy wyników badań Afilalo 2010 i Buynak 2010 dla wspólnych punktów końcowych (przerwania badania z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej ogółem oraz świądu) po 15-tygodniowym okresie leczenia.



**Wykres 75.**

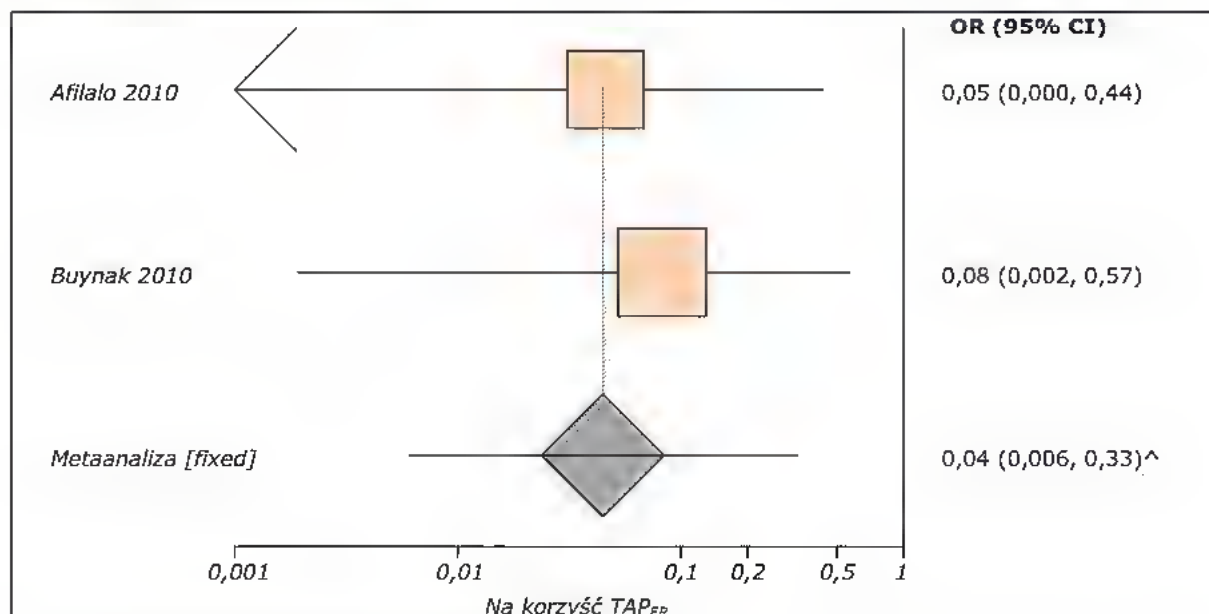
**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej ogółem wynosi 0,14 (95% CI: 0,06; 0,32), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 31% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr NNT wynosi 20 (95% CI: 15; 34) i wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

**Wykres 76.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu świądu; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



<sup>^</sup> Obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu

z powodu świądu wynosi 0,04 (95% CI: 0,006; 0,33). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 4% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> (p<0,0001). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr NNT wynosi 34 (95% CI: 20; 50) i wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

#### 18.5.2.8. Przerwania badania z powodu zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania

Autorzy eksperymentu *Afilalo 2010* analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania (ogółem, zmęczenie) prowadzące do rezygnacji z badania. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 195.**

**Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania (ogółem, zmęczenie); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Przerwania udziału w badaniu z powodu zaburzeń ogólne oraz stanów w miejscu podania ogółem</b>						
<i>Afilalo 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	15 (4,4)	0,7 (0,33; 1,45)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	21 (6,1)			
<b>Przerwania udziału w badaniu z powodu wystąpienia zmęczenia</b>						
<i>Afilalo 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	6 (1,7)	0,53 (0,16; 1,6)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	11 (3,2)			

# Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Z danych powyżej możemy wnioskować, że częstość wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania (ogółem, zmęczenia) była zbliżona w obu grupach interwencyjnych. W obu przypadkach obliczone ilorazy szans na podstawie pojedynczego badania *Afilalo 2010* nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o braku istotnej różnicy pomiędzy TAP<sub>ER</sub> a OXY<sub>CR</sub>.

#### 18.5.2.9. Przerwania leczenia

We włączonych próbach klinicznych (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) analizowano również częstość przerwania leczenia: ogółem (*Afilalo 2010*), z powodu zdarzeń niepożądanych AEs (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) oraz z powodu braku skuteczności leczenia (*Buynak 2010*). Niniejszy punkt końcowy analizowano z uwzględnieniem 15-tygodniowego okresu obserwacji dla populacji *safety set*.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 196.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	I	N	n (%)*	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Przerwanie leczenia ogółem</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	147 (42,7)	0,41 (0,3; 0,56)	NNT: 5 (4; 7)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	221 (64,6)			
<b>Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs)</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	66 (19,2)	0,36 (0,28; 0,46)	NNT: 5 (4; 7)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	147 (43,0)			
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	53 (16,7)	-	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	106 (32,3)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,36 (95% CI = 0,28 to 0,46) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 64,41 P < 0,0001					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 1,21 (df = 1) P = 0,2713 Cochran Q = 1,21 (df = 1) P = 0,2715					
<b>GRADE</b>	Wysoka <sup>2</sup> ±					
<b>Przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia</b>						
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	18 (5,7)	2,13 (0,89; 5,46)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	9 (2,7)			

# Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędnym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

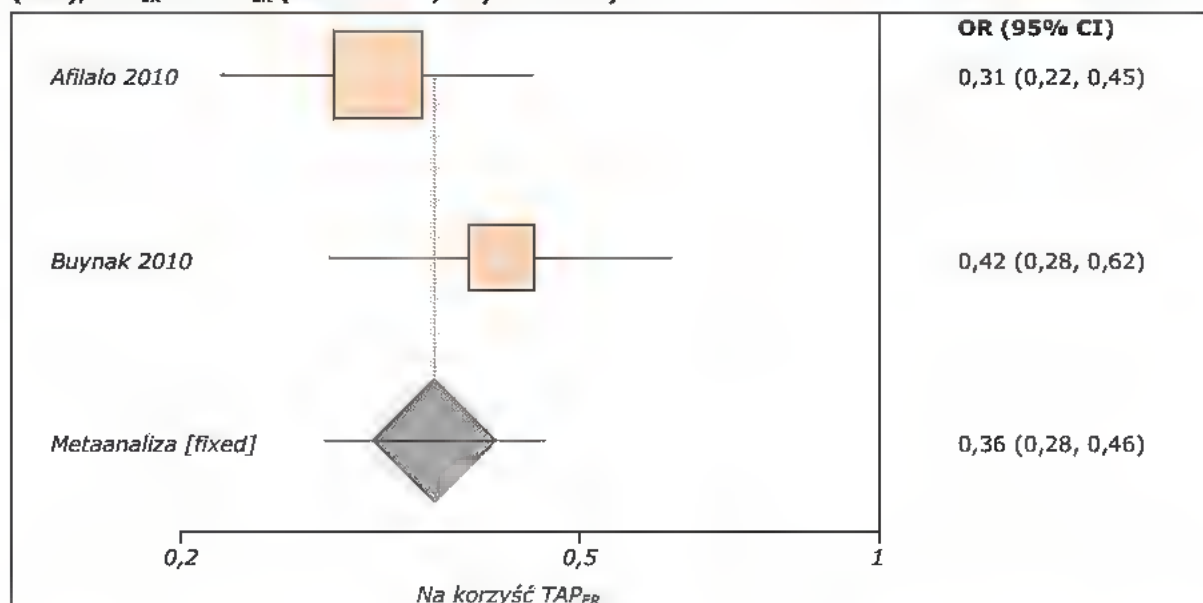
<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR ±RR (95% CI) = 0,48 (95% CI = 0,39; 0,57)

Zarówno częstość wystąpienia przerwania leczenia ogółem, jak i przerwania leczenia z powodu AE była istotnie niższa w grupie pacjentów przyjmujących technologię ocenianą (TAP<sub>ER</sub>), niż w grupie pacjentów przyjmujących technologię alternatywną (OXY<sub>CR</sub>). Autorzy obu badań podkreślają, że czas do wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, na podstawie oszacowań *Kapłana-Meiera*, jest statystycznie krótszy w grupie TAP<sub>ER</sub>, niż w grupie OXY<sub>CR</sub> (p<0,001). W badaniu *Buynak 2010*, mediana liczby dni do wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs była istotnie dłuższa w grupie TAP<sub>ER</sub> (118 dni), niż w grupie OXY<sub>CR</sub> (62 dni).

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań *Afilalo 2010* i *Buynak 2010* dla wspólnego punktu końcowego (przerwanie leczenia z powodu AEs).

**Wykres 77.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy (Afilalo 2010, Buynak 2010) iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs wynosi 0,36 (95% CI: 0,28; 0,46) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 36% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [5 (95% CI: 4; 7)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Podobnie obliczony na podstawie wyników badania Afilalo 2010 iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem wynosi 0,41 (95% CI: 0,3; 0,56) i również wykazuje znamienność statystyczną oraz kliniczną [NNT = 5 (95% CI: 4; 7)] obserwowanej różnicy.

Natomiast, na podstawie wyników z pojedynczego badania Buynak 2010 iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia wynosi 2,13 (95% CI: 0,89; 5,46) i nie jest istotny statystycznie.

Dodatkowo, autorzy badania Afilalo 2010, przedstawili dane dotyczące jaki odsetek pacjentów przerwał leczenia z powodu AEs w okresie miareczkowania dawki (pierwsze 3 tyg.). Częstość wystąpienia tego punktu końcowego była istotnie wyższa w grupie OXY<sub>CR</sub> (36,3%; 124/342), niż w grupie TAP<sub>ER</sub> (10,8%; 37/344). Obliczony iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs w okresie miareczkowania wynosi 0,21 (95% CI: 0,14; 0,32) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Oszacowana wartość NNT [4 (95% CI: 4; 6)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

**18.5.2.10. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)**

Autorzy badań Afilalo 2010 oraz Buynak 2010 poddali ocenie częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po 15-tygodniowym okresie obserwacji.

Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem

zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 197.**

**Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs) ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	261 (75,9)	0,50 (0,38; 0,66)	NNT: 10 (7; 17)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	299 (87,4)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	240 (75,5)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	278 (84,8)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,5 (95% CI = 0,38 to 0,66) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 22,88 P < 0,0001				
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Breslow-Day = 0,49 (df = 1) P = 0,4835 Cochran Q = 0,49 (df = 1) P = 0,4836				
<b>GRADE</b>		Wysoka				

# Wyniki przedstawiono dla populacji safety set, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa.

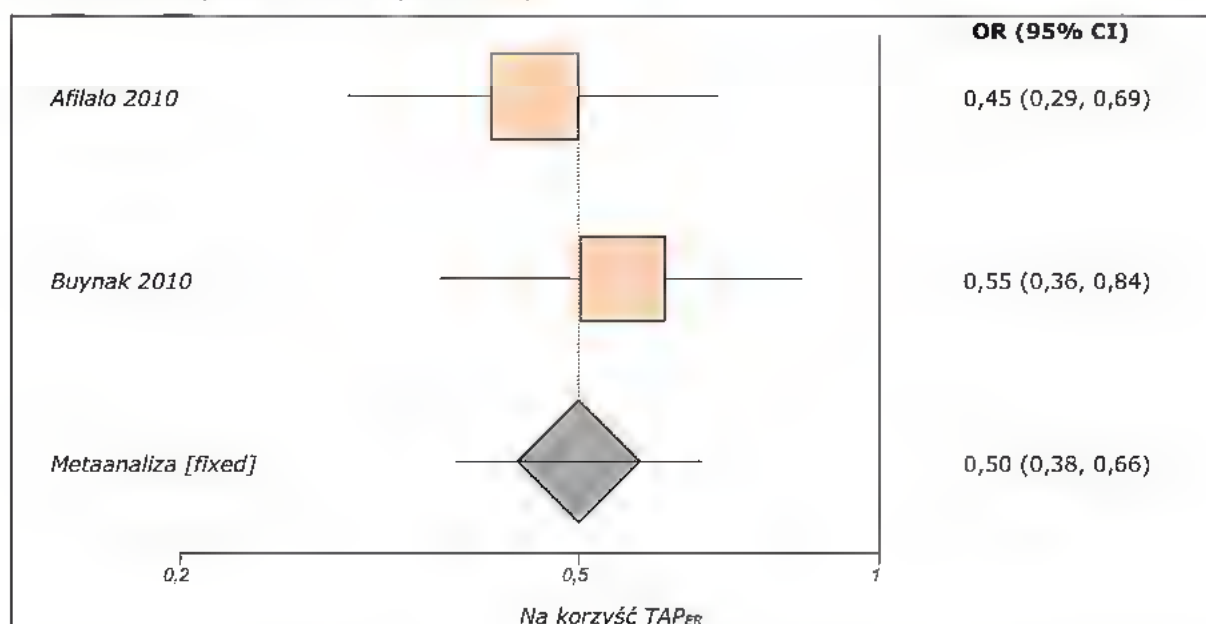
Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie pacjentów leczonych TAP<sub>ER</sub> była istotnie niższa (75,5%-75,9%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących OXY<sub>CR</sub> (84,8%-87,4%).

Do najczęściej występujących w obu badaniach zdarzeń niepożądanych (≥10% w jednej z grup) zaliczono: nudności, zaparcia, wymioty, zawroty głowy, bóle głowy, senność oraz świąd. Autorzy włączonych badań stwierdzili jednak, że większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) dla 15-tyg. okresu obserwacji.

**Wykres 78.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,50 (95% CI: 0,38; 0,66). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p<0,0001)

na korzyść ocenianej interwencji, a zatem szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie TAP<sub>ER</sub> stanowi 50% analogicznej szansy w grupie OXY<sub>CR</sub>. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr NNT wynosi 10 (95% CI: 7; 17), co oznacza, iż podając 10 pacjentom przez 15 tygodni TAP<sub>ER</sub> zamiast OXY<sub>CR</sub>, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku TEAEs ogółem. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

#### 18.5.2.11. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Autorzy włączonych badań analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (Afilalo 2010, Buynak 2010) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem (Buynak 2010). Wyniki dotyczą 15 tyg. okresu leczenia (tj. miareczkowanie i/lub podtrzymywanie dawki) + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki ocenianych leków. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 198.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	4 (1,2)	0,52 (0,25; 1,1)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	10 (2,9)			
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	7 (2,2)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	11 (3,4)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,52 (95% CI = 0,25 to 1,1) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 2,46 P = 0,117					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,43 (df = 1) P = 0,5098 Cochran Q = 0,43 (df = 1) P = 0,5109					
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem</b>						
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	3 (0,94*)	1,54 (0,27; 8,96)^	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	2 (0,61)			

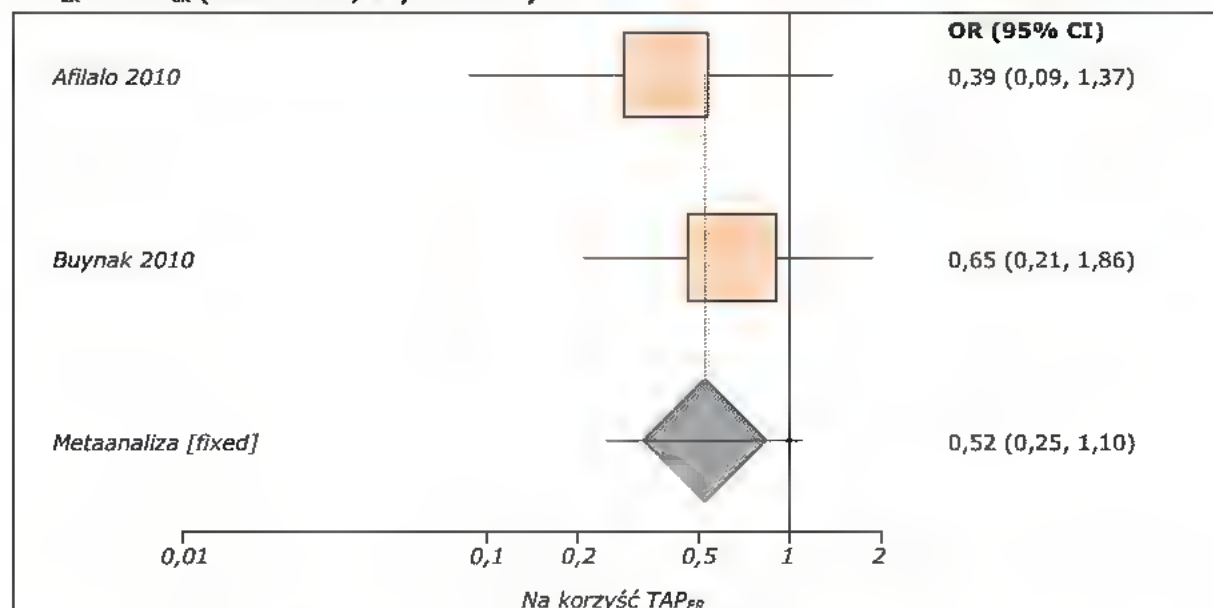
# Wyniki przedstawiono dla populacji safety set, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Obliczone metodą Peto.

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną oraz stosunkową niską częstość występowania zarówno ciężkich zdarzeń niepożądanych (do 3,4%), jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem (<1%).

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 79.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku meta analizy (Afilalo 2010, Buynak 2010) iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,52 (95% CI: 0,25; 1,10). Wynik nie jest statystycznie znamienne (p=0,117). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

Natomiast obliczony na podstawie wyników badania Buynak 2010 iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem wynosi 0,50 (95% CI: 0,01; 9,68) i również nie wykazuje znamienności statystycznej.

**18.5.2.12. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

Autorzy obu eksperymentów (Afilalo 2010, Buynak 2010) analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, zaparcia, suchość w ustach, biegunka, niestrawność). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 199.**

**Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem, nudności, wymioty, zaparcia, suchość w ustach, biegunka, niestrawność); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	148 (43,0)	0,42 (0,34; 0,52)	NNT: 5 (4; 7)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	230 (67,3)			
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	139 (43,7)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	203 (61,9)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,42 (95% CI = 0,34 to 0,52) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 59,88 P < 0,0001					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 1,36 (df = 1) P = 0,2439 Cochran Q = 1,36 (df = 1) P = 0,244					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

Nudności						
Afialo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	74 (21,5)	0,48 (0,37; 0,61)	NNT: 7 (6; 10)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	125 (36,5)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	64 (20,1)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	113 (34,5)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,48 (95% CI = 0,37 to 0,61) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 34,71 P < 0,0001				
<b>Ocena heterogeniczności GRADE</b>		Breslow-Day = 9,12E-04 (df = 1) P = 0,9759 Cochran Q = 9,12E-04 (df = 1) P = 0,9759 Wysoka				
Zaparcia						
Afialo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	65 (18,9)	0,42 (0,32; 0,54)	NNT: 7 (5; 10)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	126 (36,8)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	44 (13,8)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	88 (26,8)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,42 (95% CI = 0,32 to 0,54) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 43,21 P < 0,0001				
<b>Ocena heterogeniczności GRADE</b>		Breslow-Day = 0,12 (df = 1) P = 0,7337 Cochran Q = 0,12 (df = 1) P = 0,7337 Wysoka				
Wymioty						
Afialo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	18 (5,2)	0,34 (0,24; 0,48)	NNT: 9 (7; 13)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	61 (17,8)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	29 (9,1)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	63 (19,2)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,34 (95% CI = 0,24 to 0,48) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 37,56 P < 0,0001				
<b>Ocena heterogeniczności GRADE</b>		Breslow-Day = 1,9 (df = 1) P = 0,1686 Cochran Q = 1,89 (df = 1) P = 0,1695 Wysoka <sup>2±</sup>				
Suchość w ustach						
Afialo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	22 (6,4)	1,86 (1,15; 3,02)	NNH: 32 (18; 125)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	15 (4,4)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	26 (8,2)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	12 (3,7)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,86 (95% CI = 1,15 to 3,02) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 5,92 P = 0,015				
<b>Ocena heterogeniczności GRADE</b>		Breslow-Day = 0,84 (df = 1) P = 0,3599 Cochran Q = 0,84 (df = 1) P = 0,3608 Wysoka				
Biegunka						
Afialo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	16 (4,7)	1,5 (0,56; 4,0)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	17 (5,0)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	19 (6,0)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	8 (2,4)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Random effects (DerSimonian-Laird) Pooled odds ratio = 1,5 (95% CI = 0,56 to 4) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,65 (df = 1) P = 0,4208				
<b>Ocena heterogeniczności GRADE</b>		Breslow-Day = 3,3 (df = 1) P = 0,0694 Cochran Q = 3,23 (df = 1) P = 0,0722 Średnia <sup>H</sup>				
Niestrawność						
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	16 (5,0)	2,84 (1,04; 8,98)	NNH: 32 (16; 230)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	6 (1,8)			

H - stwierdzona heterogeniczność; # Wyniki przedstawiono dla populacji safety set, będącej pierwszorzędownym



podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

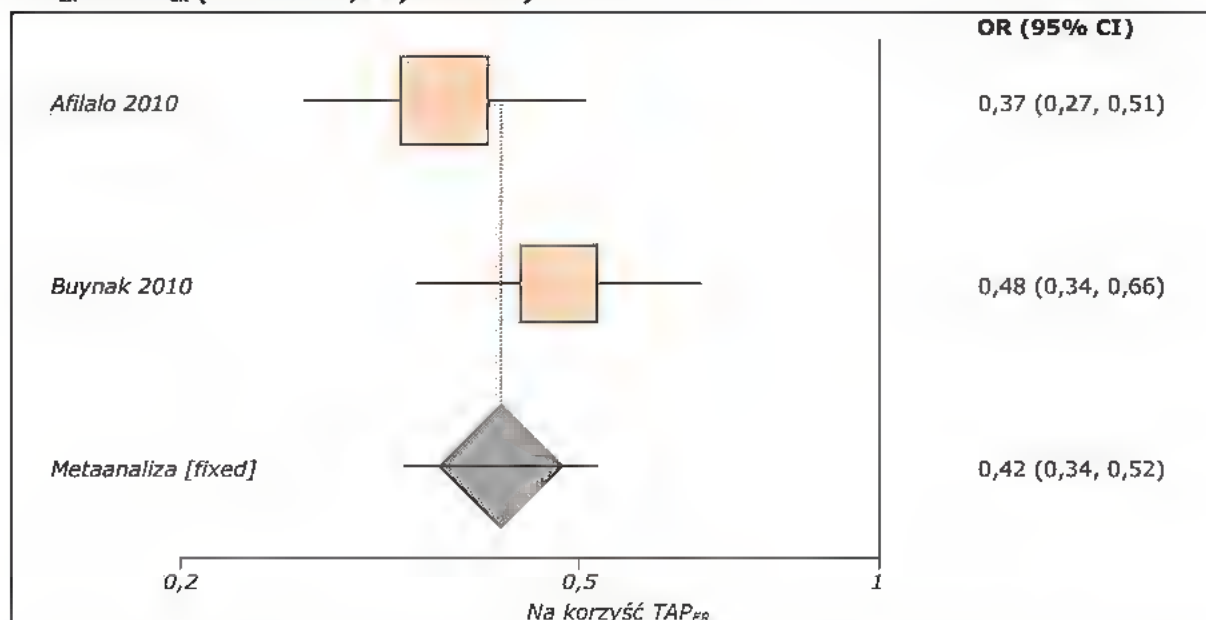
<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR;  $\pm$ RR (95% CI) = 0,38 (0,28; 0,53).

