

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Tapentadol IR (Palexia®)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z ostrym bólem o nasileniu
umiarkowanym do dużego, który
może być właściwie opanowany
jedynie po zastosowaniu
opiodowych leków
przeciwbólowych
- analiza efektywności klinicznej

Kraków, sierpień 2018



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	6
Indeks skrótów.....	7
Streszczenie	9
1. Metodyka	19
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	19
1.2. Pytanie kliniczne	20
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	20
1.4. Metody identyfikacji badań.....	23
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	23
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	24
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	25
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	27
1.6. Ocena jakości danych	28
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	28
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	29
1.7. Analiza ilościowa	30
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	30
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	30
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	30
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	30
1.8. Metaanaliza statystyczna	31
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	31
1.8.2. Analiza heterogeniczności	31
1.8.3. Wybór modelu aceny efektu.....	32
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	32
1.9. Porównania pośrednie	33
2. Ekstrapolacja populacji z badań do wskazań rejestracyjnych w bólu ostrym dla leku Palexia	34
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	37
3.1. Wyniki wyszukiwania dla morfiny IR	37
3.2. Wyniki wyszukiwania dla oksykodonu ER	38
4. Opublikowane przeglądy systematyczne	39
5. Tapentadol IR vs Morfina IR (pojedyncza dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych – analiza efektywności klinicznej	55
5.1. Wyniki wyszukiwania.....	55
5.2. Skuteczność kliniczna	55
5.3. Bezpieczeństwo	58
6. Tapentadol IR vs Morfina IR (wielokrotna dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych – analiza efektywności klinicznej	62

6.1. Morfina IR vs Oksykodon IR (wielokrotna dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych.....	62
6.1.1. Wyniki wyszukiwania.....	62
6.1.2. Skuteczność kliniczna.....	63
6.1.3. Bezpieczeństwo.....	65
6.2. Tapentadol IR vs Oksykodon IR (wielokrotna dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych.....	67
6.2.1. Wynik Wyszukiwania.....	67
6.2.2. Skuteczność kliniczna.....	67
6.2.3. Bezpieczeństwo.....	68
6.3. Tapentadol IR vs Morfina IR (wielokrotna dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych (porównanie pośrednie).....	70
6.3.1. Wynik wyszukiwania.....	70
6.3.2. Ocena heterogeniczności.....	70
6.3.2.1. Heterogeniczność metodologiczna.....	70
6.3.2.2. Heterogeniczność kliniczna.....	71
6.3.3. Skuteczność kliniczna.....	73
6.4. Bezpieczeństwo.....	74
7. Tapentadol IR vs Oksykodon ER (pojedyncza dawka) w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych – analiza efektywności klinicznej.....	79
7.1. Oksykodon ER vs Oksykodon IR (pojedyncza dawka) w leczeniu bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych.....	79
7.1.1. Wyniki wyszukiwania.....	79
7.1.2. Skuteczność kliniczna.....	80
7.1.3. Bezpieczeństwo.....	81
7.2. Tapentadol IR vs Oksykodon ER (pojedyncza dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych.....	83
7.2.1. Wyniki wyszukiwania.....	83
7.2.2. Ocena heterogeniczności.....	83
7.2.2.1. Heterogeniczność metodologiczna.....	83
7.2.2.2. Heterogeniczność kliniczna.....	84
7.2.3. Skuteczność kliniczna – porównanie pośrednie.....	86
7.2.4. Bezpieczeństwo.....	87
8. Tapentadol IR vs Oksykodon ER (wielokrotna dawka) w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych – analiza efektywności klinicznej.....	89
8.1. Elastyczny schemat dawkowania.....	89
8.1.1. Wyniki wyszukiwania.....	89
8.1.2. Ocena heterogeniczności.....	90
8.1.2.1. Heterogeniczność metodologiczna.....	90
8.1.2.2. Heterogeniczność kliniczna.....	91
8.1.3. Skuteczność kliniczna.....	92
8.1.4. Bezpieczeństwo.....	107
8.2. Schemat stałych dawek.....	113
8.2.1. Wyniki wyszukiwania.....	113
8.2.2. Ocena heterogeniczności.....	114
8.2.2.1. Heterogeniczność metodologiczna.....	114
8.2.2.2. Heterogeniczność kliniczna.....	115
8.2.3. Skuteczność kliniczna.....	116
8.2.4. Bezpieczeństwo.....	131

9. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej w populacji z bólem umiarkowanym do dużego u dorosłych kwalifikujących się do operacji: TAP IR vs OXY IR	153
9.1. Wyniki wyszukiwania.....	153
9.2. Ocena heterogeniczności	153
9.2.1. Heterogeniczność metodologiczna	153
9.2.2. Heterogeniczność kliniczna.....	154
9.3. Skuteczność kliniczna	155
9.4. Bezpieczeństwo	158
10. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej TAPENTADOLU IR w populacji pacjentów z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego z uwzględnieniem różnych modeli bólu	168
10.1. Wyniki wyszukiwania.....	168
11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	171
11.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa	171
11.2. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Palexia®[5]	172
11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL	173
11.4. Bezpieczeństwo na podstawie badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo tapentadolu IR (Palexia®) we wnioskowanej populacji.....	174
11.4.1. Wyniki wyszukiwania.....	174
11.4.2. Przeglądy systematyczne.....	174
11.4.3. Badania prospektywne	181
11.4.4. Badania postmarketingowe.....	186
11.4.5. Badania retrospektywne.....	189
12. Wnioski.....	196
12.1. Wnioski z głównej analizy efektywności klinicznej.....	196
13. Ograniczenia	205
13.1. Ograniczenia analizy.....	205
13.2. Ograniczenia dostępnych danych.....	205
14. Dyskusja	207
14.1. Wyszukiwanie.....	207
14.2. Wybór komparatora	209
14.3. Wiarygodność zewnętrzna	210
14.4. Wiarygodność wewnętrzna	213
14.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	214
15. Załączniki	215
15.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla ocenianej interwencji – tapentadol IR (Palexia®)	215
15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora– oksykodon ER.....	218
15.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora– morfina IR.....	221
15.4. Diagram wyszukiwania publikacji dla ocenianej interwencji: TAP IR	232
15.5. Diagram wyszukiwania publikacji dla OXY (komparator)	233
15.6. Diagram wyszukiwania publikacji dla MOR (komparator)	234
15.7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – analiza główna	235

15.7.1. Kleinert 2008 – TAP IR vs OXY IR (pojedyncza dawka).....	235
15.7.2. Gammaitoni 2003 – OXY ER vs PL (pojedyncza dawka).....	239
15.7.3. Sunshine 1996 – OXY ER vs OXY IR (pojedyncza dawka).....	241
15.7.4. Daniels 2009a i Stegmann 2008 –TAP IR vs OXY IR (schemat stałych dawek).....	244
15.7.5. Daniels 2009b– TAP IR vs OXY IR (schemat stałych dawek).....	252
15.7.6. Biondi 2013, Vorsanger 2013b, Vorsanger 2013a – TAP IR vs OXY IR („elastyczny” schemat dawkowania).....	256
15.7.7. Richards 2013 – MOR IR vs OXY IR (schemat stałych dawek).....	270
15.7.8. Hartrick 2009 i Etropolski 2011.....	273
15.8. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy.....	279
15.9. Analiza wrażliwości – porównanie pośrednie TAP _{IR_75} vs MOR _{IR_12} oraz TAP _{IR_100} vs MOR _{IR_12} w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych	286
15.9.1. Skuteczność kliniczna.....	286
15.9.2. Bezpieczeństwo.....	287
15.10. Wyniki w postaci forest plot dla metaanaliz badań Biondi 2013, Vorsanger 2013a i Vorsanger 2013b („elastyczny” schemat dawkowania).....	293
15.11. Formularze ekstrakcji danych.....	316
16. Piśmiennictwo	319
16.1. Metodyka	319
16.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	320
16.3. Analiza główna	320
16.4. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej	321
16.5. Ekstrapolacja populacji z badań do wskazań rejestracyjnych w bólu ostrym dla leku Palexia	321
16.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	322
16.7. Dyskusja i Ograniczenia	322
16.8. Inne publikacje wyłączone z analizy głównej – analizowana interwencja	323
16.9. Publikacje wyłączone z analizy głównej – komparatory (oksykodon).....	327
16.10. Publikacje wyłączone z analizy głównej – komparatory (morfina).....	328
17. Spis tabel	330
18. Spis wykresów	333

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie strategii wyszukiwania Selekcja badań do analizy Ekstrakcja danych Analiza wyników Synteza jakościowa i ilościowa wyników Ocena wiarygodności badań Opracowanie dokumentu Dyskusja i ograniczenia
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Selekcja badań do analizy
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Selekcja badań do analizy Metodyka i koncepcja analizy Analiza wyników Synteza jakościowa i ilościowa wyników Dyskusja i ograniczenia Streszczenie i wnioski Kontrola poprawności danych Nadzór merytoryczny i korekta językowa
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koncepcja analizy Koordynator prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: sierpień 2018 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków tel./fax +48 12 263 60 38