Odsetki pacjentów, u których po 15 tyg. leczenia wystąpiły zdarzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, nudności, zaparcia, wymioty były istotnie niższe w grupie TAP<sub>ER</sub>, niż w grupie OXY<sub>CR</sub>. Natomiast przypadku wystąpienia suchości w ustach oraz niestrawności odnotowano zamiennie wyższą ich częstość, w grupie ocenianej interwencji, niż w grupie kontrolnej.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizy łącznej liczby pacjentów leczonych TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>, u których zaobserwowano wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych: ogółem, nudności, wymioty, zaparcia, suchość w ustach, biegunka, niestrawność.

**Wykres 80.**

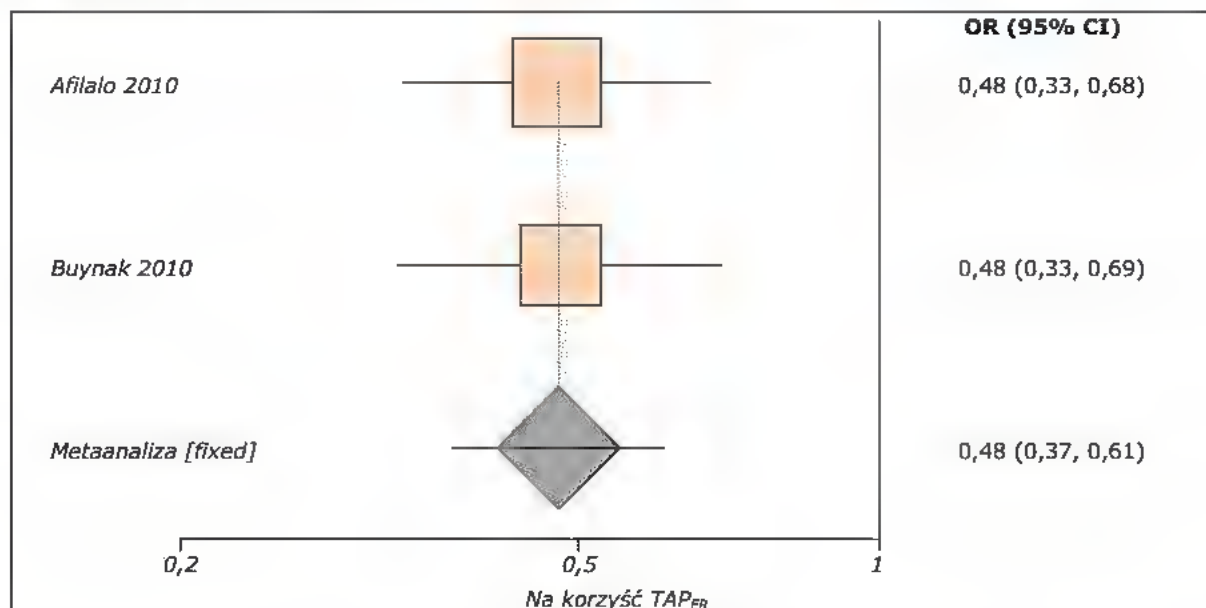
**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem wynosi 0,42 (95% CI: 0,34; 0,52). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 42% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza, iż podając 5 pacjentom przez 15 tygodni TAP<sub>ER</sub> zamiast OXY<sub>CR</sub>, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

**Wykres 81.**

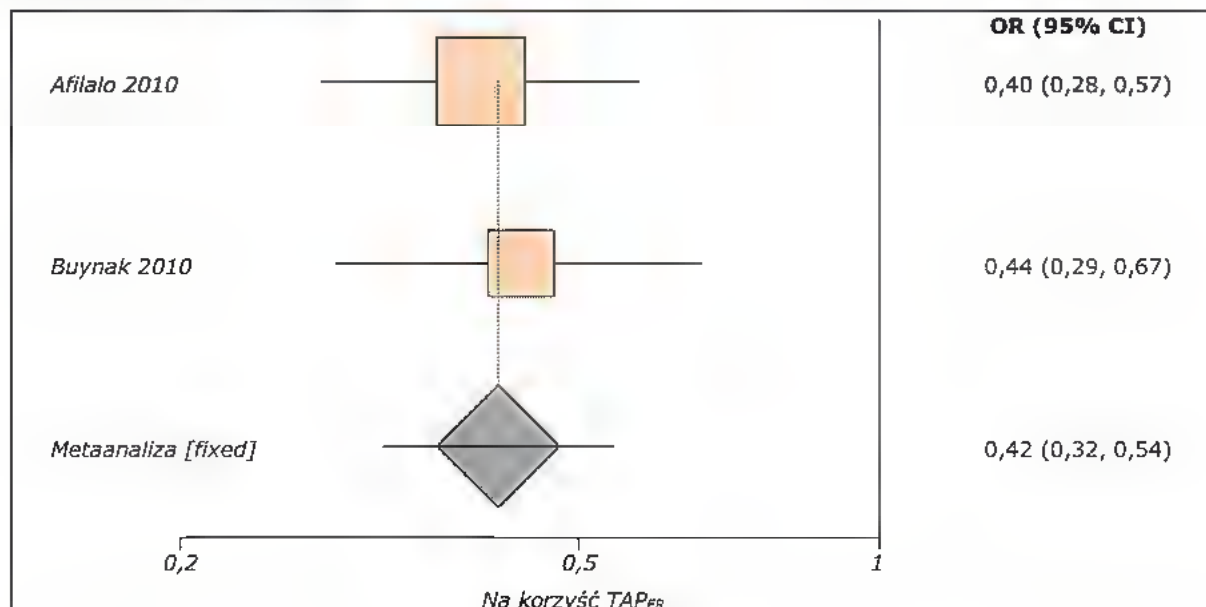
**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony iloraz szans wystąpienia nudności wynosi 0,48 (95% CI: 0,37; 0,61), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 48% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [7 (95% CI: 6; 10)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

**Wykres 82.**

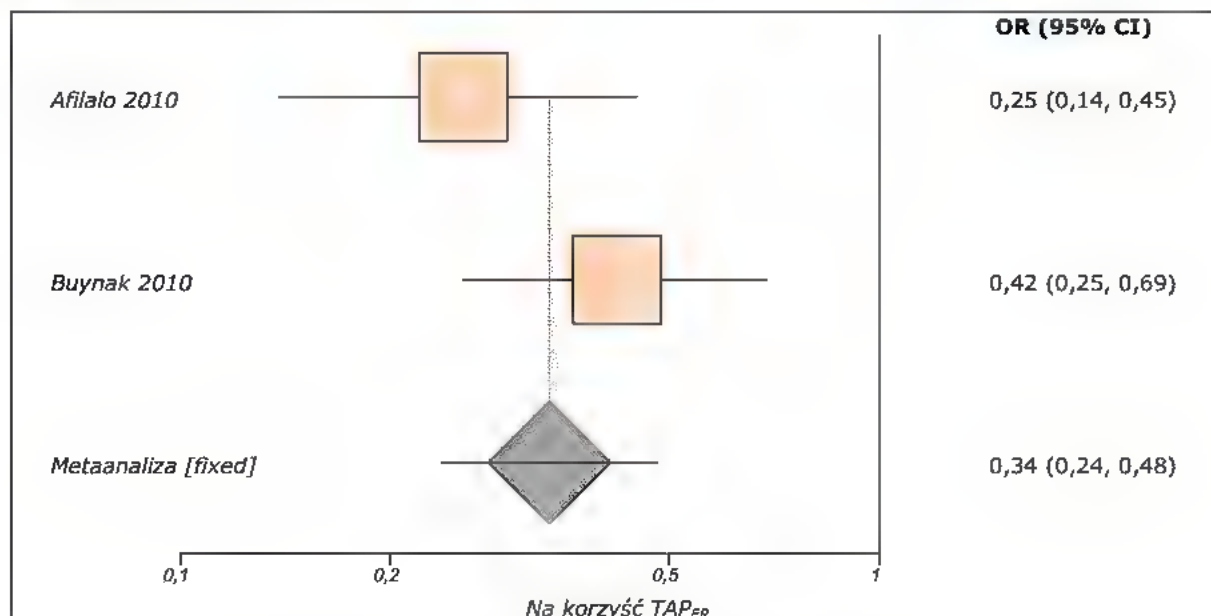
**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Wyniki metaanalizy potwierdzają, że leczenie TAP<sub>ER</sub> związane jest z istotnie mniejszą szansą wystąpienia zaparć po 15 tygodniach leczenia, niż leczenie OXY<sub>CR</sub>. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [7 (95% CI: 5; 10)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

**Wykres 83.**

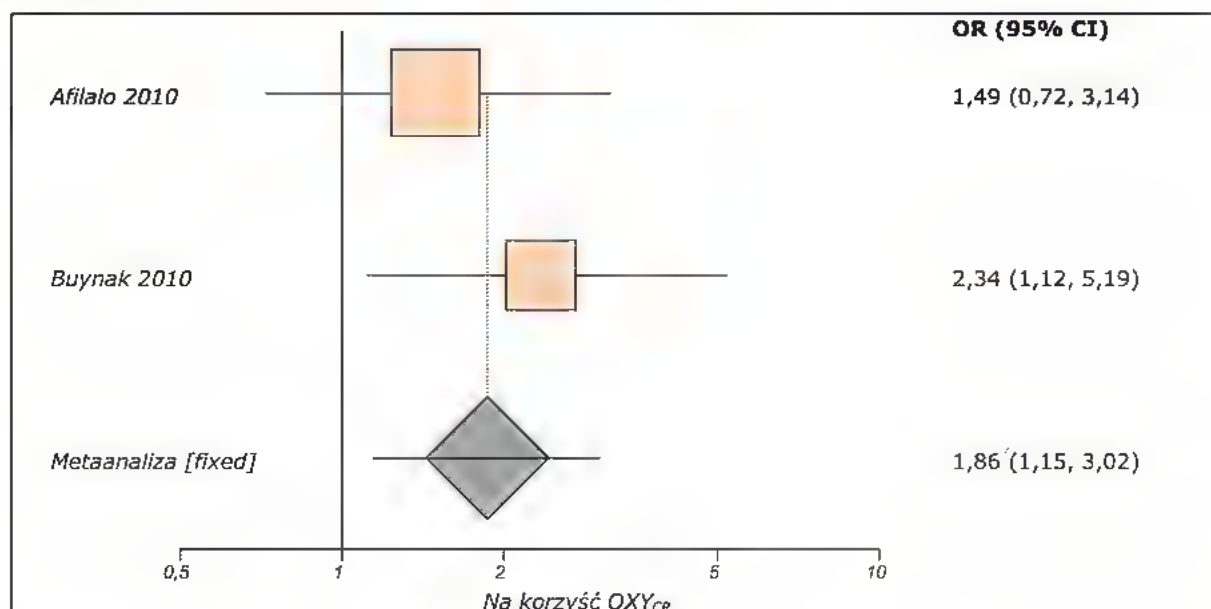
**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły wymioty; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony iloraz szans wystąpienia wymiotów wynosi 0,34 (95% CI: 0,37; 0,61). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP<sub>ER</sub> stanowi 34% analogicznej szansy w grupie OXY<sub>CR</sub>. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [9 (95% CI: 7; 13)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

**Wykres 84.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

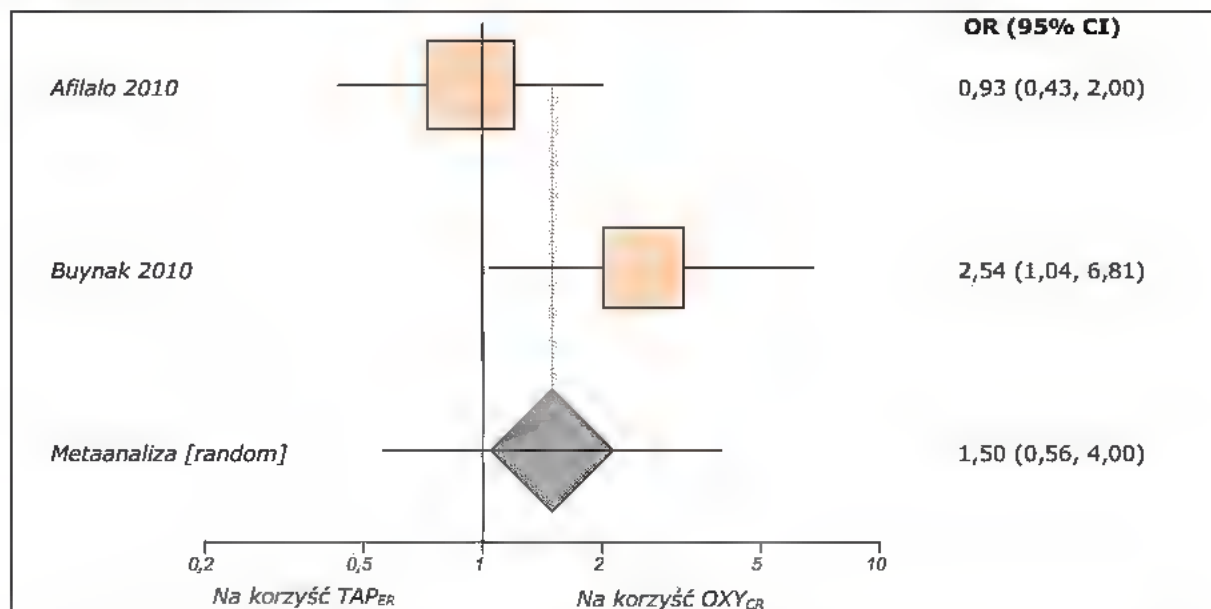


Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz wystąpienia suchości w ustach wynosi 1,86 (95% CI: 1,15; 3,02). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p = 0,015$ ) na korzyść OXY<sub>CR</sub>. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Parametr NNH wynosi 32 (95% CI: 18; 125),

co oznacza, iż lecząc 32 pacjentów TAP<sub>ER</sub> zamiast OXY<sub>CR</sub> przez okres 15 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku suchości w ustach. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

**Wykres 85.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła biegunka; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia biegunki dla porównania TAP<sub>ER</sub> z OXY<sub>CR</sub> wynosi 1,50 (95% CI: 0,56; 4,00). Wynik nie jest istotny statystycznie ( $p = 0,4208$ ). Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizę wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

Natomiast, obliczony na podstawie wyników badania *Buynak 2010* iloraz szans wystąpienia niestrawności wynosi 2,84 (95% CI: 1,04; 8,98) i wykazuje znamienności statystyczną na korzyść OXY<sub>CR</sub>. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP<sub>ER</sub> jest 2,84 razy większa od analogicznej szansy w grupie OXY<sub>CR</sub>. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [32 (95% CI: 16; 230)] wskazuje na brak istotności statystycznej otrzymanego wyniku.

**18.5.2.13. Zaburzenia układu nerwowego**

Autorzy obu eksperymentów (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego (ogółem, senność, zawroty głowy, ból głowy).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 200.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń układu nerwowego (ogółem, senność, zawroty głowy, ból głowy); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	138 (40,1)	0,77 (0,62; 0,95)	NNT: 16 (9; 84)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	164 (48,0)			
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	126 (39,6)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	147 (44,8)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,77 (95% CI = 0,62 to 0,95) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 5,56 P = 0,0184					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,23 (df = 1) P = 0,6345 Cochran Q = 0,23 (df = 1) P = 0,6345					
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>Senność</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	37 (10,8)	0,62 (0,46; 0,84)	NNT: 17 (10; 50)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	67 (19,6)			
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	42 (13,2)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	53 (16,2)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,62 (95% CI = 0,46 to 0,84) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 8,9 P = 0,0029					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 2,22 (df = 1) P = 0,1362 Cochran Q = 2,21 (df = 1) P = 0,1368					
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>Zawroty głowy</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	61 (17,7)	0,8 (0,59; 1,06)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	65 (19,0)			
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	38 (11,9)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	56 (17,1)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,8 (95% CI = 0,59 to 1,06) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 2,16 P = 0,1415					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 1,22 (df = 1) P = 0,2693 Cochran Q = 1,22 (df = 1) P = 0,2696					
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>Ból głowy</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	51 (14,8)	1,12 (0,84; 1,5)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	50 (14,6)			
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	63 (19,8)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	55 (16,8)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 1,12 (95% CI = 0,84 to 1,5) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,5 P = 0,4808					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,4 (df = 1) P = 0,5272 Cochran Q = 0,4 (df = 1) P = 0,5273					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

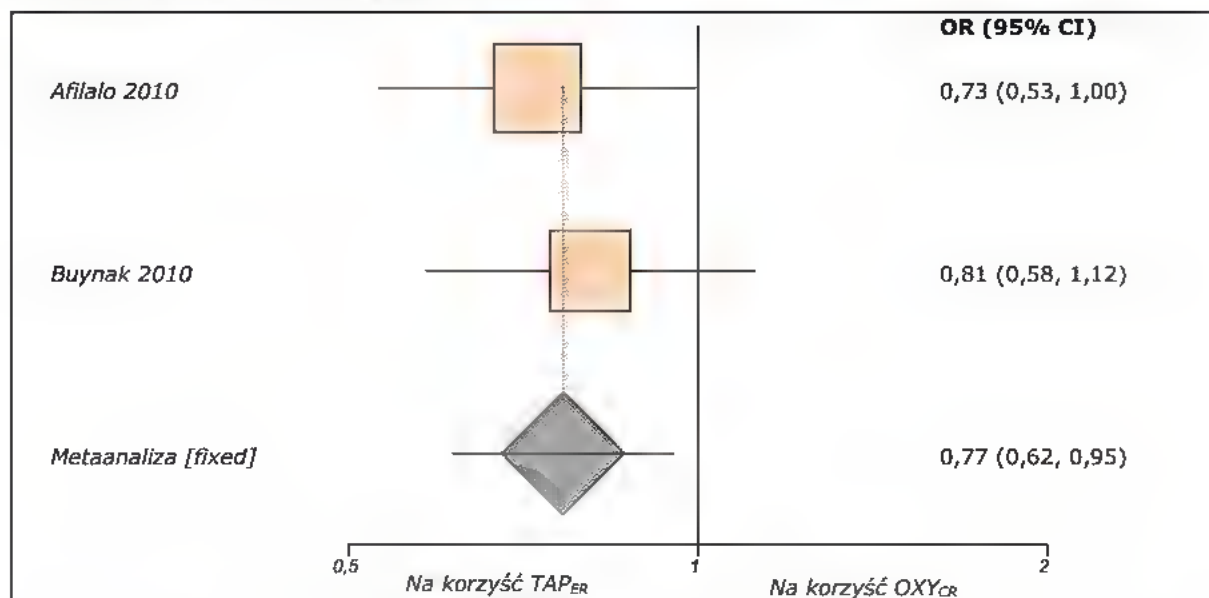
# Wyniki przedstawiono dla populacji safety set, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli możemy stwierdzić, że istotnie rzadziej w grupie ocenianej interwencji, niż w grupie kontrolnej odnotowano wystąpienie zaburzeń układu nerwowego ogółem oraz senności. Częstość pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych (tj. ból głowy, zawroty głowy) był zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>, u których zaobserwowano wystąpienie zaburzeń układu nerwowego ogółem.

**Wykres 86.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła zaburzenia układu nerwowego ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

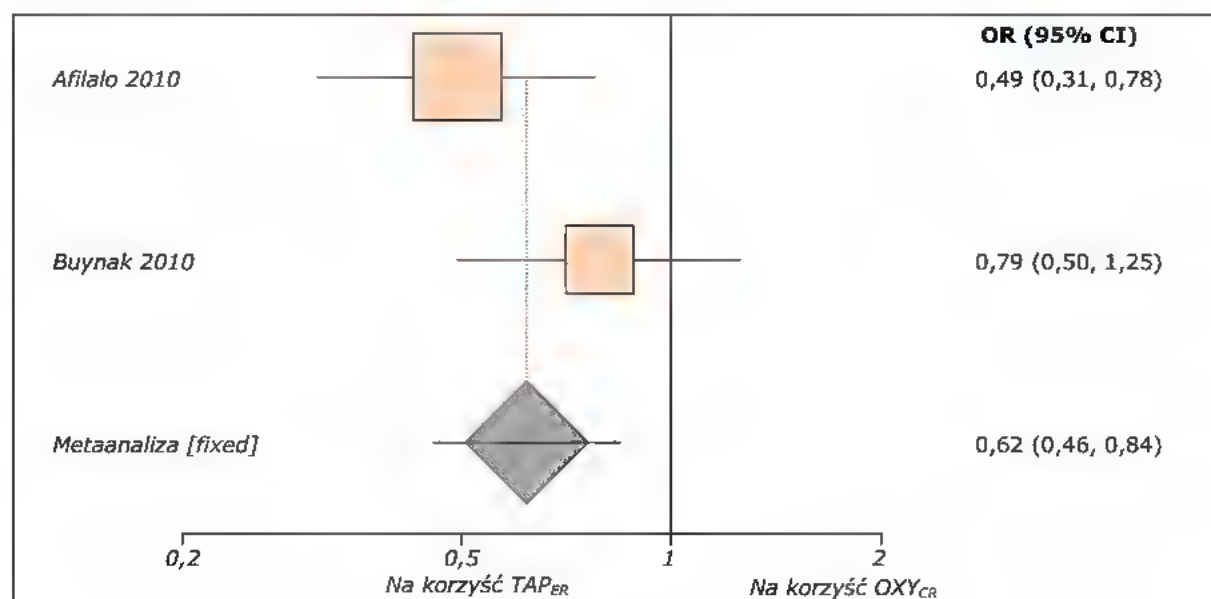


Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zaburzeń układu nerwowego wynosi 0,77 (95% CI: 0,62; 0,95). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 0,77 razy mniejsza od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> (p=0,0184). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [16 (95% CI: 9; 84)] wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła senność przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 87.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła senność; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

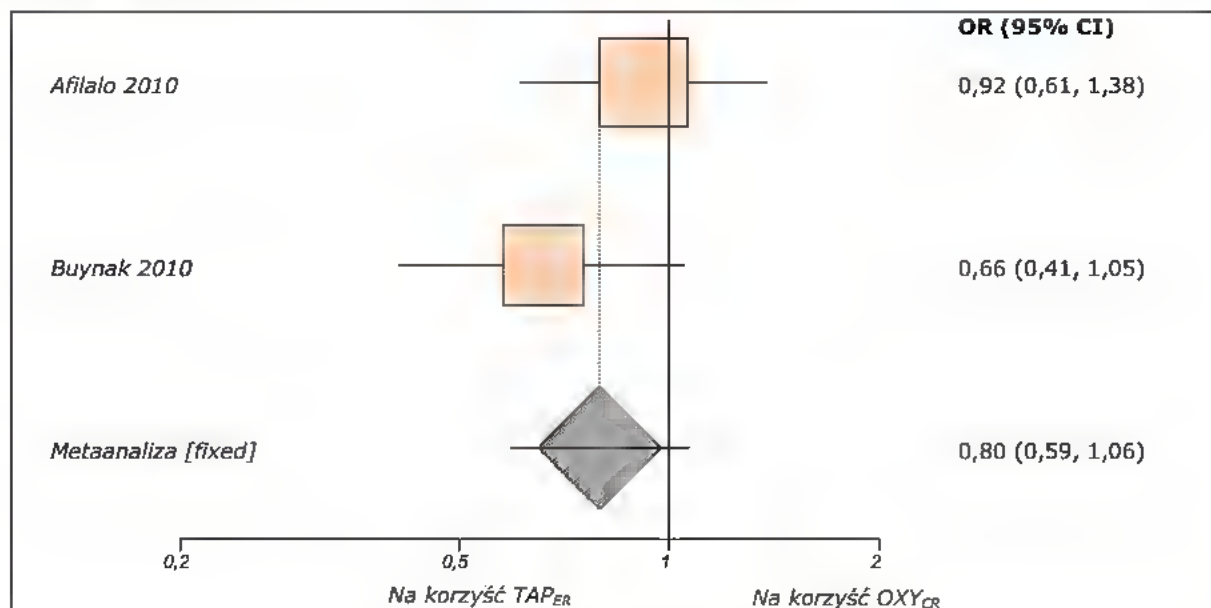


W wyniku przeprowadzonej metaanalizy, obliczony iloraz szans wystąpienia senności wynosi 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy TAP<sub>ER</sub> ( $p=0,0029$ ). Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego jest 0,62 razy mniejsza w grupie ocenianej interwencji niż w grupie interwencji alternatywnej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [17 (95% CI: 10; 50)] wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

Na poniższym wykresie przedstawiono także metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy.

**Wykres 88.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

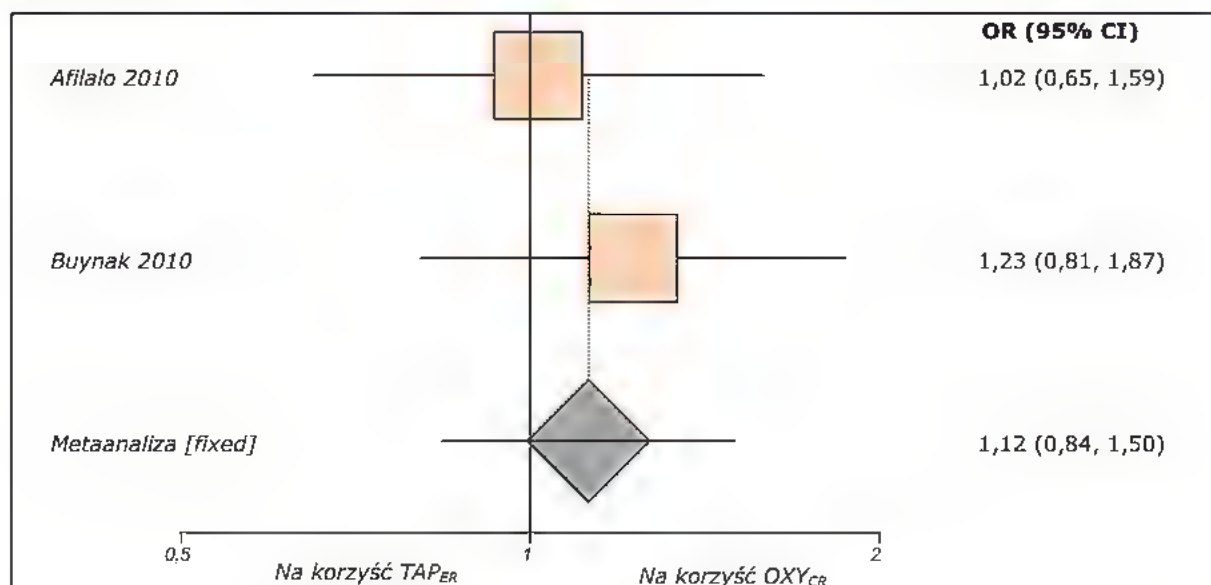


Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy dla porównania TAP<sub>ER</sub> z OXY<sub>CR</sub> wynosi 0,80 (95% CI: 0,59; 1,06). Wynik nie jest istotny statystycznie (p=0,1415). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie bólu głowy przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 89.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bólu głowy; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz wystąpienia bólu głowy wynosi 1,12 (95% CI: 0,84; 1,50). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie (p=0,4808). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.



### 18.5.2.14. Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania

Autorzy obu włączonych badań (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania (ogółem, zmęczenie).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 201.**

**Liczy, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania (ogółem, zmęczenie); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania ogółem</b>						
<i>Afilalo 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	65 (18,9)	0,89 (0,67; 1,17)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	66 (19,3)			
<i>Buynak 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	50 (15,7)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	62 (18,9)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,89 (95% CI = 0,67 to 1,17) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 0,57 P = 0,4502					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,47 (df = 1) P = 0,4907 Cochran Q = 0,47 (df = 1) P = 0,4908					
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>Zmęczenie</b>						
<i>Afilalo 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	37 (10,8)	0,99 (0,68; 1,45)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	35 (10,2)			
<i>Buynak 2010</i> (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	21 (6,6)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	24 (7,3)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,99 (95% CI = 0,68 to 1,45) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 2,22E-03 P = 0,9624					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,17 (df = 1) P = 0,6766 Cochran Q = 0,17 (df = 1) P = 0,6766					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

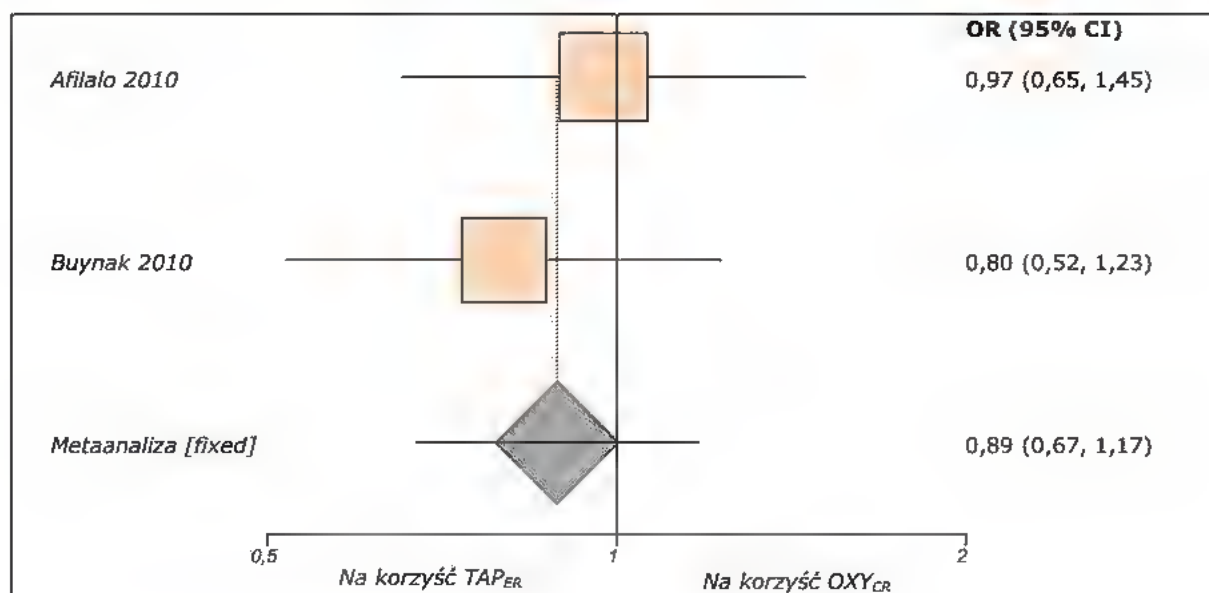
# Wyniki przedstawiono dla populacji safety set, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Z danych powyżej możemy wnioskować, że częstość wystąpienia zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania ogółem (wg klasyfikacji MedDRA), a także zmęczenia była zbliżona w obu grupach interwencyjnych.

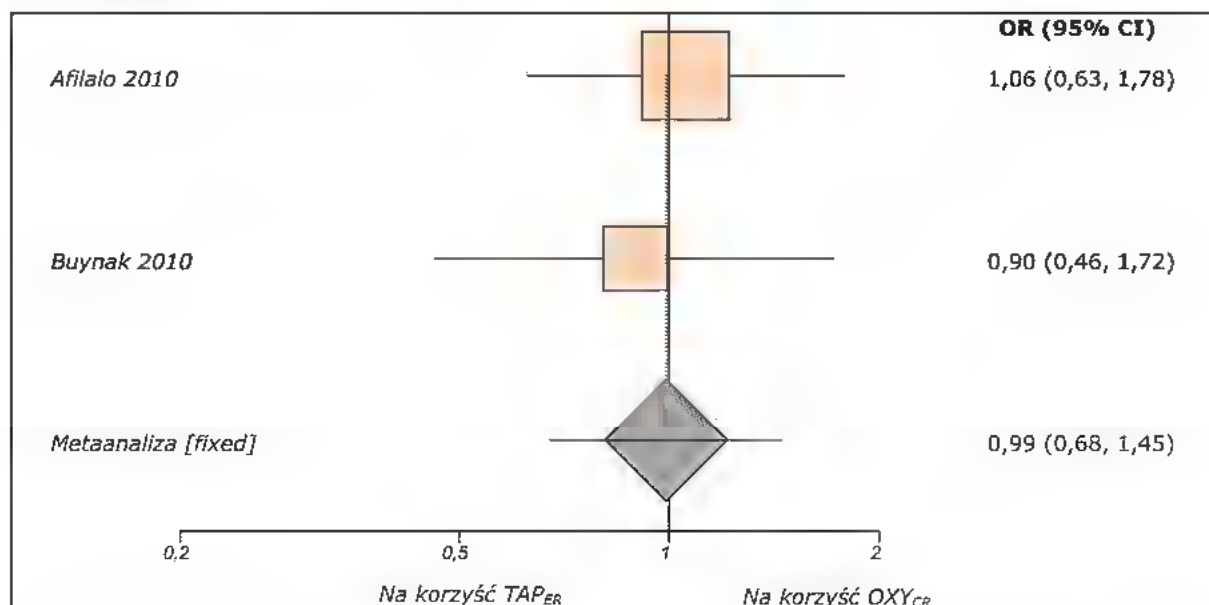
Poniżej przedstawiono metaanalizy wyników badań *Afilalo 2010* i *Buynak 2010* dla wspólnych punktów końcowych (tj. zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania ogółem, zmęczenia).

**Wykres 90.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*)**



**Wykres 91.** Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)



Z danych powyżej możemy wnioskować, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic zarówno w szansie wystąpienia zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania ogółem, jak również w szansie wystąpienia zmęczenia. Obliczone ilorazy szans na podstawie przeprowadzonej metaanalizy dwóch badań wynoszą odpowiednio 0,89 (95% CI: 0,67, 1,17) oraz 0,99 (0,68; 1,45). Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanych wyników.

#### 18.5.2.15. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Autorzy obu eksperymentów (Afilalo 2010, Buynak 2010) analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej

(ogółem, świąd).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 202.**  
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej (ogółem, świąd); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej ogółem</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	50 (14,5)	0,53 (0,4; 0,7)	NNT: 11 (6; 39)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	71 (20,8)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	45 (14,2)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	91 (27,7)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,53 (95% CI = 0,4 to 0,7) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 19,91 P < 0,0001					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 2,08 (df = 1) P = 0,149 Cochran Q = 2,08 (df = 1) P = 0,1494					
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>Świąd</b>						
Afilalo 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	344	24 (7,0)	0,45 (0,31; 0,64)	NNT: 13 (10; 25)	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	43 (12,6)			
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	23 (7,2)			
	OXY <sub>CR</sub>	328	55 (16,8)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled odds ratio = 0,45 (95% CI = 0,31 to 0,64) Chi <sup>2</sup> (test odds ratio differs from 1) = 18,57 P < 0,0001					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Breslow-Day = 0,64 (df = 1) P = 0,425 Cochran Q = 0,64 (df = 1) P = 0,4254					
<b>GRADE</b>	Wysoka <sup>2±</sup>					
<b>Nadmierne pocenie się</b>						
Buynak 2010 (II A)	TAP <sub>ER</sub>	318	12 (3,8)	0,72 (0,31; 1,63)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	17 (5,2)			

# Wyniki przedstawiono dla populacji safety set, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

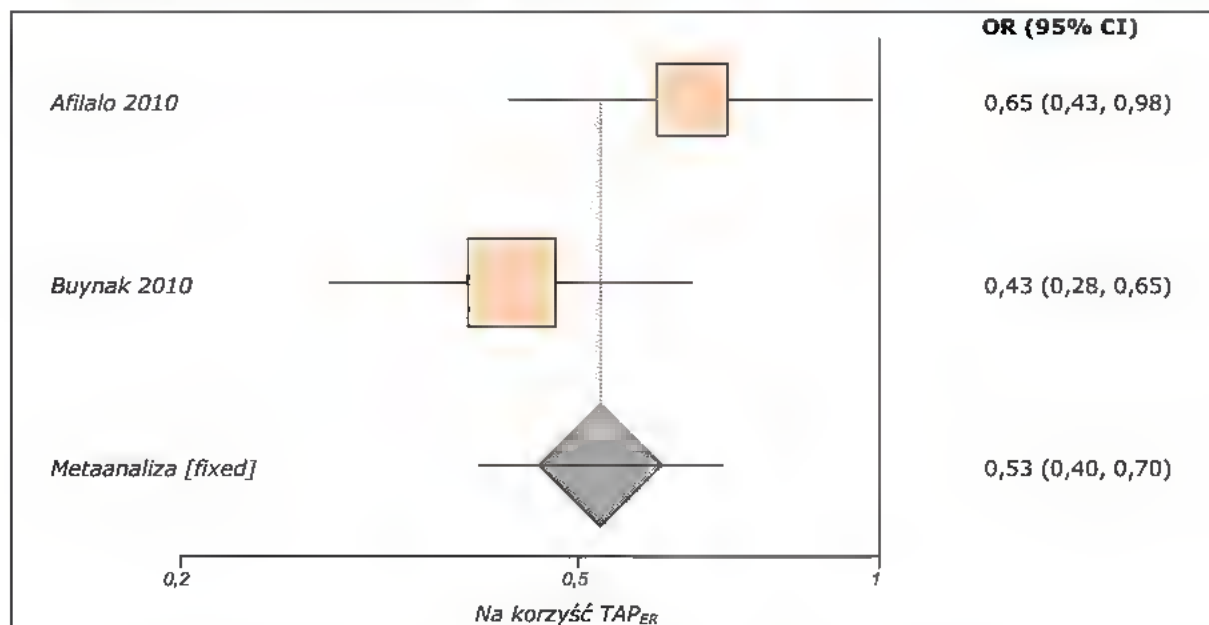
<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 0,49 (0,35; 0,68).

Z danych powyżej wynika, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej ogółem, świąd były istotnie niższe w TAP<sub>ER</sub>, niż w OXY<sub>CR</sub>. Natomiast częstość wystąpienia nadmiernego pocenia się była zbliżona w obu grupach.

Na poniższym wykresie zaprezentowano obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej ogółem dla porównania tapentadolu ER z oksykodonem CR. Agregacji wyników dokonano dla 15-tygodniowego okresu obserwacji.