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

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
bd	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BPI	Krótki Inwentarz Bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CGIC	Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii lekarza (ang. <i>Clinicians Global Impression of Change</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COWS	Kwestionariusz klinicznej oceny objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i>)
CR/ER	Przedłużone uwalnianie ang. controlled release / extended release
d	doba
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESDJD	Schyłkowa choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego lub kolanowego (ang. <i>end-stage degenerative joint disease</i>)
FAS	<i>The full analysis set</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
h	godzina
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IVRS	System odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice response system</i>)
LBP	Ból dolnego odcinka kręgosłupa (ang. <i>low back pain</i>)
LOCF	Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. <i>lost observation carried forward</i>)
LSM	Metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square means</i>)
LSMD	<i>Least squares mean difference</i>
MAO	Inhibitory oksydazy monoaminowej
MD	Różnica średnich zmian (ang. <i>mean change difference, difference in mean change</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
min.	minuta
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>modified intent-to-treat</i>)
mg	miligram
M-MSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MOR IR	Morfina o natychmiastowym uwalnieniu
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
NHSC	<i>National Horizon Scanning Centre</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIT	Baza nieinterwencyjnych badań klinicznych (ang. <i>non-interventional trial</i>)
NLPZ	Niesteroidowy lek przeciwzapalny
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i>)
NS	Nieistotnie statystycznie
NRS	Ocena natężenia bólu za pomocą skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>)

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

NSAIDs	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OXY IR	Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu
p	Znamiennosc statystyczna (<i>p-value</i>)
PACU	oddział poznieczuleniowy (sala budzeń) (ang. <i>Postanesthesia unit</i>)
PGE	Poprawa leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. <i>Patient Global Evaluation</i>)
PGIC	Kwestionariusz ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. <i>Patients' Global</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PID	Różnica między nasileniem bólu w okresie wyjściowym oraz w danym punkcie czasowym (ang. <i>Pain intensity difference</i>)
PIS	Skala nasilenia bólu (ang. <i>Pain Intensity Scale</i>)
pkt.	Punkty
PLC	Placebo
PP	Populacja <i>per protocol</i>
PPID	Wartość szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu (ang. <i>Peak pain intensity difference</i>)
PPR	Wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu (ang. <i>Peak pain relief</i>)
PRS	Skala określająca stopień redukcji bólu (ang. <i>Pain Relief Score</i>)
pts	Pacjenci (ang. <i>patients</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	Skala oceny sedacji (ang. <i>Ramsay sedation score</i>)
r.ż.	Rok życia
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SAF	Populacja safety (ang. <i>safety analyses</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-MPQ	<i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i>
SOWS	Kwestionariusz subiektywnej oceny objawów odstawienia opioidów (ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i>)
SPI	Suma nasilenia bólu (ang. <i>summed pain intensity</i>)
SPID	Suma różnic w nasileniu bólu (ang. <i>sum of pain intensity difference</i>)
SPRID	Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (ang. <i>summed pain relief intensity difference</i>)
TAP IR	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu
TEAEs	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TOTPAR	Całkowita redukcja bólu, czyli sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu (ang. <i>total pain relief</i>)
tyg.	tygodnie
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	<i>Weighted mean difference</i>
ww.	wyżej wymieniony
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
VCF	Kompresyjne złamanie kręgow (ang. <i>vertebral compression fracture</i>)
VNS	Werbalna skala numeryczna oceny natężenia bólu (ang. <i>verbal numerical score</i>)
VRS	Skala Słowna (ang. <i>Verbal Rating Scale</i>)
vs	<i>versus</i>

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Palexia® (tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu podawany doustnie) w porównaniu z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}), podawaną doustnie oraz oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu w podaniu doustnym (OXY_{ER}) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Palexia®.

Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Palexia®, przeglądu wskaźników epidemiologicznych oraz najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, a także rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu leczniczego. Przedstawiono również rozważania dotyczące interwencji opcjonalnych wraz z informacjami dotyczącymi ich finansowania. Mając na uwadze zalecenia HTA odnośnie wyboru interwencji alternatywnej, wytyczne i standardy postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, refundację leku ze środków publicznych w Polsce, zarejestrowane wskazania potencjalnych opcji terapeutycznych, dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań klinicznych do analizy efektywności klinicznej. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego stanowi punkt wyjścia dla pozostałych analiz HTA (w tym również analizy AKL), wyznaczając ich zakres i ostateczny kształt.

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań z randomizacją porównujących stosowanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z komparatorami – morfiną o natychmiastowym uwalnianiu podawaną doustnie w postaci tabletek oraz oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu przyjmowanym doustnie.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do dnia 29 czerwca 2018 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych oraz przegląd nieopublikowanych badań na stronach www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu.