**Wykres 92.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

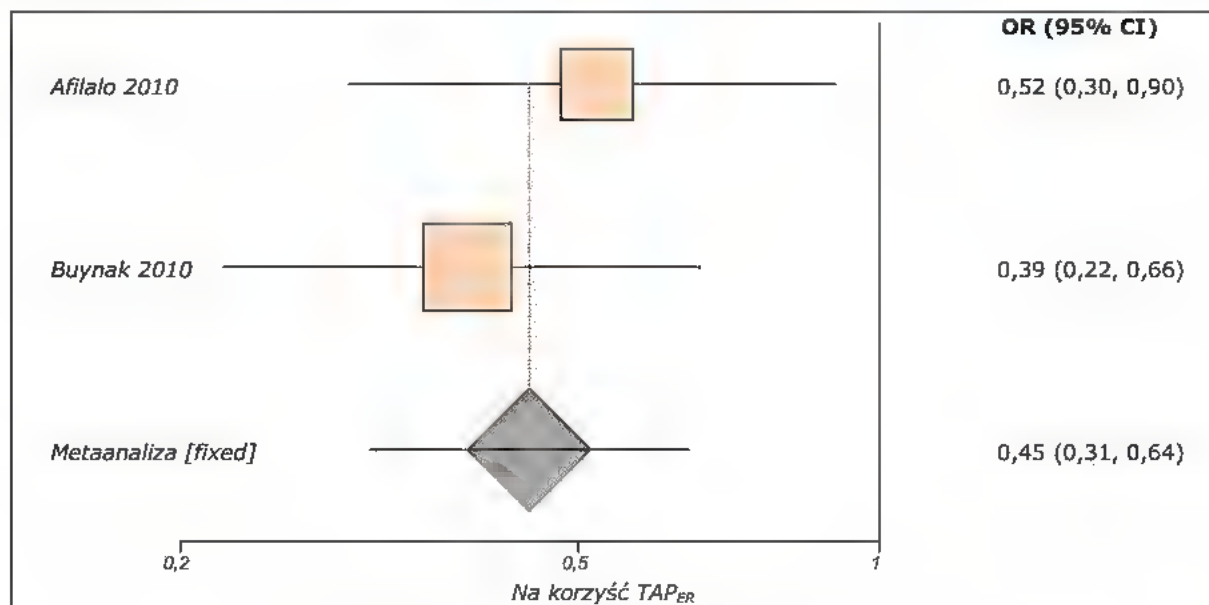


W wyniku przeprowadzonej metaanalizy, obliczony iloraz szans wystąpienia zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej ogółem wynosi 0,53 (95% CI: 0,40; 0,70) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 53% analogicznej szansy w grupie interwencji alternatywnej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [11 (95% CI: 6; 39)] wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy tj. świąd, przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 93.**

**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił świąd; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia świądu wynosi 0,45 (95% CI: 0,31; 0,64). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 45% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP<sub>ER</sub> ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr NNT wynosi 13 (95% CI: 10; 25), co oznacza, iż podając 13 pacjentom przez 15 tygodni TAP<sub>ER</sub> zamiast OXY<sub>CR</sub>, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku świądu. Oszacowana wartość wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

Natomiast, obliczony na podstawie wyników badania *Buynak 2010* iloraz szans wystąpienia nadmiernego pocenia się wynosi 0,72 (95% CI: 0,31; 1,63) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

**18.5.2.16. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej**

Jedynie autorzy badania *Afilalo 2010* analizowali częstość wystąpienia w analizowanym okresie obserwacji (15 tyg.) zaburzeń mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (ogółem, ból pleców, bóle stawów). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 203.**

**Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (ogółem, ból pleców, bóle stawów); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej ogółem</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	36 (10,5)	0,99 (0,59; 1,67)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	36 (10,5)			
<b>Bóle pleców</b>						
<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	7 (2,0)	1,4 (0,38; 5,65)	-	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	342	5 (1,5)			
<b>Bóle stawów</b>						

<b>Afilalo 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	344	10 (2,9)	1,68 (0,54; 5,68)	-	wysoka#
	<b>OXY<sub>CR</sub></b>	342	6 (1,8)			

# Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ogółem, bóle pleców oraz bóle stawów były zbliżone w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Obliczone ilorazy szans dla wszystkich omawianych powyżej punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o braku istotnych różnic pomiędzy TAP<sub>ER</sub> a OXY<sub>CR</sub>.

#### 18.5.2.17. Zaburzenia psychiczne

Autorzy obu eksperymentów (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) analizowali dla 15-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychiczne (ogółem, bezsenność).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 204.**

**Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń psychicznych (ogółem, bezsenność); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*)**

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia psychiczne ogółem</b>						
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	318	47 (14,8)	0,79 (0,51; 1,23)	-	wysoka#
	<b>OXY<sub>CR</sub></b>	328	59 (18,0)			
<b>Bezsennaść</b>						
<b>Buynak 2010 (II A)</b>	<b>TAP<sub>ER</sub></b>	318	13 (4,1)	0,52 (0,24; 1,07)	-	wysoka#
	<b>OXY<sub>CR</sub></b>	328	25 (7,6)			

# Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa.

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że wszystkie obliczone powyżej ilorazy szans są nieistotne statystycznie i wynoszą odpowiednio:

- OR = 0,79 (95% CI: 0,51; 1,23) dla zaburzeń psychicznych ogółem;
- OR = 0,52 (95% CI: 0,24; 1,07) dla bezsenności.

A zatem, dla 15-tygodniowego okresu leczenia nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupą tapentadolu a grupą oksykodonu w ocenie zaburzeń psychicznych ogółem oraz bezsenności.

#### 18.5.2.18. Ocena ciężkości zaparć według PAC-SYM

Autorzy włączonych prób klinicznych (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) przedstawili również ocenę ciężkości zaparć według kwestionariusza PAC-SYM (ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*). Kwestionariusz PAC-SYM bardzo dobrze ilustruje odczucia subiektywne związane

z występowaniem zapań w populacji pacjentów z przewlekłym bólem stosującym opioidowe leczenie przeciwbólowe. Kwestionariusz PAC-SYM składa się z 12 pytań, podzielonych na 3 domeny: objawy brzuszne (ang. *abdominal*), odbytnicze (ang. *rectal*) oraz związane ze stolcem (ang. *stool*). Ocenę ciężkości występujących zapań pacjent określał co dwa tygodnie w okresie wyjściowym oraz na jego końcu za pomocą 5-punktowej skali Likerta, gdzie wskazywał jak ciężkie były jego objawy (0 = brak objawu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = bardzo ciężki).

Wyniki oceny stopnia ciężkości zapań według kwestionariusza PAC-SYM autorzy badania *Buynak 2010* przedstawili jako średnią zmianę względem wartości wyjściowych po 15-tyg. leczenia w zakresie poszczególnych domen, jak również prezentując całkowitą ocenę stopnia ciężkości zapań. Natomiast w próbie klinicznej *Afilalo 2010* przedstawiono jedynie wartości istotności statystycznej (*p*), uniemożliwiając tym samym przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 205.**  
Różnice średnich zmian w zakresie oceny ciężkość zapań wg PAC-SYM po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*)

Badanie	I	N	Średnia (SD)	Różnica średnich zmian [pkt.] (95% CI)	Istotność statystyczna, <i>p</i>	GRADE
<b>PAC-SYM: ogółem</b>						
<b><i>Afilalo 2010</i></b> <b>(II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	b.d.	b.d.	<i>p</i> <0,001	średnia <sup>1</sup>
	OXY <sub>CR</sub>	342	b.d.			
<b><i>Buynak 2010</i></b> <b>(II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	0,1 (0,89*)	-0,2 (-0,37; -0,03)	<i>p</i> <0,05	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	0,3 (1,27*)			
<b>PAC-SYM: objawy brzuszne</b>						
<b><i>Afilalo 2010</i></b> <b>(II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	b.d.	b.d.	<i>p</i> <0,001	średnia <sup>1</sup>
	OXY <sub>CR</sub>	342	b.d.			
<b><i>Buynak 2010</i></b> <b>(II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	0,0 (1,07*)	-0,1 (-0,3; 0,1)	<i>p</i> >0,05	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	0,1 (1,45*)			
<b>PAC-SYM: objawy odbytnicze</b>						
<b><i>Afilalo 2010</i></b> <b>(II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	b.d.	b.d.	<i>p</i> =0,018	średnia <sup>1</sup>
	OXY <sub>CR</sub>	342	b.d.			
<b><i>Buynak 2010</i></b> <b>(II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	0,1 (0,89*)	-0,1 (-0,27; 0,07)	<i>p</i> >0,05	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	0,2 (1,27*)			
<b>PAC-SYM: objawy związane ze stolcem</b>						
<b><i>Afilalo 2010</i></b> <b>(II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	344	b.d.	b.d.	<i>p</i> <0,001	średnia <sup>1</sup>
	OXY <sub>CR</sub>	342	b.d.			
<b><i>Buynak 2010</i></b> <b>(II A)</b>	TAP <sub>ER</sub>	318	0,2 (1,25*)	-0,3 (-0,52; -0,08)	<i>p</i> <0,05	wysoka#
	OXY <sub>CR</sub>	328	0,5 (1,63*)			

# Wyniki przedstawiono dla populacji *safety set*, będącej pierwszorzędownym podejściem we wnioskowaniu statystycznym analizy bezpieczeństwa; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych; b.d. brak danych.

Zastosowanie TAP<sub>ER</sub> przez 15 tygodni związane było większą poprawą objawową w zakresie oceny ciężkości zapań wg PAC-SYM ogółem, jak również w poszczególnych jego domenach (tj. objawów brzusznych, odbytniczych oraz związanych ze stolcem), niż w przypadku stosowania OXY<sub>CR</sub>. Znamienność statystyczną w zakresie omawianego punktu końcowego na podstawie danych z badania *Afilalo 2010* uzyskano we wszystkich analizowanych domenach PAC-SYM (ogółem: *p*<0,001; objawów brzusznych: *p*<0,001; odbytniczych: *p*=0,018; oraz związanych ze stolcem: *p*<0,001). Natomiast w przypadku wyników uzyskanych z badania *Buynak 2010* znamienność statystyczną w zakresie omawianego punktu końcowego uzyskano w przypadku oceny ciężkości zapań wg PAC-SYM ogółem oraz oceny objawów związanych ze stolcem.

Warto podkreślić, że autorzy próby klinicznej *Buynak 2010* analizowali ocenę zaparcí według PAC-SYM również w subpopulacji pacjentów, u których w czasie trwania badania wystąpiły zaparcia. W analizowanej subpopulacji znamienność statystyczną na korzyść tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu wykazano zarówno w przypadku ogólnej oceny ciężkości zaparcí ( $p=0,024$ ), jak również w domenie związanej z objawami brzuszными ( $p=0,037$ ) oraz objawami związanymi ze stolcem ( $p=0,028$ ).

Podsumowując, u pacjentów z przewlekłym bólem w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów lub przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa 15-tygodniowe leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu było związane z istotnym polepszeniem oceny ciężkości odnotowanych zaparcí wg kwestionariusza PAC-SYM względem grupy oksykodonu CR.

### 18.5.2.19. Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS)

W obu badaniach (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) analizowano kliniczną ocenę objawów odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza COWS (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz był wypełniany przez badaczy w okresie *follow-up* u wszystkich pacjentów, którzy przerwali leczenie i nie będą uczestniczyć w niezależnych fazach *extension* badań. Składa się z 11 pytań ocenianych w 4- lub 5-punktowej skali Likerta (w zależności od pytania). Maksymalnie można uzyskać 48 punktów. Nasilenie objawów odstawienia opioidów zostało określone w następujący sposób: <5 pkt. - brak objawów; 5-12 pkt. - łagodne objawy; 13-24 pkt. - umiarkowane objawy, 25-36 pkt. - umiarkowanie ciężkie objawy, >36 pkt. - ciężkie objawy.

Wyniki w zakresie analizowanego punktu końcowego zostały przedstawione jako liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono brak, łagodne lub umiarkowane objawy odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia. Istotnym jest fakt, iż w analizowanej populacji pacjentów z badania *Buynak 2010*, nie odnotowano zarówno umiarkowanie ciężkich, jak również ciężkich objawów odstawienia opioidów.

W badaniu *Afilalo 2010* analizowano dwie populacje pacjentów: 1) pacjenci, którzy od  $\geq 2$  do <5 dni po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów; 2) pacjenci, którzy  $\geq 5$  dni po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów. Natomiast w badaniu *Buynak 2010* wyniki przedstawiono łącznie dla populacji, którzy po przerwaniu leczenia nie stosowali opioidów. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 206.**

**Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia braku, łagodnych lub umiarkowanych objawów odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*)**

Badanie	Poziom objawów odstawienia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<i>Afilalo 2010</i> (II A)	Brak objawów	TAP <sub>ER</sub>	35	29 (82,9)	0,76 (0,16; 3,34)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	37	32 (86,5)			
	Łagodne objawy	TAP <sub>ER</sub>	35	6 (17,1)	1,32 (0,3; 6,1)	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	37	5 (13,5)			



Badanie	Poziom objawów odstawienia	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Pacjenci, którzy <math>\geq 5</math> dni po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów</b>							
Buynak 2010 (II A)	Brak objawów	TAP <sub>ER</sub>	70	69 (98,6)	5,22	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	84	72 (85,7)	(1,67; 16,28) <sup>^</sup>		
	Łagodne objawy	TAP <sub>ER</sub>	70	1 (1,4)	0,11	NNT: 10 (6; 35)	średnia# <sup>2</sup> ±
		OXY <sub>CR</sub>	84	10 (11,9)	(0,002; 0,80)		
	Umiarkowane objawy	TAP <sub>ER</sub>	70	0 (0,0)	0,16	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	84	2 (2,4)	(0,01; 2,58)		
<b>Pacjenci, którzy po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów (bez względu na kryterium czasowe)</b>							
Buynak 2010 (II A)	Brak objawów	TAP <sub>ER</sub>	62	59 (95,2)	1,9	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	90	82 (91,1)	(0,44; 11,65)		
	Łagodne lub umiarkowane objawy	TAP <sub>ER</sub>	62	3 (4,8)	0,52	-	średnia#
		OXY <sub>CR</sub>	90	8 (8,9)	(0,09; 2,30)		

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; #Analiza safety set niezachowana; <sup>^</sup>Obliczone metodą Peto; ±RR (95% CI) = 0,12 (0,02; 0,70).

Dane z badania Buynak 2010 wskazują, że u większości pacjentów, którzy po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów, nie wystąpiły objawy odstawienia opioidów (92,1%-95,2%). U niewielkiego odsetka pacjentów odnotowano jedynie wystąpienie objawów odstawienia sklasyfikowanych jako łagodnych lub umiarkowanych. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

Podobną sytuację obserwujemy w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu Afilalo 2010, gdzie u zdecydowanej większości chorych nie odnotowano wystąpienia objawów odstawiennych. Znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji uzyskano w subpopulacji pacjentów, którzy  $\geq 5$  dni po przerwaniu leczenia, nie stosowali opioidów oraz u, których nie wystąpiły objawy odstawienie. Obliczony metodą Peto iloraz szans wynosi 5,22 (95% CI: 1,67; 16,28), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego (tj. brak objawów odstawiennych) jest ponad 5 razy większa w grupie ocenianej interwencji niż w grupie kontrolnej. Natomiast w grupie kontrolnej istotnie częściej odnotowano wystąpienie łagodnych objawów odstawiennych (11,9%) niż w grupie tapentadolu (1,4%). Zakładając, że wystąpienie jakichkolwiek objawów odstawiennych jest negatywnym punktem końcowym, otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Podsumowując, terapia tapentadolem stosowanym przed okres 15 tyg. wskazuje, że u większość chorych nie występują objawy odstawienie, a jeżeli występują są klasyfikowane jako łagodne lub umiarkowane.

#### 18.5.2.20. Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (SOWS)

W badaniu Afilalo 2010 analizowano także subiektywną ocenę objawów, odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza SOWS (ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*). Kwestionariusz wypełniany był samodzielnie tylko przez anglojęzycznych pacjentów. Z uwagi na brak wystarczających danych (wyniki w publikacji dotyczą jedynie porównania TAP<sub>ER</sub> vs PL), autorzy raportu nie mogli wyciągnąć jakichkolwiek wniosków.

### 18.5.2.21. Parametry laboratoryjne i życiowe

Jedynie autorzy badania Buynak 2010 przedstawili informacje dotyczące parametrów życiowych i laboratoryjnych. W 15-tygodniowym okresie leczenia nie odnotowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w zakresie analizowanych parametrów życiowych oraz laboratoryjnych. Nie zaobserwowano również zmian w zapisie EKG.

### 18.5.3. Streszczenie i wnioski

W obu badaniach włączonych do analizy (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) bezpośrednio porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w postaci doustnej (w dawce 100-250 mg dwa razy dziennie) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu również podawanego w postaci doustnej (w dawce 20-50 mg dwa razy dziennie) w próbie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (*Afilalo 2010*) lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (*Buynak 2010*). Celem obu badań była porównawcza ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> w 15-tyg. okresie obserwacji.

Oba badania składały się z 5 faz leczenia: 14-dniowa faza skryningu, faza *wash-out*; 3-tyg. faza miareczkowania, 12-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance period*) oraz okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

Autorzy analizy efektywności klinicznej uznali za zasadne (nie stwierdzono heterogeniczności klinicznej oraz metodologicznej pomiędzy włączonymi badaniami) przeprowadzenie ilościowej metaanalizy wyników w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa obu badań.

Wyniki metaanaliz (różnice średnich zmian) potwierdzają, że pacjenci leczeni TAP<sub>ER</sub>, jak i OXY<sub>CR</sub> uzyskują po 15 tyg. (LW) leczenia redukcję natężenia bólu (zmniejszenie wyników w skali NRS) względem poziomu wyjściowego. Pomiedzy porównywanymi grupami (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) nie wykazano jednak istotności statystycznej [WMD: -0,22 (95% CI: -0,49; 0,04, p=0,1)].

Należy jednak podkreślić fakt, iż u istotnie wyższego odsetka w grupie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do grupy oksykodonu stwierdzono  $\geq 30\%$  ulgę w dolegliwościach bólowych. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP<sub>ER</sub> była 1,86 razy większa od analogicznej szansy w grupie OXY<sub>CR</sub> (p=0,0028). Natomiast w przypadku wystąpienia znaczącej ( $\geq 50\%$ ) ulgi w bólu obliczony w wyniku przeprowadzonej metaanalizy iloraz szans wynosi 1,65 (95% CI: 0,90; 3,03) i nie wykazuje istotności statystycznej (p=0,103).

Odsetki pacjentów, które po 15-tyg. okresie leczenia tapentadolem lub oksykodonem (oba leki o przedłużonym uwalnianiu) uzyskały bardzo dużą lub znaczną poprawę w ocenie ogólnych korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC są wysokie i wynoszą 47%-60%. Przeprowadzona agregacja danych nie wykazała jednak różnic pomiędzy analizowanymi grupami (p=0,664) w ocenie ww. punktu końcowego [OR = 1,15 (95% CI: 0,61; 2,17)].

Terapia tapentadolem w odniesieniu do oksykodonu (*Afilalo 2010*) była związana z istotną poprawą jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy (różnice średnich zmian) potwierdzają, że pacjenci leczeni TAP<sub>ER</sub> uzyskują większą poprawę jakości

życia względem poziomu wyjściowego, przeciętnie o 0,05 (95% CI: -0,05; 0,14) punktu w porównaniu z pacjentami leczonymi OXY<sub>CR</sub>, ale otrzymana różnica nie spełnia już kryterium istotności statystycznej (szeroki przedział ufności obejmował 0).

Dodatkowo, na podstawie wyników z badania *Afilalo 2010* szansa uzyskania poprawy jakości życia w skali EQ-5D po 15 tyg. leczenia była istotnie większa w grupie TAP<sub>ER</sub>, w porównaniu z grupą OXY<sub>CR</sub> w zakresie dwóch komponentów tj. zdolności poruszania się oraz bólu i dyskomfortu. Oszacowane wartości NNT wskazują na umiarkowaną korzyść bezwzględną.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano znamienych statystycznie różnic w przypadku: wielowymiarowej oceny bólu na podstawie kwestionariusza BPI (*Buynak 2010*) oraz WOMAC (*Afilalo 2010*), oceny jakości snu (*Afilalo 2010*, *Buynak 2010*) na podstawie kwestionariusza *Sleep Questionnaire*.

Terapia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu poza skuteczną analgezyją oraz poprawą jakości życia była leczeniem dobrze tolerowanym.

Przeprowadzona statystyczna agregacja danych dla 15-tyg. okresu obserwacji wykazała znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (TAP<sub>ER</sub>) w zakresie takich punktów końcowych jak: przerwania udziału w badaniu ogółem oraz z powodu AEs; przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs: ogółem, żołądkowo-jelitowych ogółem (w tym nudności, zaparc, wymiotów), układu nerwowego ogółem (w tym zawrotów głowy, bólu głowy), skóry i tkanki podskórnej ogółem (w tym świądu), zaburzeń ogólnych; przerwania leczenia ogółem oraz z powodu AEs; zdarzenia niepożądane ogółem TEAEs, zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego ogółem, nudności, zaparcia, wymioty, zaburzenia układu nerwowego ogółem, senność oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem i świąd. Oszacowane wartości NNT wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic w zakresie następujących punktów końcowych: przerwania udziału w badaniu z powodu AEs; przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs: ogółem, żołądkowo-jelitowych ogółem (w tym nudności, zaparc, wymiotów), układu nerwowego ogółem; przerwania leczenia ogółem oraz z powodu AEs; zdarzenia niepożądane ogółem TEAEs oraz zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego ogółem, nudności, zaparcia, wymioty.

Jedynie częstość wystąpienia: suchości w ustach, oraz niestrawności była znamienne większa w grupie TAP<sub>ER</sub> w porównaniu do grupy OXY<sub>CR</sub>.

Oprócz tego leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu było związane z istotnym polepszeniem oceny ciężkości odnotowanych zaparc na podstawie kwestionariusza PAC-SYM względem grupy OXY<sub>CR</sub>.

Należy podkreślić, że u zdecydowanej większości chorych otrzymujących terapię TAP<sub>ER</sub> nie występują objawy odstawienia (na podstawie kwestionariusza COWS). U niewielkiego odsetka odnotowano jedynie wystąpienia objawów odstawienia sklasyfikowanych jako łagodne lub umiarkowane.

Autorzy badania *Buynak 2010* stwierdzili również, że w analizowanej populacji pacjentów nie odnotowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w zakresie analizowanych parametrów życiowych, laboratoryjnych oraz w zapisie EKG.

Podsumowując, tapentadol o przedłużonym uwalnianiu jest terapią o porównywalnej skuteczności oraz lepszym profilu bezpieczeństwa względem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być adekwatnie kontrolowany jedynie przy zastosowaniu analgetyków opioidowych.

## 18.6. Formularze ekstrakcji danych

### 18.6.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały): ..... Data: .....

Badanie: ..... Wynik oceny w skali Jadad: ..... Podtyp AOTM: .....					
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe			
<b>Parametry (wyjściowo)</b>					
			Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa kontrolna

### 18.6.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

**Uwagi dotyczące badania:**

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

**Publikacje:**

### 18.6.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	
Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)	

Analiza efektywności klinicznej dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

**18.6.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)**

Badanie	Okres obserwacji		Oceniana interwencja				Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
	N	%	n	%	N	n	%			



### 18.6.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

**18.6.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)**

Punkt końcowy (nazwa): ..... Analityk (inicjały): ..... Data: .....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

## 18.7. Skale

### 18.7.1. Skale oceny jakości badań

Tabela 207.  
Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 208.  
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

**Tabela 209.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>• badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>• jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania</li> <li>• ważna niezgodność wyników (-1)</li> <li>• umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>• nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)</li> <li>• duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne <math>&gt;2</math> (albo <math>&lt;0,5</math>) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>• bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne <math>&gt;5</math> (albo <math>&lt;0,2</math>) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>• wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>• wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>
Przypisy uwzględnione w analizie
<p><sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych</p> <p><sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym</p> <p><sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana</p> <p><sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki</p>

## 18.7.2. Narzędzia wykorzystywane do oceny bólu

### 18.7.2.1. Skala numeryczna NRS

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. 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 NRS > 5 lub 6 pkt. określa ból o znacznym/dużym nasileniu.

#### Rysunek 4.


#### Skala numeryczna (NRS - Numerical Rating Scale)



### 18.7.2.2. Krótki Inwentarz Bólu

Kwestionariusz BPI obejmuje dwie części. Część I, składa się z 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz natężenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. 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 drugiej części kwestionariusza znajdują się punkty, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem jak i wykonywania prac domowych), relacje z innymi ludźmi, sen i zadowolenie z życia. Są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 jest określone jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ.

**Rysunek 5.**  
**Krótki Inwentarz Bólu (BPI – SF, Brief Pain Inventory – Short Form)**

  
 1903

Date:  /  /   
 (month) (day) (year)

Study Name: \_\_\_\_\_  
 Protocol #: \_\_\_\_\_  
 PI: \_\_\_\_\_  
 Revision: 07/01/05


Subject's Initials: \_\_\_\_\_  
 Study Subject #:

PLEASE USE BLACK INK PEN


### Brief Pain Inventory (Short Form)

- 1. Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?**  
 Yes     No
- 2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.**

Front



Back



- 3. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its **worst** in the last 24 hours.**

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
 

No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

- 4. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its **least** in the last 24 hours.**

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
 

No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

- 5. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain on the **average**.**

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
 


No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

- 6. Please rate your pain by marking the box beside the number that tells how much pain you have **right now**.**

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10
 

No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

430

 1903	Date: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (month) (day) (year)	Study Name: _____ Protocol #: _____ PI: _____ Revision: #7/01/05				
Subject's Initials: _____ Study Subject #: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>						
PLEASE USE BLACK INK PEN						
<b>7. What treatments or medications are you receiving for your pain?</b>						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; height: 20px;"></td> <td style="width: 50%; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; height: 20px;"></td> <td style="width: 50%; height: 20px;"></td> </tr> </table>						
<b>8. In the last 24 hours, how much relief have pain treatments or medications provided? Please mark the box below the percentage that most shows how much relief you have received.</b>						
0%   10%   20%   30%   40%   50%   60%   70%   80%   90%   100% <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>						
No Relief <span style="float: right;">Complete Relief</span>						
<b>9. Mark the box beside the number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with you:</b>						
<b>A. General Activity</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>B. Mood</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>C. Walking ability</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>D. Normal Work (includes both work outside the home and housework)</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>E. Relations with other people</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>F. Sleep</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>G. Enjoyment of life</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						

### 18.7.2.3. Skala WOMAC

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.

**Rysunek 6.**

**Skala WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis)**

**The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index  
(WOMAC)**

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Instructions: Please rate the activities in each category according to the following scale of difficulty: 0 = None, 1 = Slight, 2 = Moderate, 3 = Very, 4 = Extremely

Circle one number for each activity

Pain	1. Walking	0	1	2	3	4
	2. Stair Climbing	0	1	2	3	4
	3. Nocturnal	0	1	2	3	4
	4. Rest	0	1	2	3	4
	5. Weight bearing	0	1	2	3	4
Stiffness	1. Morning stiffness	0	1	2	3	4
	2. Stiffness occurring later in the day	0	1	2	3	4
Physical Function	1. Descending stairs	0	1	2	3	4
	2. Ascending stairs	0	1	2	3	4
	3. Rising from sitting	0	1	2	3	4
	4. Standing	0	1	2	3	4
	5. Bending to floor	0	1	2	3	4
	6. Walking on flat surface	0	1	2	3	4
	7. Getting in / out of car	0	1	2	3	4
	8. Going shopping	0	1	2	3	4
	9. Putting on socks	0	1	2	3	4
	10. Lying in bed	0	1	2	3	4
	11. Taking off socks	0	1	2	3	4
	12. Rising from bed	0	1	2	3	4
	13. Getting in/out of bath	0	1	2	3	4
	14. Sitting	0	1	2	3	4
	15. Getting on/off toilet	0	1	2	3	4
	16. Heavy domestic duties	0	1	2	3	4
	17. Light domestic duties	0	1	2	3	4

Total Score: \_\_\_\_\_ / 96 = \_\_\_\_\_ %

Comments / Interpretation (to be completed by therapist only):



### 18.7.3. Narzędzia wykorzystywane do oceny korzyści z leczenia

Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (ang. *Patients' Global Impression of Change* = skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta). Kwestionariusz PGIC jest narzędziem określającym przez pacjenta zmiany w zakresie ogólnej oceny korzyści z zastosowanego leczenia. Stopień ogólnej kondycji pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa (ang. *very much improved*); 2 – znaczna poprawa (ang. *much improved*); 3 – minimalna poprawa (ang. *minimally improved*); 4- brak zmian (ang. *not change*); 5 – minimalne pogorszenie (ang. *minimally worse*); 6 – znaczne pogorszenie (ang. *much worse*); 7 – bardzo duże pogorszenie (ang. *very much worse*).

**Rysunek 7.**  
**PGIC (ang. *Patients' Global Impression of Change*)**

#### PATIENTS' GLOBAL IMPRESSION OF CHANGE (PGIC) SCALE

Date: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ DOB: \_\_\_\_\_

Chief Complaint (Presenting Problem): \_\_\_\_\_

Since beginning treatment at this clinic, how would you describe the change (if any) in ACTIVITY LIMITATIONS, SYMPTOMS, EMOTIONS, and OVERALL QUALITY OF LIFE, related to your painful condition? Please circle the number below, that matches your degree of change since beginning care at this clinic for the above stated chief complaint.

No change	Almost the same	A little better	Somewhat better	Moderately better	Better	A great deal better
1	2	3	4	5	6	7

**Explanation:**

- |  |  |
|--|--|
| 1 = No change (or condition has got worse)                           | 5 = Moderately better, and a slight but noticeable change                                |
| 2 = Almost the same, hardly any change at all                        | 6 = Better, and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference    |
| 3 = A little better, but no noticeable change                        | 7 = A great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference |
| 4 = Somewhat better, but the change has not made any real difference |  |

Patient's signature: \_\_\_\_\_


**NOTE TO HEALTH CARE PROVIDER**

A significant, favorable change is a score of 5-7  
No significant change is a 1-4 response.  
Note, this is a dichotomous scale (5-7 = yes; 1-4 = no).  
A 2-point change is significant from the last reported score.  
Reference: Hunt, H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *Journal of Manipulative Physiological Therapeutics (JMPT)* 2004;27:20-36

## 18.7.4. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia

### 18.7.4.1. Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D (wersja polska)<sup>24</sup>

Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą działalność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie (*Health Status Index*). Drugą komponentą kwestionariusza EQ-5D jest wizualna skala analogowa (*Health State VAS*), której końce odpowiadają: 0-najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, 100-najlepszy wyobraźalny stan zdrowia. Im wyższy wynik na skali, tym wyższy wskaźnik poczucia jakości życia.

<b>Inicjały uczestnika:</b>	
<b>Data oceny:</b>	
<b>ID badania:</b>	
<b>Badacz:</b>	
<b>Zaznaczając jedno pole w każdej grupie poniżej, proszę wskazać, które stwierdzenie najlepiej opisuje Pana/Pani dzisiejszy stan zdrowia.</b>	
<b>Zdolność poruszania się</b>	
1.	<input type="checkbox"/> Nie ma problemów z chodzeniem <input type="checkbox"/> Ma trochę problemów z chodzeniem <input type="checkbox"/> Jest zmuszony pozostawać w łóżku
<b>Samoopieka</b>	
2.	<input type="checkbox"/> Nie ma żadnych problemów z samoopieką <input type="checkbox"/> Ma trochę problemów z samoopieką <input type="checkbox"/> Nie może sam się umyć ani ubrać
<b>Zwykła działalność (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywność rodzinna, zajęcia w czasie wolnym)</b>	
3.	<input type="checkbox"/> Nie ma problemów z wykonaniem swoich zwykłych czynności <input type="checkbox"/> Ma trochę problemów z wykonaniem swoich zwykłych czynności <input type="checkbox"/> Nie może wykonywać swoich zwykłych czynności
<b>Ból/dyskomfort</b>	
4.	<input type="checkbox"/> Nie odczuwa bólu ani dyskomfortu <input type="checkbox"/> Odczuwa umiarkowany ból lub dyskomfort <input type="checkbox"/> Odczuwa krańcowy ból lub dyskomfort
<b>Niepokój/przygnębienie</b>	
5.	<input type="checkbox"/> Nie jest niespokojny ani przygnębiony <input type="checkbox"/> Jest umiarkowanie niespokojny lub przygnębiony <input type="checkbox"/> Jest krańcowo niespokojny lub przygnębiony
<b>VAS-Ocena obecnego stanu zdrowia</b>	
Biorąc pod uwagę, że 0 na skali oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100- najlepszy wyobraźalny stan zdrowia proszę zaznaczyć na poniższej skali Pana/Pani dzisiejszy stan zdrowia	
	

### 18.7.4.2. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36<sup>25</sup>

<sup>24</sup> Kind P., Dolan P., Williams A.: Variations in population health status: results from a united Kingdom national questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316: 736-741.

<sup>25</sup> Tyłka J., Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiol Pol* 2009; 67: 1166-1169

Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj. funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 0–100 punktów dla każdej z ośmiu części kwestionariusza. Wyższa wartość punktowa wskazuje na lepsze zdrowie bądź wyższy poziom funkcjonowania. Kwestionariusz SF-36 można rozdzielić na dwie części: PCS (*Physical Component Score*), dotycząca funkcjonowania fizycznego, oraz MCS (*Mental Component Score*), dotycząca zdrowia psychicznego. Najczęstszymi komponentami skali PCS są: problemy zdrowotne ograniczające aktywność fizyczną, problemy zdrowotne (fizyczne) ograniczające pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych, dolegliwości bólowe i ogólna ocena stanu zdrowia, natomiast skali MCS – witalność, aktywność społeczna, problemy emocjonalne ograniczające pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych i ogólne zdrowie psychiczne.

1. Generalnie możesz powiedzieć, że stan twojego zdrowia jest:

- Doskonały  
 Dobry  
 Niezadowolający  
 Bardzo dobry  
 Zadowolający

2. Jak oceniasz stan swojego zdrowia w porównaniu z analogicznym okresem ubiegłego roku?

- Dużo lepiej niż rok temu  
 Bardzo podobnie jak rok temu  
 Dużo gorzej niż rok temu  
 Trochę lepiej teraz niż rok temu  
 Trochę gorzej niż rok temu

3. Poniżej wymieniono w punktach czynności wykonywane zazwyczaj w ciągu dnia. Czy aktualnie Twoje zdrowie ogranicza możliwości ich wykonania? Jeżeli tak, to jak bardzo?

Czynności	Bardzo ogranicza	Trochę ogranicza	Nie ogranicza wcale
<b>Czynności wymagające energii, takie jak: bieganie, podnoszenie ciężarów, uczestniczenie w sportach wymagających dużego zaangażowania</b>			
<b>Czynności o umiarkowanej trudności, takie jak: przesuwanie stołu, odkurzanie, gra w kręgle lub golfa</b>			
<b>Podnoszenie lub dźwiganie zakupów</b>			
<b>Pokonywanie kilku pięter schodów</b>			
<b>Pokonywanie jednego piętra schodów</b>			
<b>Schyłanie się lub przyklęknięcie</b>			
<b>Spacer dłuższy niż 1 km</b>			
<b>Spacer ok. 500 m</b>			
<b>Spacer ok. 100 m</b>			
<b>Kąpiel lub ubieranie się</b>			

4. Czy w ostatnim miesiącu miałeś(-aś) problemy z pracą lub codzienną aktywnością, które wynikały ze stanu zdrowia i powodowały:

	Tak	Nie
<b>Konieczność skrócenia czasu pracy lub innych czynności</b>		
<b>Gorsze samopoczucie niż oczekiwałeś(-aś)</b>		
<b>Ograniczenie w rodzaju pracy lub innych czynności</b>		
<b>Wystąpienie utrudnień w wykonywanej pracy lub innych czynności</b>		

5. Czy w ciągu ostatniego miesiąca miałeś(-aś) problemy związane z wykonywaną pracą lub codziennymi czynnościami! wynikające z problemów emocjonalnych (np. poczucie depresji, zdenerwowanie)?

	Tak	Nie
<b>Skrócenie czasu wykonywanej pracy lub innej aktywności</b>		
<b>Osiągnięcia (rezultaty) mniejsze, niż oczekiwałbyś(-abyś)</b>		
<b>Niemożność wykonywania pracy lub innej czynności tak starannie jak zwykle</b>		

6. Czy w ciągu ostatniego miesiąca twoje problemy zdrowotne lub emocjonalne miały wpływ na zwyczajne czynności, kontakty z rodziną, przyjaciółmi, sąsiadami lub innymi grupami?

- Nie, wcale  
 Czasami  
 Bardzo duży  
 Rzadko  
 Nawet bardzo

7. Ile razy odczuwałeś(-aś) ból w ciągu ostatniego miesiąca?

- Nigdy  
 Bardzo rzadko  
 Rzadko  
 Wyjątkowo  
 Często  
 Bardzo często

8. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca ból zakłócał Twoją normalną pracę (zawodową i domową)?

- Wcale  
 Średnio  
 Bardzo  
 Trochę  
 Nawet bardzo

9. Poniższe pytania dotyczą Twojego samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca. Na każde pytanie proszę udzielić jednej odpowiedzi najbardziej zbliżonej do stanu faktycznego. Ile razy wystąpił dany objaw w ciągu ostatniego miesiąca?

	Cały czas	Dużo czasu	Większość czasu	Mało czasu	Jakiś czas	Wcale
a) byłeś(-aś) pełen(-na) animuszu						
b) byłeś(-aś) bardzo zdenerwowany						
c) czułeś(-aś) się nic nie wart(-a) i nic nie było w stanie cię pocieszyć						
d) byłeś(-aś) wyciszony(-a) i spokojny(-a)						
e) byłeś(-aś) pełen(-na) energii						
f) byłeś(-aś) załamany(-a) i smutny(-a)						
g) czułeś(-aś) się zmarnowany(-a)						

10. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca Twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na kontakty towarzyskie (spotkania z rodziną i przyjaciółmi)?

- Cały czas  
 Część czasu  
 Wcale  
 Większość czasu  
 Mało czasu

11. Jak bardzo prawdziwe lub fałszywe są według Ciebie poniższe stwierdzenia?

	Szczególnie prawdziwe	Czasami prawdziwe	Nie wiem	Czasami fałszywe	Szczególnie fałszywe
a) uważam, że stan mojego zdrowia jest lepszy niż innych osób, które znam					
b) jestem zdrowszy od innych osób, które znam					
c) przypuszczam, że stan mojego zdrowia ulegnie pogorszeniu					
d) stan mojego zdrowia jest doskonały					

## 18.7.5. Narzędzia wykorzystywane w ocenie bezpieczeństwa

### 18.7.5.1. Skala SOWS

**Rysunek 8.**  
**Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów SOWS (ang. Subjective Opiate Withdrawal Scale)**

**Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)**

Instructions: Answer the following statements as accurately as you can. Circle the answer that best fits the way you feel now.

- 0=not at all
- 1=a little
- 2=moderately
- 3=quite a bit
- 4=extremely

	Not at all	A little	Moderately	Quite a bit	Extremely	How long after your last dose did THIS symptom begin? (hours)
1 I feel anxious.	0	1	2	3	4	
2 I feel like yawning.	0	1	2	3	4	
3 I'm perspiring.	0	1	2	3	4	
4 My eyes are tearing.	0	1	2	3	4	
5 My nose is running.	0	1	2	3	4	
6 I have goose flesh.	0	1	2	3	4	
7 I am shaking.	0	1	2	3	4	
8 I have hot flashes.	0	1	2	3	4	
9 I have cold flashes.	0	1	2	3	4	
10 My bones and muscles ache.	0	1	2	3	4	
11 I feel restless.	0	1	2	3	4	
12 I feel nauseous.	0	1	2	3	4	
13 I feel like vomiting.	0	1	2	3	4	
14 My muscles twitch.	0	1	2	3	4	
15 I have cramps in my stomach.	0	1	2	3	4	
16 I feel like shooting up now.	0	1	2	3	4	

The Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) consists of 16 symptoms rated in intensity by patients on a 5-point scale of intensity as follows: 0=not at all, 1=a little, 2=moderately, 3=quite a bit, 4=extremely. The total score is a sum of item ratings, and ranges from 0 to 64.

Mild Withdrawal is considered to be a score of 1 - 10.  
Moderate withdrawal is considered to be a score of 11 - 20.  
Severe withdrawal is considered to be 21 - 30.

Source: Reprinted from Himmelfarb et al 1987, p. 296, by courtesy of Marcel Dekker, Inc.

Other Sources: Gossop 1990; Bradley 1987.

### 18.7.5.2. Skala COWS

#### Rysunek 9.

Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów COWS (ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*)

{Module Name} Module

### Clinical Opiate Withdrawal Scale

Agency Name: \_\_\_\_\_

Site Name: \_\_\_\_\_

ID #: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

For each item, mark the choice that best describes the patient's signs or symptoms. Rate on just the apparent relationship to opiate withdrawal. For example, if heart rate is increased because the patient was jogging just prior to assessment, the increase would not add to the score.

1. Resting pulse rate:  
*Measured after patient is sitting or lying for 1 minute*  
Pulse rate 80 or below 0  
Pulse rate 81-100 1  
Pulse rate 101-120 2  
Pulse rate greater than 120 4  
\_\_\_\_\_ bpm
2. GI upset:  
*Over last ½ hour*  
No GI symptoms 0  
Stomach cramps 1  
Nausea or loose stool 2  
Vomiting or diarrhea 3  
Multiple episodes of diarrhea or vomiting 5
3. Sweating:  
*Over past ½ hour not accounted for by room temperature or patient activity*  
No report of chills or flushing 0  
Subject report of chills or flushing 1  
Flushed or observable moistness on face 2  
Beads of sweat on brow or face 3  
Sweat streaming off face 4
4. Tremor:  
*Observation of outstretched hands*  
No tremor 0  
Tremor can be felt, but not observed 1  
Slight tremor observable 2  
Gross tremor or muscle twitching 4
5. Restlessness:  
*Observation during assessment*  
Able to sit still 0  
Reports difficulty sitting still, but is able to do so 1  
Frequent shifting or extraneous movements of legs/arms 3  
Unable to sit still for more than a few seconds 5
6. Yawning:  
*Observation during assessment*  
No yawning 0  
Yawning once or twice during assessment 1  
Yawning three or more times during assessment 2  
Yawning several times per minute 4

ID #: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

7. Pupil size

- Pupils pinned or normal size for room light 0  
Pupils possibly larger than normal for room light 1  
Pupils moderately dilated 2  
Pupils so dilated that only the rim of the iris is visible 3

8. Anxiety or irritability

- None 0  
Patient reports increasing irritability or anxiousness 1  
Patient obviously irritable or anxious 2  
Patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult 3

9. Bone or joint aches:

*If patient was having pain previously, only the additional components attributed to opiate withdrawal is scored*

- Not present 0  
Mild diffuse discomfort 1  
Patient reports severe diffuse aching of joints/muscles 2  
Patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort 3

10. Gooseflesh skin

- Skin is smooth 0  
Piloerection of skin can be felt or hairs standing on arms 1  
Prominent piloerection 2

11. Runny nose or tearing:

*Not accounted for by cold symptoms or allergies*

- Not present 0  
Nasal stuffiness or unusually moist eyes 1  
Nose constantly running or tears streaming down cheeks 2

The total score is the sum of all 11 items.

Total Score: \_\_\_\_\_

**SCORE:**

5-12=mild  
13-24=moderate  
25-36=moderately severe  
more than 36=severe withdrawal

Reference: Wesson DR; Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs* 2003; 35(2): 253-259.

### 18.7.5.3. PAC-SYM

#### Rysunek 10.

Ocena ciężkości odnotowanych u pacjentów zapań według kwestionariusza PAC-SYM (ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*)

**Tabela 2.** Kwestionariusz oceny ciężkości zapań PAC-SYM. Jak ciężkie były następujące objawy w ciągu ostatnich 7 dni? (0 = brak objawu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = bardzo ciężki). Pytania podzielone na domeny: objawy brzuszne (ABD), odbytnicze (REC) oraz związane ze stolcem (STO)

ABD	1. Dyskomfort w brzuchu
	2. Ból brzucha
	3. Wzdęcia brzucha
	4. Bolesne wypróżnienia
REC	1. Uczucie ściskania w brzuchu
	2. Pieczenie odbytu podczas wypróżnienia lub po nim
	3. Krwawienie lub wysięk podczas wypróżnienia lub po nim
STO	1. Niezupełne wypróżnienie, tak jakby „nieukończony”
	2. Zbyt twardy stolec
	3. Zbyt mało stolca
	4. Napinanie się i wysiłek w celu wypróżnienia
	5. Uczucie parcia na stolec bez wypróżnienia („fałszywy alarm”)

[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 content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]


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



## 19. PIŚMIENICTWO

### 19.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
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) oraz w Rozporządzeniu 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.

- 
5. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
  6. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
  7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
  8. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychol Methods. 2006 Jun; 11(2):193-206.
  9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.

### 19.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

1. Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. Curr Med Res Opin. 2014 Jun; 30(6):1139-51. doi: 10.1185/03007995.2014.894501. Epub 2014 Mar 3.
2. Desai B, Freeman E, Huang E, Hung A, Knapp E, Breunig IM, et al. Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy. Expert Rev Clin Pharmacol 2014 Mar;7(2):203-9.

3. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Practice*. 2014 Feb; 14(2): 167-84.
4. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 27;8: CD004959. doi: 10.1002/14651858.CD004959.pub4; An update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 1; 39 (7): 556-63.
5. Atkinson TJ, Fudin J, Pandula A, Mirza M. Medication pain management in the elderly: unique and underutilized analgesic treatment options. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1669-89.
6. Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. Tapentadol extended release for chronic pain patients. *Adv Ther*. 2013 Jan;30(1):14-27.
7. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician*. 2013 Jan;16(1):27-40.
8. Merker M, Dinges G, Kocha t, Kranke P, Morin AM. Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien. *Der Schmerz* 2012; 26: 16-26. [Erratum: *Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone (Schmerz (2012) 26 (16-26) DOI:10.1007/s00482-011-1132-2). Schmerz 2012;26(6):724-5]*
9. Hoy SM. Tapentadol extended release: in adults with chronic pain. *Drugs*. 2012 Feb 12;72(3):375-93.
10. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a  $\mu$ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs*. 2011 May;25(5):359-70.
11. Manchikanti L, Ailinani H, Koyyalagunta D, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 2011 Mar-Apr;14(2):91-121.
12. Manchikanti L, Vallejo R, Manchikanti KN, et al. Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 2011 Mar-Apr;14(2):E133-56.
13. Riemsma R, Forbes C, Harker J, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin*. 2011 Oct; 27(10):1907-30. doi: 10.1185/03007995.2011.611494. Epub 2011 Sep 12. Review. Erratum in: *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan;28(1):148.
14. Candiotti KA, Gitlin MC. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution? *Curr Med Res Opin*. 2010 Jul;26(7):1677-84.
15. National Horizon Scanning Centre. Tapentadol (Palexia) prolonged-release for severe chronic pain Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2009.

### 19.3. Badania włączone do analizy głównej

#### Badanie Imanaka 2013

1. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Van Hove I, Ohsaka M, Wanibe M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr Med Res Opin* 2013;29(10):1399-409.

2. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT01165281  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01165281?term=NCT01165281&rank=1&sect=X015#all> [Ostatni dostęp w dniu 14.03.2014]

#### **Badanie Afilalo 2010**

3. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, van H, I, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):489-505.
4. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00421928  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00421928?term=NCT00421928&rank=1&sect=X0125#all> [Ostatni dostęp w dniu 04.04.2014]

#### **Badanie Buynak 2010**

5. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, van H, I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010 Aug;11(11):1787-804. [Erratum: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study (Expert Opin. Pharmacother. (2010) 11 (1787-1804)). *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2773.]
6. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00449176  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00449176?term=NCT00449176&rank=1&sect=X01235#all> [Ostatni dostęp w dniu 04.04.2014]

#### **Badanie Wild 2010**

7. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. *Pain Pract* 2010;10(5):416-27.
8. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00361504  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00361504?term=NCT00361504&rank=1&sect=X0125#all> [Ostatni dostęp w dniu 20.03.2014]

#### **Badanie Etropolski 2011**

9. Etropolski M, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. *Adv Ther* 2011;28(5):401-17.
10. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00784277  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00784277?term=NCT00784277&rank=1&sect=X0125#all> [Ostatni dostęp w dniu 26.03.2014]

#### **Badanie Kress 2014**

11. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, Dogan C, Etropolski MS, Eerdeken M. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician*. 2014 Jul-Aug;17(4):329-43.
12. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00472303  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00472303?term=NCT00472303&rank=1&sect=X01256#all> [Ostatni dostęp w dniu 30.07.2014]

#### 19.4. Skuteczność praktyczna

1. Schwittay A, Schumann C, Litzenburger BC, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic pain: Results of a noninterventional study involving general practitioners and internists. J Pain Palliative Care Pharmacother 2013;27(3):225-34
2. Agbalaka A, Schwenke K, Litzenburger B. [Tapentadol prolonged release for the treatment of severe chronic tumor pain in routine clinical practice]. MMW Fortschr Med. 2012 Dec 17;154 Suppl 4:123-30.
3. Strick V. Management of severe chronic pain with tapentadol prolonged release - long-term data from pain specialists. Curr Med Res Opin 2014 Jul 15;1-8

#### 19.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. 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.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Palexia retard® (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu [aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 06/09/2013]
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 24-07-2014 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 24-07-2014 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 24-07-2014 r.]

8. Desai B, Freeman E, Huang E, Hung A, Knapp E, Breunig IM, et al. Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014 Mar;7(2):203-9.
9. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Practice*. 2014 Feb; 14(2): 167-84.
10. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 27;8: CD004959. doi: 10.1002/14651858.CD004959.pub4; An update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 1; 39 (7): 556-63.
11. Merker M, Dinges G, Kocha t, Kranke P, Morin AM. Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien. *Der Schmerz* 2012; 26: 16-26. [Erratum: *Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone (Schmerz (2012) 26 (16-26) DOI:10.1007/s00482-011-1132-2)*. *Schmerz* 2012;26(6):724-5]
12. Candiotti KA, Gitlin MC. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution? *Curr Med Res Opin*. 2010 Jul;26(7):1677-84.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

16. Bettyanne McCann, Robert Lange, Bertil Steup, Archim Lange, Mila Etropolski. Patient Global Impression of Change Results from a 1-year open-label extension study of tapentadol release in patients with chronic osteoarthritis or low back pain. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 Suppl 10: 950, doi:10.1002/art.28717 (abstrakt).
17. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00487435  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00487435?term=NCT00487435&rank=1&sect=X0125#all> [Ostatni dostęp w dniu 16.04.2014]
18. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011 Jan;27(1):151-62.

19. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00455520  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00455520?term=NCT00455520&rank=1&sect=X025#all> [Ostatni dostęp w dniu 10.04.2014]
20. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, van H, I, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):489-505.
21. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00421928  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00421928?term=NCT00421928&rank=1&sect=X0125#all> [Ostatni dostęp w dniu 04.04.2014]
22. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, van H, I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010 Aug;11(11):1787-804.
23. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00449176  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00449176?term=NCT00449176&rank=1&sect=X01235#all> [Ostatni dostęp w dniu 04.04.2014]
24. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00486811  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486811> [Ostatni dostęp z dnia 14.04.2014]
25. Etropolski M, Lange B, Goldberg J, Steup A, Rauschkolb C. A pooled analysis of patient-specific factors and efficacy and tolerability of tapentadol extended release treatment for moderate to severe chronic pain. *J Opioid Manag* 2013 Sep;9(5):343-56.
26. 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*]
27. Merchant S, Provenzano D, Mody S, Ho KF, Etropolski M. Composite measure to assess efficacy/gastrointestinal tolerability of tapentadol ER versus oxycodone CR for chronic pain: pooled analysis of randomized studies. *J Opioid Manag* 2013 Jan;9(1):51-61.
28. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. Evaluation of blood pressure and heart rate in patients with hypertension who received tapentadol extended release for chronic pain: a post hoc, pooled data analysis. *Clin Drug Investig* 2014 Aug;34(8):565-76.
29. 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.
30. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00986258  
(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00986258?term=NCT00986258&rank=1>) [Ostatni dostęp w dniu 07.04.2014]
31. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Aielli F, Adile C, Ficorella C, et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin* 2012 Nov;28(11):1775-9.

32. Mercadante S, Porzio G, Adile C, Aielli F, Cortegiani A, Dickenson A, et al. Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2014 Jun 27;1-6
33. Steigerwald I, Muller M, Kujawa J, Balblanc JC, Calvo-Alen J. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release with tapentadol immediate release on-demand for the management of severe, chronic osteoarthritis-related knee pain: results of an open-label, phase 3b study. *J Pain Res* 2012;5:121-38.
34. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00983073 (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00983073>) [Ostatni dostęp w dniu 07.04.2014]
35. Sabatowski R, Schärnagel R, Gyllensvard A, Steigerwald S. Driving ability of patients with severe chronic low back or osteoarthritis knee pain on stable treatment with tapentadol prolonged release: a multicenter, open-label, phase 3b trial *Pain Ther* April 2014, DOI: 10.1007/s40122-014-0025-3.
36. Steigerwald I, Muller M, Davies A, Samper D, Sabatowski R, Baron R, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 2012 Jun;28(6):911-36.
37. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00983385 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00983385?term=NCT00983385&rank=1>) [Ostatni dostęp w dniu 07.04.2014]
38. 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.
39. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00982280 (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00982280>) [Ostatni dostęp w dniu 07.04.2014]
40. Schwittay A, Schumann C, Litzenburger BC, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic pain: Results of a noninterventional study involving general practitioners and internists. *Palliative Care Pharmacother* 2013;27(3):225-34.
41. Agbałaka A, Schwenke K, Litzenburger B. [Tapentadol prolonged release for the treatment of severe chronic tumor pain in routine clinical practice]. *MMW Fortschr Med.* 2012 Dec 17;154 Suppl 4:123-30.
42. Strick V. Management of severe chronic pain with tapentadol prolonged release - long-term data from pain specialists. *Curr Med Res Opin* 2014 Jul 15;1-8

## 19.6. Ograniczenia i dyskusja

- [Redacted text]
2. Charakterystyki produktu leczniczego Palexia retard® (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 06/09/2013 [materiały dostarczone przez zleceniodawcę analizy].
- [Redacted text]

4. 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.).
5. ICSI, [https://www.icsi.org/\\_asset/bw798b/ChronicPain.pdf](https://www.icsi.org/_asset/bw798b/ChronicPain.pdf) (Data ostatniego dostępu: maj 2014 r.).
6. 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.
7. 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.)
8. 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.
9. 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.

## 19.7. Badania wyłączone z analizy głównej

Przedstawiono powody wykluczenia z analizy głównej dla badań analizowanych w postaci pełnych tekstów. Nie zamieszczono badań odrzuconych, jako duplikaty lub na podstawie analizy tytułów i streszczeń, jak również abstraktów/posterów do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów (za wyjątkiem tych, które zawierają dane nie zamieszczone w publikacji).

1. Tapentadol (Palexia) for severe acute pain (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2009 (**nieadekwatna interwencja/ abstrakt strukturalny**)
2. Tapentadol (Palexia) prolonged-release for severe chronic pain (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2009. (**abstrakt strukturalny**)
3. Tapentadol prolonged release (Palexia® SR) (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2011. (**abstrakt strukturalny**)
4. Afilalo M, Stegmann JU, Upmalis D. Tapentadol immediate release: A new treatment option for acute pain management. J Pain Res 2010;3:1-9. (**nieadekwatna interwencja/ badanie wtórne**)
5. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. Pain Physician 2013;16(1):27-40. (**przegląd systematyczny**)
6. Agbalaka A, Schwenke K, Litzenburger B. [Tapentadol prolonged release for the treatment of severe chronic tumor pain in routine clinical practice]. MMW Fortschr Med 2012 Dec 17;154 Suppl 4:123-30 (**brak RCT/badanie obserwacyjne, IV fazy**)
7. Atkinson TJ, Fudin J, Pandula A, Mirza M. Medication pain management in the elderly: unique and underutilized analgesic treatment options. Clin Ther 2013 Nov;35(11):1669-89. (**przegląd systematyczny**)
8. Baron R, Martin-Mola E, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. Pain Pract 2014 Apr 17. (**nieadekwatna grupa kontrolna**)



9. Baron R, Schwittay A, Binder A, Hoper J, Helfert S, Falke D, et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release (PR) versus oxycodone/ naloxone pr for severe chronic low back pain with a neuropathic pain component. *Pain Pract* 2014;14:59-60. **(abstrakt/nieadekwatna grupa kontrolna)**
10. Baron R, Kern U, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and tolerability of a moderate dose of tapentadol prolonged release for managing severe, chronic low back pain with a neuropathic component: An open-label continuation arm of a randomized phase 3b study. *Pain Pract* 2014 **(brak grupy kontrolnej)**
11. [Redacted]
12. Bettyanne McCann, Robert Lange, Bertil Steup, Archim Lange, Mila Etropolski. Patient Global Impression of Change Results from a 1-year open-label extension study of tapentadol release un patients with chronic osteoarthritis or low back pain. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 Suppl 10: 950, doi:10.1002/art.28717 **(abstrakt do badania extension)**.
13. Biondi D, Xiang J, Benson C, Etropolski M, Moskovitz B, Rauschkolb C. Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. *Pain Physician* 2013;16(3):E237-E246. **(nieadekwatna populacja/ nieadekwatna interwencja)**
14. Biondi D, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. A post hoc pooled data analysis to evaluate blood pressure (BP) and heart rate (HR) measurements in patients with a current or prior history of hypertension who received tapentadol ER, oxycodone CR, or placebo in chronic pain studies. *J Pain* 2011;Conference: 30th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society Austin, TX United States. Conference Start: 20110519 Conference End: 20110521. Conference Publication. **(abstrakt konferencyjny)**
15. Biondi DM, Xiang J, Lange R, Etropolski M, Vorsanger G, Moskovitz B. Tapentadol extended release versus oxycodone controlled release for management of chronic low back or osteoarthritis pain: analyses of study discontinuations due to constipation, nausea, or vomiting in a 1-year safety study. Poster presented at the 29th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society (APS), may 6-8, 2010, Baltimore, Maryland [Poster udostępniony przez zleceniodawcę wyłącznie na potrzeby oceny HTA - materiały poufne] **(poster konferencyjny)**.
16. Biondi David M., Jim Xiang, Gary Vorsanger, Bruce Moskovitz, Judy Ashworth, Mila Etropolski. Tapentadol Extended Release Versus Oxycodone Controlled Release for Management of Chronic Low Back or Osteoarthritis Pain: Influence of Prior Opioid Experience on Study Discontinuations Due to Constipation, Nausea, or Vomiting in a 1-Year Safety Study. The 29th annual scientific meeting of the American pain society (APS), May 6-8, 2010, Baltimore, Maryland. [Poster udostępniony przez zleceniodawcę wyłącznie na potrzeby oceny HTA - materiały poufne] **(poster konferencyjny)**
17. Biondi David M., Jim Xiang, Robert Lange, Mila Etropolski, Gary Vorsanger, Bruce Moskovitz. Tolerability of Tapentadol Extended Release Versus Oxycodone Controlled Release in Elderly Patients With Chronic Low Back or Osteoarthritis Pain in a 1-Year Safety Study. The 29th annual scientific meeting of the American pain society (APS), May 6-8, 2010, Baltimore, Maryland. [Poster udostępniony przez zleceniodawcę wyłącznie na potrzeby oceny HTA - materiały poufne] **(poster konferencyjny)**

18. Binder A, Baron R, Schwittay A, Hoper J, Helfert S, Falke D, et al. Safety/tolerability of tapentadol prolonged release (pr) versus oxycodone/ naloxone pr for severe chronic low back pain with a neuropathic pain component. *Pain Pract* 2014;14:61 **(abstrakt/ nieadekwatna grupa kontrolna)**
19. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. Evaluation of blood pressure and heart rate in patients with hypertension who received tapentadol extended release for chronic pain: a post hoc, pooled data analysis. *Clin Drug Investig* 2014 Aug;34(8):565-76. **(badania wtórne/analiza zbiorcza)**
20. Candiotti KA, Gitlin MC. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: Tapentadol, a step toward a solution. *Curr Med Res Opin* 2010;26(7):1677-84. **(przegląd systematyczny)**
21. Cepeda MS, Sutton A, Weinstein R, Kim M. Effect of tapentadol extended release on productivity: results from an analysis combining evidence from multiple sources. *Clin J Pain* 2012 Jan;28(1):8-13. **(badanie wtórne)**
22. Cepeda MS, Fife D, Kihm MA, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of the Risks of Shopping Behavior and Opioid Abuse Between Tapentadol and Oxycodone and Association of Shopping Behavior and Opioid Abuse. *Clin J Pain* 2013 Dec 23. **(nieadekwatna interwencja/kohortowe badanie retrospektywne)**
23. Cepeda MS, Fife D, Ma Q, Ryan PB. Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: results from a cohort study. *J Pain* 2013 Oct;14(10):1227-41. **(nieadekwatna interwencja/kohortowe badanie retrospektywne)**
24. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of opioid doctor shopping for tapentadol and oxycodone: a cohort study. *J Pain* 2013 Feb;14(2):158-64. **(nieadekwatna interwencja/kohortowe badanie retrospektywne)**
25. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 27; 8: CD004959. doi: 10.1002/14651858.CD004959.pub4; An update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014 Apr 1; 39 (7): 556-63. **(przegląd systematyczny)**
26. Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jun; 30(6):1139-51. doi: 10.1185/03007995.2014.894501. Epub 2014 Mar 3 **(przegląd systematyczny)**
27. Daniels S, Casson E, Stegmann JU, Oh C, Okamoto A, Rauschkolb C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr Med Res Opin* 2009 Jun;25(6):1551-61. **(nieadekwatna populacja/ nieadekwatna interwencja)**
28. Daniels SE, Upmalis D, Okamoto A, Lange C, Haeussler J. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin* 2009;25(3):765-76. **(nieadekwatna populacja/ nieadekwatna interwencja)**
29. De Leon-Casasola OA. Opioids for the treatment of non-cancer pain. *Rev Mex Anesthesiol* 2012;35(SUPPL1):S321-S327. **(badanie wtórne)**
30. Desai B, Freeman E, Huang E, Hung A, Knapp E, Breunig IM, et al. Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014 Mar;7(2):203-9. **(przegląd systematyczny)**

31. Erlich DR, Bodine W. Tapentadol (nucynta) for treatment of pain. Am Fam Physician 2012 May 1;85(9):910-1. **(badanie wtórne)**
32. Etropolski M, Lange B, Goldberg J, Steup A, Rauschkolb C. A pooled analysis of patient-specific factors and efficacy and tolerability of tapentadol extended release treatment for moderate to severe chronic pain. J Opioid Manag 2013 Sep;9(5):343-56. **(badanie wtórne/analiza zbiorcza,retrospektywna)**  
[Redacted text]
35. Etropolski MS, Okamoto A, Shapiro DY, Rauschkolb C. Dose conversion between tapentadol immediate and extended release for low back pain. Pain Physician 2010;13(1):61-70. **(badanie cross-over)**
36. Etropolski M, Huiling P, Smit H, et al. (NCT00745069) A 4-Week Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Forced-Titration Phase 2b Study Comparing Efficacy and Safety of Ascending Doses of CG5503 Prolonged Release (PR) up to 233 mg b.i.d. and Oxycodone CR 20 mg Prolonged Release up to 20 mg b.i.d. to Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Pain Due to Osteoarthritis of the Knee (KF5503/19 (R331333-PAI-2001)). Raritan, NJ: Grünenthal GmbH, in codevelopment with Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, 2007:1-2682 **(brak dostępu /badanie nieopublikowane)**
37. Frampton JE. Tapentadol immediate release: A review of its use in the treatment of moderate to severe acute pain. Drugs 2010;70(13):1719-43. **(nieadekwatna interwencja/ przegląd systematyczny)**
38. Freitas J, Vieira R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with tapentadol: Our 7 patient experience. Pain Pract 2014;14:127 **(abstrakt)**
39. 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. **(brak RCT/brak grupy kontrolnej)**
40. Gladstein G. (NCT00745069) Clinical study report synopsis: a 4-week randomized, multicenter, double-blind, placebo- and active- controlled, parallel-group, forcedtitration Phase 2b study comparing efficacy and safety of ascending doses of CG5503 prolonged release (PR) up to 233 mg twice daily (b.i.d.) and oxycodone prolonged release up to 20 mg b.i.d. to placebo in subjects with moderate to severe chronic pain due to osteoarthritis of the knee. Aachen: Grünenthal, 2007: 1-5. [http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR004183\\_CSR.pdf](http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR004183_CSR.pdf) [Last accessed 17 August 2011]. **(brak dostępu /badanie nieopublikowane)**
41. Guay DR. Is tapentadol an advance on tramadol? Consult Pharm 2009 Nov;24(11):833-40. **(nieadekwatna populacja /badanie wtórne)**
42. Göhler K, Brett M, Smit JW, Rengelshausen J, Terlinden R. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of tapentadol following oral administration of immediate- and prolonged-release

- formulations. International journal of clinical pharmacology and therapeutics 2013;51:338-48. **(nieadekwatna populacja/nieadekwatne punkty końcowe)**
43. Hale M, Upmalis D, Okamoto A, Lange C, Rauschkolb C. Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. Curr Med Res Opin 2009 May;25(5):1095-104. **(nieadekwatna interwencja)**
44. Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU, Oh C, Upmalis D. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: A 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. Clin Ther 2009;31(2):260-71. **(nieadekwatna populacja/nieadekwatna interwencja)**
45. Hartrick CT. Tapentadol immediate-release for acute pain. Expert Rev Neurother 2010;10(6):861-9. **(nieadekwatna interwencja/badanie wtórne)**
46. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: A (mu)-Opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. CNS Drugs 2011;25(5):359-70. **(przegląd systematyczny)**
47. Hoy SM. Tapentadol extended release: in adults with chronic pain. Drugs. 2012 Feb 12;72(3):375-93. **(przegląd systematyczny)**
48. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Ohashi H, Hirose K, Matsumura T. Ready Conversion of Patients with Well-Controlled, Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-related Pain on Other Opioids to Tapentadol Extended Release. Clin Drug Investig 2014 Jul;34(7):501-11 **(nieadekwatna populacja)**
49. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Van H, I, Ohsaka M, Wanibe M, et al. Adverse event reporting in the recent study by Imanaka et al. describing the efficacy and safety of tapentadol extended release for tumor-related pain. Curr Med Res Opin 2014 May 12;1-2 **(list/komentarz)**.
50. Jain D, Basniwal PK. Tapentadol, a novel analgesic: Review of recent trends in synthesis, related substances, analytical methods, pharmacodynamics and pharmacokinetics. Bull Fac Pharm Cairo Univ 2013;51(2):283-9. **(nieadekwatne punkty końcowe/farmakokinetyka, farmakodynamika)**
51. Jeong ID, Camilleri M, Shin A, Iturrino J, Boldingh A, Busciglio I, et al. A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans. Aliment Pharmacol Ther 2012;35(9):1088-96. **(nieadekwatna populacja/ zdrowi)**
52. Kavanagh S, Kwong WJ, Hammond GC, Nelson W, Upmalis D, Yang M. Pain relief and tolerability balance of immediate release tapentadol or oxycodone treatment for patients with moderate to severe osteoarthritis or low back pain. Pain Med 2012 Sep;13(9):1110-20. **(nieadekwatna interwencja/analiza post hoc)**
53. Kleinert R, Lange C, Steup A, Black P, Goldberg J, Desjardins P. Single dose analgesic efficacy of tapentadol in postsurgical dental pain: The results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesth Analg 2008;107(6):2048-55. **(nieadekwatna populacja/ nieadekwatna interwencja)**
54. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release for the management of moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Poster presented at the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) 11th Annual Pain Medicine Meeting, November 15-18 2012, Miami, Florida. **(poster konferencyjny)**
55. Kwong WJ, Hammond G, Upmalis D, Okamoto A, Yang M, Kavanagh S. Bowel function after tapentadol and oxycodone immediate release (IR) treatment in patients with low back or osteoarthritis pain. Clin J Pain 2013 Aug;29(8):664-72. **(nieadekwatna interwencja/analiza post hoc)**

56. 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*] **(badania wtórne/analiza zbiorcza)**
57. Lin J, Chow W, Mody S, Rupnow MFT, Vo L. Real-world evaluation of adverse event related outcomes in hospitalized patients using tapentadol immediate-release (IR) vs. oxycodone immediate-release (IR). *Reg Anesth Pain Med* 2013;38(1). **(abstrakt)**
58. Manchikanti L, Ailiani H, Koyyalagunta D, Datta S, Singh V, Eriator I, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011;14(2):91-121. **(przegląd systematyczny)**
59. Manchikanti L, Vallejo R, Manchikanti IV KN, Benyamin RM, Datta S, Christo PJ. Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011;14(2):E133-E156. **(przegląd systematyczny)**
60. Matthews ML, Lufkin R. Tapentadol: A novel centrally acting analgesic for moderate-to-severe acute pain. *J Pharm Technol* 2011;27(1):27-34. **(nieadekwatna interwencja/ przegląd systematyczny)**
61. Mendis V. Role of tapentadol in pain management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012 Mar;73(3):143-7. **(badanie wtórne)**
62. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Aielli F, Adile C, Ficarella C, et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin* 2012 Nov;28(11):1775-9. **(brak RCT/brak grupy kontrolnej)**
63. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, Adile C, Verna L, Ficarella C, et al. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: Conversion ratio with other opioids. *Curr Med Res Opin* 2013;29(6):661-6. **(nieadekwatne punkty końcowe/badanie typu exploratory)**
64. Mercadante S, Porzio G, Adile C, Aielli F, Cortegiani A, Dickenson A, et al. Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2014 Jun 27;1-6 **(brak RCT/brak grupy kontrolnej)**
65. Merchant S, Provenzano D, Mody S, Ho KF, Etropolski M. Composite measure to assess efficacy/gastrointestinal tolerability of tapentadol ER versus oxycodone CR for chronic pain: pooled analysis of randomized studies. *J Opioid Manag* 2013 Jan;9(1):51-61. **(badanie wtórne/analiza zbiorcza)**
66. Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM. [Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone: a meta-analysis of randomized controlled comparative studies]. *Schmerz* 2012;26(1):16-26. [Erratum: *Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone (Schmerz (2012) 26 (16-26) DOI:10.1007/s00482-011-1132-2). Schmerz 2012;26(6):724-5*]. **(przegląd systematyczny)**
67. Munoz CDM, Lopez RE, Contreras MJ. Pain treatment with tapentadol in departments of radiation oncology. *Palliative Med* 2014;28(6):847-8 **(abstrakt)**
68. Moorman-Li R, Motycka CA, Inge LD, Congdon JM, Hobson S, Pokropski B. A review of abuse-deterrent opioids for chronic nonmalignant pain. *P T* 2012;37(7):412-21. **(badanie wtórne/poglądowe)**
69. National Horizon Scanning Centre. Tapentadol (Palexia) prolonged-release for severe chronic pain Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2009. **(przegląd systematyczny)**.

70. Niscola P, Tendas A, Giovannini M, Scaramucci L, Cupelli L, Ferrannini M, et al. Pain management in hematological patients with major organ dysfunctions and comorbid illnesses. *cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2012;10(2):135-47. **(badanie wtórne)**
71. Nalysnyk L, Kavanagh S, Xu Y, Mercaldi K, Martin A, Merchant S. Tolerability of oral long-acting opioids in the treatment of chronic pain: A systematic literature review and meta-analysis. *Value Health* 2011;14(7):A410. **(abstract konferencyjny)**
72. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schafer M, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011;27(10):1907-30. Erratum in: *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan;28(1):148. **(przegląd systematyczny)**
73. Rauschkolb-Loeffler C, Okamoto A, Steup A, Lange C. Efficacy and tolerability of tapentadol for relief of moderate-to-severe chronic pain due to osteoarthritis of the knee [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):507 **(abstrakt)**
74. Sabatowski R, Scharnagel R, Gyllensvard A, Steigerwald S. Driving ability of patients with severe chronic low back or osteoarthritis knee pain on stable treatment with tapentadol prolonged release: a multicenter, open-label, phase 3b trial *Pain Ther* April 2014, DOI: 10.1007/s40122-014-0025-3. **(brak RCT/brak grupy kontrolnej)**
75. Santos J, Costa J, Fareleira F, Alarcao J, Vaz-Carneiro A. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2012;Issue 6. **(protokół przeglądu/brak wyników)**
76. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011 Jan;27(1):151-62. **(nieadekwatna grupa kontrolna)**
77. Schwittay A, Schumann C, Litzenburger BC, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic pain: Results of a noninterventional study involving general practitioners and internists. *J Pain Palliative Care Pharmacother* 2013;27(3):225-34. **(brak RCT/badanie obserwacyjne, IV fazy)**
78. Schwittay A, Baron R, Binder A, Helfert S, Hoper J, Falke D, et al. Effects of tapentadol prolonged release (pr) versus oxycodone/naloxone pr on quality-of-life/function measures in patients with severe, chronic low back pain with a neuropathic pain component. *Pain Pract* 2014;14:62. **(abstrakt/nieadekwatna grupa kontrolna)**
79. Shapiro DY, Lange B, Karcher K, Etropolski MS. Impact of tapentadol extended release (ER) on neuropathic pain symptoms in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: Results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled, phase 3 study. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38(1). **(abstrakt)**
80. Smit H, Masukawa L, Weiner S, et al. A 5-Week Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Arm, Forced-Titration Phase IIB Study Comparing Efficacy and Safety of Ascending Doses of CG5503 Prolonged-Release (PR) up to 233 mg and Tramadol Prolonged-Release (PR) up to 200 mg b.i.d. to Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Low Back Pain (KF5503/20 (R331333-PAI-2002)). Raritan, NJ: Grünenthal GmbH; in codevelopment with Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, 2007:1-3381 **(brak dostępu /badanie nieopublikowane)**
81. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Practice*. 2014 Feb; 14(2): 167-84. **(przegląd systematyczny)**

82. Stegmann JU, Weber H, Steup A, Okamoto A, Upmalis D, Daniels S. The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3185-96. **(nieadekwatna populacja/nieadekwatna interwencja)**
83. Steigerwald I, Muller M, Kujawa J, Balblanc JC, Calvo-Alen J. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release with tapentadol immediate release on-demand for the management of severe, chronic osteoarthritis-related knee pain: results of an open-label, phase 3b study. *J Pain Res* 2012;5:121-38. **(brak RCT/brak grupy kontrolnej)**
84. Steigerwald I, Muller M, Davies A, Samper D, Sabatowski R, Baron R, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 2012 Jun;28(6):911-36. **(brak RCT/brak grupy kontrolnej)**
85. 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. **(brak RCT/brak grupy kontrolnej)**
86. Stoops WW, Glaser PE, Rush CR. Miotic and subject-rated effects of therapeutic doses of tapentadol, tramadol, and hydromorphone in occasional opioid users. *Psychopharmacology (Berl)* 2013 Jul;228(2):255-62. **(nieadekwatne punkty końcowe/farmakokinetyka)**
87. Strick V. Management of severe chronic pain with tapentadol prolonged release - long-term data from pain specialists. *Curr Med Res Opin* 2014 Jul 15;1-8 **(brak RCT/badanie obserwacyjne, IV fazy)**
88. Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. Tapentadol Extended Release for Chronic Pain Patients. *Adv Ther* 2013;1-14. **(przegląd systematyczny)**
89. Torres Morera LM. Tapentadol retard for severe chronic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(5):283-90. **(badanie wtórne)**
90. Tsutaoka B, Ho R, Kearney T. Tapentadol vs tramadol: Comparative toxicity utilizing data reported to the national poison data system. *Clin Toxicol* 2012; 50(7): 669. **(abstrakt badania retrospektywnego)**
91. Vadivelu N, Timchenko A, Huang Y, Sinatra R. Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *J Pain Res* 2011;4:211-8. **(badanie wtórne)**
92. Vadivelu N, Huang Y, Mirante B, Jacoby M, Braveman FR, Hines RL, et al. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5(1):151-9. **(badanie wtórne/poglądowe)**
93. van Ojik AL, Jansen PAF, Brouwers JRBJ, van Roon EN. Treatment of chronic pain in older people: Evidence-based choice of strong-acting opioids. *Drugs Aging* 2012;29(8):615-25. **(nieadekwatna interwencja/ przegląd systematyczny)**
94. Vinik A, Shapiro D, Rauschkolb-Loffler C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol extended release (ER) in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): Results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo-controlled study. *J Pain* 2012;13(4):572. **(abstrakt konferencyjny/nieadekwatna grupa kontrolna)**
95. Vinik A, Shapiro D, Rauschkolb C, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy: Results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo-controlled study [poster]. Presented at the 31st Annual Scientific Meeting of the American Pain Society (APS); 16 - 19 May 2012 Honolulu, HI, USA **(poster konferencyjny/nieadekwatna grupa kontrolna)**

96. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkölb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A Randomized-Withdrawal, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of Tapentadol Extended Release in Patients With Chronic, Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care* 2014 May 21 (**abstrakt/ nieadekwatna grupa kontrolna**)
97. Vorsanger G, Xiang J, Okamoto A, Upmalis D, Moskovitz B. Evaluation of study discontinuations with tapentadol immediate release and oxycodone immediate release in patients with low back or osteoarthritis pain. *J Opioid Manag* 2010 May;6(3):169-79. (**nieadekwatna interwencja/analiza post hoc**)
98. Vorsanger G, Xiang J, Biondi D, Upmalis D, Delfgaauw J, Allard R, et al. Post hoc analyses of data from a 90-day clinical trial evaluating the tolerability and efficacy of tapentadol immediate release and oxycodone immediate release for the relief of moderate to severe pain in elderly and nonelderly patients. *Pain Res Manage* 2011;16(4):245-51. (**nieadekwatna interwencja/analiza post hoc**)
99. Vorsanger GJ, Klopfer AM, Xiang J, Benson CJ, Moskovitz BL, Rosenthal NR. Immediate-release tapentadol or oxycodone for treatment of acute postoperative pain after elective arthroscopic shoulder surgery: A randomized, phase IIIb study. *J Opioid Manage* 2013;9(4):281-90. (**nieadekwatna populacja/ nieadekwatna interwencja**)
100. Vorsanger GJ, Farrell J, Xiang J, Chow W, Moskovitz BL, Rosenthal NR. Tapentadol, oxycodone or placebo for acute pain of vertebral compression fractures: A randomized Phase IIIb study. *Pain Manage* 2013;3(2):109-18. (**nieadekwatna populacja/ nieadekwatna interwencja**)
101. Vosburg SK, Jones JD, Manubay JM, Ashworth JB, Shapiro DY, Comer SD. A comparison among tapentadol tamper-resistant formulations (TRF) and OxyContin(R) (non-TRF) in prescription opioid abusers. *Addiction* 2013 Jun;108(6):1095-106. (**nieadekwatna populacja/ zdrowi**)
102. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: A centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009;31(12):2804-18. (**nieadekwatna interwencja/przegląd systematyczny uwzględniający badania dla TAP<sub>TR</sub>**)
103. White V, Ballard SL. Meta-analysis of the tolerability of tapentadol. *Pharmacotherapy* 2011;31(10):367e. (**abstrakt konferencyjny**)



## 20. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego (analiza główna).....	28
Tabela 2. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego .....	34
Tabela 3. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych/ raportów HTA.....	45
Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną TAP <sub>ER</sub> (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu (Coluzzi 2014, Atkinson 2013, Taylor 2013, Afilało 2013, Hoy 2012, Hartrick 2011, Manchikanti 2011a, Manchikanti 2011b, Riemsma 2011) .....	47
Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do analizy: Imanaka 2013.....	63
Tabela 6. Przepływ pacjentów w badaniu Imanaka 2013 .....	65
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Imanaka 2013.....	66
Tabela 8. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Imanaka 2013).....	67
Tabela 9. Charakterystyka interwencji (Imanaka 2013).....	68
Tabela 10. Lista leków zakazanych w czasie trwania badania (Imanaka 2013).....	70
Tabela 11. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Imanaka 2013) .....	71
Tabela 12. Ocena natężenia bólu za pomocą skali NRS po 4 tyg. leczenia (ostatnie 3 dni podawania leku); TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013) .....	72
Tabela 13. Ocena natężenia bólu za pomocą skali NRS w zależności od uwzględnionej metody dotyczącej uzupełnienia brakujących danych (BOCF, WOCF, OCA); TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013) .....	73
Tabela 14. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia po 4 tyg. odpowiedzi na leczenie (≥30% poprawa, ≥50% poprawa); TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013).....	74
Tabela 15. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy/braku zmian/pogorszenia według skali PGIC po 1. i 4. tyg. leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013).....	75
Tabela 16. Liczby, odsetki oraz iloraz szans zastosowania terapii ratunkowej po 4 tyg. leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013) .....	76
Tabela 17. Różnica średniej końcowej liczby dni, w których pacjenci stosowali terapię doraźną, po 4 tyg. leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013).....	77
Tabela 18. Różnica średniej końcowej liczby dawek zastosowanego leku ratunkowego na dzień; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013) .....	77
Tabela 19. Różnica średniej końcowej całkowitej dziennej dawki (TDD) MOR <sub>IR</sub> ; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013) .....	78
Tabela 20. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu (ogółem, z powodu progresji choroby); TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013) .....	79
Tabela 21. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013) .....	80
Tabela 22. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs: ogółem, progresji choroby oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Imanaka 2013).....	80

<b>Tabela 23. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)</b> .....	81
<b>Tabela 24. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (4 tyg. + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)</b> .....	82
<b>Tabela 25. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych tj. progresji choroby (4 tyg. + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)</b> .....	82
<b>Tabela 26. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)</b> .....	82
<b>Tabela 27. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs występujące u ≥5%); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)</b> .....	83
<b>Tabela 28. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń żołądkowo jelitowych podczas 1 tygodnia leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)</b> .....	84
<b>Tabela 29. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs) w subpopulacji Japończyków oraz Koreańczyków; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Imanaka 2013)</b> .....	84
<b>Tabela 30. Charakterystyka badania włączonego do analizy: Kress 2014</b> .....	87
<b>Tabela 31. Przepływ pacjentów w badaniu Kress 2014</b> .....	90
<b>Tabela 32. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Kress 2014</b> .....	91
<b>Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (faza miareczkowania) (Kress 2014)^</b> .....	92
<b>Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (faza leczenia podtrzymującego) (Kress 2014)</b> ..	93
<b>Tabela 35. Charakterystyka interwencji (Kress 2014)</b> .....	94
<b>Tabela 36. Lista leków zakazanych/niedozwolonych w czasie trwania badania (Kress 2014)</b> .....	95
<b>Tabela 37. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Kress 2014)</b> .....	96
<b>Tabela 38. Ocena natężenia bólu (obecnego i średniego) za pomocą skali NRS po 2 tyg. leczenia (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)</b> .....	98
<b>Tabela 39. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia po fazie miareczkowania odpowiedzi na leczenie; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)</b> .....	100
<b>Tabela 40. Liczby, odsetki oraz iloraz szans zastosowania terapii ratunkowej po 2 tyg. okresu miareczkowania; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)</b> .....	101
<b>Tabela 41. Różnica średniej końcowej całkowitej dziennej dawki (TDD) MOR<sub>TR</sub> po 2 tyg. okresu miareczkowania; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)</b> .....	101
<b>Tabela 42. Różnice średnich zmian wartości w zakresie oceny jakości życia według EQ-SD (Health Status Index oraz Health State VAS) po 2 tyg. leczenia (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)</b> .....	103
<b>Tabela 43. Różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych dla fizycznej i psychicznej skali oceny jakości życia wg. kwestionariusza SF-36; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)</b> .....	104
<b>Tabela 44. Liczby i odsetki pacjentów, którzy jakość snu ocenili na co najmniej dobrą, zadowalającą oraz złą za pomocą SQ, po 2 tyg. leczenia (faza miareczkowania) wraz z obliczonymi ilorazami szans; TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)</b> .....	105
<b>Tabela 45. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)</b> .....	107
<b>Tabela 46. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia (faza miareczkowania); TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> (Kress 2014)</b> .....	107

Tabela 47. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs (faza miareczkowania); TAP <sub>ER</sub> vs MOR <sub>CR</sub> (Kress 2014) .....	108
Tabela 48. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (faza miareczkowania); TAP <sub>ER</sub> vs MOR <sub>CR</sub> (Kress 2014) .....	109
Tabela 49. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych TEAEs tj. nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (faza miareczkowania); TAP <sub>ER</sub> vs MOR <sub>CR</sub> (Kress 2014) .....	109
Tabela 50. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem^ (TEAEs) (faza miareczkowania); TAP <sub>ER</sub> vs MOR <sub>CR</sub> (Kress 2014) .....	110
Tabela 51. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs) prowadzących do zgonu (2 tyg. + 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku dla pacjentów, którzy wypadli z okresu miareczkowania) TAP <sub>ER</sub> vs MOR <sub>CR</sub> (Kress 2014) .....	110
Tabela 52. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs według MedDRA oraz występujące u ≥5%) (faza miareczkowania); TAP <sub>ER</sub> vs MOR <sub>CR</sub> (Kress 2014) .....	111
Tabela 53. Różnice średnich zmian w zakresie oceny ciężkość zapać wg PAC-SYM po 2 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; TAP <sub>ER</sub> vs MOR <sub>CR</sub> (Kress 2014) .....	113
Tabela 54. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia braku lub łagodnych objawów odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs MOR <sub>CR</sub> (Kress 2014) .....	114
Tabela 55. Charakterystyka badania włączonego do analizy: <i>Etropolski 2011</i> .....	117
Tabela 56. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Etropolski 2011</i> .....	119
Tabela 57. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>Etropolski 2011</i> .....	119
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>Etropolski 2011</i> ) .....	120
Tabela 59. Charakterystyka interwencji ( <i>Etropolski 2011</i> ) .....	123
Tabela 60. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w leczeniu/badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> ( <i>Etropolski 2011</i> ) .....	125
Tabela 61. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs); TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> ( <i>Etropolski 2011</i> ) .....	125
Tabela 62. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> ( <i>Etropolski 2011</i> ) .....	126
Tabela 63. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs); TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> ( <i>Etropolski 2011</i> ) .....	126
Tabela 64. Różnice średnich końcowych w zakresie średniej liczby wypróżnień (SBM) w czasie 4-tyg. leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> ( <i>Etropolski 2011</i> ) .....	128
Tabela 65. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej, TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> ( <i>Afilalo 2010</i> , <i>Buynak 2010</i> , [REDACTED]) .....	130
Tabela 66. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Afilalo 2010</i> , <i>Buynak 2010</i> , [REDACTED] .....	132
Tabela 67. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań <i>Afilalo 2010</i> , <i>Buynak 2010</i> i [REDACTED] .....	135
Tabela 68. Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach włączonych; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> ( <i>Afilalo 2010</i> , <i>Buynak 2010</i> , [REDACTED]) .....	137
Tabela 69. Charakterystyka interwencji ( <i>Afilalo 2010</i> , <i>Buynak 2010</i> , [REDACTED]) .....	138

**Tabela 70. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010, ██████████) .....**

██████████	142
██████████	146

**Tabela 72. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia oceny według skali BPI po 15. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Buynak 2010).....**

██████████	149
██████████	150
██████████	152
██████████	157
██████████	159
██████████	161
██████████	162
██████████	164
██████████	166
██████████	166
██████████	170
██████████	171
██████████	175
██████████	181
██████████	183
██████████	185

.....	186
.....	189
.....	190
.....	191
.....	193
.....	199
.....	202
.....	205
<b>Tabela 96. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (ogółem, ból pleców, bóle stawów); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010) .....</b>	<b>208</b>
<b>Tabela 97. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń psychicznych (ogółem, bezsenność); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Buynak 2010) .....</b>	<b>209</b>
.....	210
.....	211
.....	216
<b>Tabela 101. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Wild 2010) .....</b>	<b>223</b>
<b>Tabela 102. Przepływ pacjentów w badaniu Wild 2010 .....</b>	<b>224</b>
<b>Tabela 103. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Wild 2010 .....</b>	<b>225</b>
<b>Tabela 104. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Wild 2010) .....</b>	<b>226</b>
<b>Tabela 105. Charakterystyka interwencji (Wild 2010) .....</b>	<b>227</b>
<b>Tabela 106. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Wild 2010) .....</b>	<b>229</b>
<b>Tabela 107. Ocena nasilenia/zmniejszenia bólu za pomocą skali NRS po 52 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010) .....</b>	<b>230</b>
<b>Tabela 108. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy według skali PGIC po 52. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010) .....</b>	<b>231</b>

<b>Tabela 109. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy według skali PGA i IGA po 52. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010) .....</b>	<b>232</b>
<b>Tabela 110. Liczby, odsetki oraz iloraz szans zastosowania leków dodatkowych/terapii ratunkowej po 52 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010).....</b>	<b>232</b>
<b>Tabela 111. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010) .....</b>	<b>235</b>
<b>Tabela 112. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010).....</b>	<b>236</b>
<b>Tabela 113. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010).....</b>	<b>236</b>
<b>Tabela 114. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010) .....</b>	<b>237</b>
<b>Tabela 115. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010) .....</b>	<b>238</b>
<b>Tabela 116. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs występujące u <math>\geq 5\%</math>); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010) .....</b>	<b>238</b>
<b>Tabela 117. Różnice średnich zmian w zakresie oceny ciężkość zapać wg PAC-SYM po 52 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010) .....</b>	<b>240</b>
<b>Tabela 118. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zespołu abstynencyjnego oraz zespołu abstynencyjnego leku; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010).....</b>	<b>241</b>
<b>Tabela 119. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia braku, łagodnych lub umiarkowanych objawów odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Wild 2010).....</b>	<b>242</b>
<b>Tabela 120. Charakterystyka włączonego badania (Schwittay 2013 [1, 2], Strick 2014 [3]) .....</b>	<b>244</b>
<b>Tabela 121. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Schwittay 2013 [1], Strick 2014 [3]).....</b>	<b>246</b>
<b>Tabela 122. Charakterystyka interwencji / wcześniejszego leczenia (Schwittay 2013 [1], Strick 2014 [3]).....</b>	<b>249</b>
<b>Tabela 123. Zmiana natężenia bólu w skali NRS (Schwittay 2013 [1, 2], Strick 2014 [3]) .....</b>	<b>251</b>
<b>Tabela 124. Jakość życia (Schwittay 2013 [1], Strick 2014 [3]) .....</b>	<b>253</b>
<b>Tabela 125. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Palexia retard® (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu) w oparciu o informacje przedstawione w ChPL [3] .....</b>	<b>257</b>
<b>Tabela 126. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania TAP<sub>ER</sub> [3].....</b>	<b>258</b>
<b>Tabela 127. Tabelaiczne zestawienie wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo TAP<sub>ER</sub> (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu (Desai 2014, Snedecor 2014, Chaparro 2013/2014, Merker 2012, Candiotti 2010) [8, 9, 10, 11, 12] .....</b>	<b>265</b>
<b>Tabela 128. Charakterystyka badania włączonego do analizy (NCT00487435).....</b>	<b>269</b>
<b>Tabela 129. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania NCT00487435 .....</b>	<b>270</b>
<b>Tabela 130. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (NCT00487435) [17].....</b>	<b>270</b>
<b>Tabela 131. Charakterystyka interwencji (NCT00487435) .....</b>	<b>271</b>
<b>Tabela 132. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia; TAP<sub>ER</sub> (NCT00487435) .....</b>	<b>272</b>

Tabela 133. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane TEAEs; TAP <sub>ER</sub> (NCT00487435) .....	273
Tabela 134. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Schwartz 2011) .....	275
Tabela 135. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Schwartz 2011 .....	276
Tabela 136. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Schwartz 2011) .....	277
Tabela 137. Charakterystyka interwencji (Schwartz 2010) .....	278
Tabela 138. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania badania z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs; TAP <sub>ER</sub> (Schwartz 2011).....	280
Tabela 139. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2010) .....	282
Tabela 140. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs (występujące u $\geq 2\%$ pacjentów z jednej z grup*); TAP <sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2011) .....	283
Tabela 141. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności; TAP <sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2010).....	283
Tabela 142. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2011) .....	284
Tabela 143. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs); TAP <sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2011).....	284
Tabela 144. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs występujące u $\geq 5\%$ ); TAP <sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2011) .....	285
Tabela 145. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nie wystąpiły objawy odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs PL (Schwartz 2011).....	287
Tabela 146. Charakterystyka badań włączonych do zbiorczego opracowania danych dotyczących bezpieczeństwa .....	289
Tabela 147. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów .....	290
Tabela 148. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	291
Tabela 149. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w analizie Biondi 2014 .....	292
Tabela 150. Charakterystyka interwencji .....	292
Tabela 151. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem oraz z poszczególnych przyczyn; TAP <sub>ER</sub> vs PL.....	294
Tabela 152. Liczba, odsetek oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs); TAP <sub>ER</sub> vs PL .....	295
Tabela 153. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych TEAEs; TAP <sub>ER</sub> vs PL.....	296
Tabela 154. Charakterystyka badań (Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Schwittay 2013, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013, Strick 2014) .....	299
Tabela 155. Charakterystyka pacjentów włączonych do poszczególnych badań (Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Schwittay 2013, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013, Strick 2014) .....	302
Tabela 156. Charakterystyka wyjściowa pacjentów Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Schwittay 2013, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013, Strick 2014).....	302

<b>Tabela 157. Charakterystyka interwencji Gálvez 2013, Mercadante 2012, Mercadante 2014, Schwittay 2013, Steigerwald 2012, Steigerwald 2012b, Steigerwald 2013, Strick 2014)</b>	<b>306</b>
<b>Tabela 158. Przerwanie badania</b>	<b>309</b>
<b>Tabela 159. Zdarzenia niepożądane występujące przed podaniem TAP<sub>ER</sub>, inne niż TEAEs</b>	<b>310</b>
<b>Tabela 160. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia TAP<sub>ER</sub>, TEAEs (ADR)</b>	<b>313</b>
<b>Tabela 161. Niepożądane działania leku (Schwittay 2013, Strick 2014)</b>	<b>315</b>
<b>Tabela 162. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem</b>	<b>342</b>
<b>Tabela 163. Wynik wyszukiwania (PubMed, Cochrane Library, Embase CRD, ClinicalTrials.gov)</b>	<b>348</b>
<b>Tabela 164. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza PubMed)</b>	<b>348</b>
<b>Tabela 165. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane Library</b>	<b>349</b>
<b>Tabela 166. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase (embase.com)</b>	<b>350</b>
<b>Tabela 167. Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza CRD</b>	<b>351</b>
<b>Tabela 168. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov</b>	<b>351</b>
<b>Tabela 169. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL</b>	<b>351</b>
<b>Tabela 170. Ocena wiarygodności badania Imanaka 2013</b>	<b>354</b>
<b>Tabela 171. Ocena wiarygodności badania Kress 2014</b>	<b>354</b>
<b>Tabela 172. Ocena wiarygodności badania Etropolski 2011</b>	<b>355</b>
<b>Tabela 173. Ocena wiarygodności badania Afilalo 2010</b>	<b>355</b>
<b>[REDAKOWANA] [REDAKOWANA]</b>	<b>356</b>
<b>Tabela 175. Ocena wiarygodności badania Buynak 2010</b>	<b>356</b>
<b>Tabela 176. Ocena wiarygodności badania Wild 2010</b>	<b>357</b>
<b>Tabela 177. Ocena wiarygodności badania Schwartz 2011</b>	<b>357</b>
<b>Tabela 178. [REDAKOWANA] (na podstawie publikacji Lange 2010)</b>	<b>358</b>
<b>Tabela 179. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b>	<b>360</b>
<b>Tabela 180. Różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w zakresie natężenia bólu w skali NRS, po 12-15 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b>	<b>363</b>
<b>Tabela 181. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia oceny według skali BPI po 15. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Buynak 2010)</b>	<b>365</b>
<b>Tabela 182. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie (≥30% lub ≥50% poprawa w zakresie redukcji natężenia bólu); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b>	<b>366</b>
<b>Tabela 183. Różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w skali WOMAC po 15 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010)</b>	<b>368</b>
<b>Tabela 184. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy/pogorszenia/braku zmian według skali PGIC po 15. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b>	<b>370</b>
<b>Tabela 185. Różnice średnich zmian wartości w zakresie oceny jakości życia według EQ-5D po 15 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b>	<b>372</b>
<b>Tabela 186. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poprawy według skali EQ-5D w poszczególnych jej podskalach po 15. tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010)</b>	<b>373</b>



<b>Tabela 187. Średnie zmiany względem wartości wyjściowych dla poszczególnych podskal jakości życia kwestionariusza jakości życia SF-36; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010)</b> .....	<b>375</b>
<b>Tabela 188. Różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych w zakresie oceny jakości snu za pomocą kwestionariusza SQ, po 15 tyg. leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>376</b>
<b>Tabela 189. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>378</b>
<b>Tabela 190. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>378</b>
<b>Tabela 191. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu TEAEs; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>382</b>
<b>Tabela 192. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem, nudności, zaparcia, wymioty); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>383</b>
<b>Tabela 193. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń układu nerwowego (ogółem, senność, zawroty głowy, ból głowy); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>387</b>
<b>Tabela 194. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej (ogółem, świąd); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>392</b>
<b>Tabela 195. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania (ogółem, zmęczenie); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>394</b>
<b>Tabela 196. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>395</b>
<b>Tabela 197. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs) ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>397</b>
<b>Tabela 198. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych leczeniem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>398</b>
<b>Tabela 199. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem, nudności, wymioty, zaparcia, suchość w ustach, biegunka, niestrawność); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>399</b>
<b>Tabela 200. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń układu nerwowego (ogółem, senność, zawroty głowy, ból głowy); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>405</b>
<b>Tabela 201. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania (ogółem, zmęczenie); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>409</b>
<b>Tabela 202. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej (ogółem, świąd); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>411</b>
<b>Tabela 203. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (ogółem, ból pleców, bóle stawów); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010)</b> .....	<b>413</b>

<b>Tabela 204. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zaburzeń psychicznych (ogółem, bezsenność); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....</b>	<b>414</b>
<b>Tabela 205. Różnice średnich zmian w zakresie oceny ciężkość zapać wg PAC-SYM po 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....</b>	<b>415</b>
<b>Tabela 206. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia braku, łagodnych lub umiarkowanych objawów odstawienia opioidów po przerwaniu leczenia; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....</b>	<b>416</b>
<b>Tabela 207. Kryteria Cook'a .....</b>	<b>427</b>
<b>Tabela 208. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....</b>	<b>427</b>
<b>Tabela 209. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....</b>	<b>428</b>

## 21. SPIS WYKRESÓW

[REDACTED]	147
[REDACTED]	148
[REDACTED]	151
[REDACTED]	151
[REDACTED]	154
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	155
[REDACTED]	158
[REDACTED]	160
[REDACTED]	164
[REDACTED]	168
[REDACTED]	168
[REDACTED]	169
[REDACTED]	170
[REDACTED]	172
[REDACTED]	173
[REDACTED]	174
[REDACTED]	175

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted].....	177
[Redacted]	
[Redacted].....	178
[Redacted]	
[Redacted].....	179
[Redacted]	
[Redacted].....	180
[Redacted]	
[Redacted].....	182
[Redacted]	
[Redacted].....	182
[Redacted]	
[Redacted].....	184
[Redacted]	
[Redacted].....	184
[Redacted]	
[Redacted].....	187
[Redacted]	
[Redacted].....	187
[Redacted]	
[Redacted].....	188
[Redacted]	
[Redacted].....	189
[Redacted]	
[Redacted].....	191
[Redacted]	
[Redacted].....	192
[Redacted]	
[Redacted].....	195
[Redacted]	
[Redacted].....	196
[Redacted]	
[Redacted].....	196
[Redacted]	
[Redacted].....	197
[Redacted]	
[Redacted].....	198
[Redacted]	
[Redacted].....	198
[Redacted]	
[Redacted].....	200

.....	201
.....	201
.....	202
.....	204
.....	204
.....	206
.....	207
.....	208
.....	212
.....	213
.....	214
.....	215
.....	218
.....	219
.....	220
<b>Wykres 56. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....</b>	<b>353</b>
<b>Wykres 57. Metaanaliza średnich zmian oceny natężenia bólu (NRS) po 15 tygodniach leczenia (LW); TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>364</b>
<b>Wykres 58. Metaanaliza ilorazu szans uzyskania ≥30% poprawy w zakresie redukcji natężenia bólu po 15 tyg.; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>367</b>
<b>Wykres 59. Metaanaliza ilorazu szans uzyskania ≥50% poprawy w zakresie redukcji natężenia bólu po 15 tyg.; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>367</b>
<b>Wykres 60. Metaanaliza ilorazu szans uzyskania bardzo dużej lub znacznej poprawy w skali PGIC po 15 tyg.; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>371</b>

Wykres 61. Metaanaliza średniej zmiany oceny jakości życia (EQ-5D) po 15 tygodniach leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	373
Wykres 62. Metaanaliza średnich zmian w zakresie oceny jakości snu po 15 tygodniach leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	376
Wykres 63. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....	379
Wykres 64. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....	380
Wykres 65. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....	381
Wykres 66. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych TEAEs ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	382
Wykres 67. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....	384
Wykres 68. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu nudności; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	385
Wykres 69. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zaparcia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	386
Wykres 70. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu wymiotów; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	387
Wykres 71. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zaburzeń układu nerwowego ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....	389
Wykres 72. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu senności; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	390
Wykres 73. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zawrotów głowy; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....	390
Wykres 74. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu bólu głowy; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	391
Wykres 75. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	393
Wykres 76. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu świądu; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....	393
Wykres 77. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	396
Wykres 78. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010) .....	397
Wykres 79. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	399
Wykres 80. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo- jelitowe ogółem; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	401
Wykres 81. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	402
Wykres 82. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; TAP <sub>ER</sub> vs OXY <sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....	402

<b>Wykres 83. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły wymioty; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>403</b>
<b>Wykres 84. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>403</b>
<b>Wykres 85. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła biegunka; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>404</b>
<b>Wykres 86. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła zaburzenia układu nerwowego ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>406</b>
<b>Wykres 87. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła senność; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>407</b>
<b>Wykres 88. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>408</b>
<b>Wykres 89. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bólu głowy; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>408</b>
<b>Wykres 90. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>409</b>
<b>Wykres 91. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>410</b>
<b>Wykres 92. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej ogółem; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>412</b>
<b>Wykres 93. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił świąd; TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub> (Afilalo 2010, Buynak 2010).....</b>	<b>413</b>

## 22. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Podaż innych analgetyków stosowanych podczas 3 miesięcy badania wśród pacjentów poddanych leczeniu TAP <sub>ER</sub> ( <i>Schwittay 2013 [1], Strick 2014 [3]</i> ) .....	252
Rysunek 2. Częstość występowania AE ( $\geq 2\%$ ) związanych z wcześniejszym leczeniem w porównaniu z TAP <sub>ER</sub> ( <i>Gálvez 2012</i> ) .....	317
Rysunek 3. Zmiany częstości występowania AE ( $\geq 2\%$ ) przed podaniem TAP <sub>ER</sub> oraz po 12 tygodniach leczenia TAP <sub>ER</sub> ( <i>Steigerwald 2013</i> ) .....	317
Rysunek 4. Skala numeryczna (NRS - <i>Numerical Rating Scale</i> ) .....	429
Rysunek 5. Krótki Inwentarz Bólu (BPI - SF, <i>Brief Pain Inventory - Short Form</i> ) .....	430
Rysunek 6. Skala WOMAC ( <i>Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis</i> ) ..	432
Rysunek 7. PGIC (ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i> ) .....	433
Rysunek 8. Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów SOWS (ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i> ) .....	437
Rysunek 9. Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów COWS (ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i> ) .....	438
Rysunek 10. Ocena ciężkości odnotowanych u pacjentów zaparć według kwestionariusza PAC-SYM (ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i> ) .....	440