W przypadku braku odpowiednich badań lub odnalezienia niepełnych dowodów pozwalających na wnioskowanie o efektywności klinicznej produktu leczniczego Palexia® podjęto próbę przeprowadzenia analizy pośredniej w populacji pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. W celu odnalezienia badań do porównania pośredniego przeprowadzono oddzielne wyszukiwanie systematyczne po stronie komparatora w tych samych bazach informacji medycznej do dnia 29 czerwca 2018 roku.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i dodatkowej analizie efektywności klinicznej dokonano identyfikacji możliwych działań/ zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego Palexia®, internetowych stron urzędów EMA, URPL, FDA oraz opublikowanych badań pierwotnych i wtórnych wysokiej i niższej wiarygodności (prospektywne badania RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, badania retrospektywne, dane postmarketingowe oraz przeglądy systematyczne).

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, określono za pomocą narzędzi *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane) oraz skali NOS (badania nierandomizowane, retrospektywne), a ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych przeprowadzono przy użyciu skali AMSTAR. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu arkusza kalkulacyjnego *Microsoft Office Excel 2013*.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Palexia® (tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu podawany doustnie w tabletkach; TAP_{IR}) w porównaniu z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu podawaną doustnie (MOR_{IR}) w postaci tabletek oraz oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (podawanym doustnie; OXY_{ER}) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych u dorosłych pacjentów.

W wyniku wyszukiwania dla tapentadolu odnaleziono łącznie siedem randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych (podtyp II A), w tym 6, w których porównano m.in. efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}): Daniels 2009a, Daniels 2009b, Stegmann 2008, Biondi 2013, Vorsanger 2013b, Vorsanger 2013a, oraz jedno, w którym porównano efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) - Kleinert 2008. Wszystkie badania przeprowadzono w populacji pacjentów dorosłych z ostrym bólem (o mechanizmie receptorowym: pooperacyjny, pourazowy, LBP) o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Analizując wyniki systematycznego wyszukiwania w celu zidentyfikowania badań porównujących tapentadol IR z wybranymi komparatorami, odnaleziono jedno badanie RCT, w którym porównano efektywność kliniczną pojedynczych dawek tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) - Kleinert 2008 we wnioskowanej populacji. W przypadku drugiego komparatora – oksykodonu ER, nie zidentyfikowano badań typu RCT bezpośrednio porównujących jego efektywność kliniczną z tapentadolem IR.

Ograniczone wnioskowanie z badania Kleinert 2008 (ze względu na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczego podania leków), oraz brak badań porównawczych dla oksykodonu ER spowodowały, iż koniecznym stało się przeprowadzenia dodatkowego wyszukiwania. W dalszym etapie, przeprowadzono oddzielne wyszukiwania dla dwóch wybranych komparatorów celem identyfikacji badań RCT, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, zgodnie z zaleceniami AOTMiT [1]. Biorąc pod uwagę wyniki wyszukiwania dla badanej interwencji, przy wyszukiwaniu dla komparatorów, wspólną referencję stanowiły oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu lub placebo.

Systematyczne wyszukiwanie dla morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) przeprowadzone celem zidentyfikowania badań porównujących morfinę IR z OXY IR lub z PLC pozwoliło na zidentyfikowanie jednego badania RCT – Richards 2013 (podtyp II A) na podstawie, którego możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa MOR_{IR} vs OXY_{IR} w populacji dorosłych z ostrym bólem (receptorowy), w stałym wielodawkowym schemacie leczenia. Po stronie tapentadolu ostatecznie wykorzystano wyniki dwóch badań RCT - Stegmann 2008, Daniels 2009a, porównujące efektywność tapentadolu IR z oksykodonom IR w wielodawkowym schemacie leczenia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) zidentyfikowano jedną randomizowaną próbę kliniczną - Gammaitoni 2003, spełniającą kryteria włączenia do analizy, porównującą efektywność kliniczną pojedynczej dawki oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu wynoszącej 20 mg z placebo, gdzie populację włączoną do badania stanowili pacjenci z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego (chirurgiczne usunięcie zębów mądrości). Na etapie wyszukiwania dla interwencji ocenianej, odnaleziono podobnie przeprowadzone badanie RCT Kleinert 2008, w którym porównywano efektywność kliniczną pojedynczej dawki tapentadolu IR z morfiną IR oraz PLC w populacji pacjentów z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego (chirurgiczne usunięcie zębów mądrości). W obu włączonych badaniach oceniano skuteczność po podaniu jednej dawki porównywanych interwencji. Wstępna ocena badań pod kątem ich homogeniczności klinicznej wskazuje na ich dużą zbieżność, dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego.

Nie zidentyfikowano badań RCT pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego tapentadolu IR z oksykodonom ER w schemacie wielodawkowego podania interwencji w analizowanej populacji. Zdecydowano zatem o wykorzystaniu wyników dostępnych badań RCT porównujących tapentadol IR z oksykodonom IR przyjmując na podstawie dostępnych danych literaturowych, iż efektywność kliniczna oksykodonu IR oraz ER jest porównywalna. Założenie to przyjęto w oparciu o wyniki zidentyfikowanej próby klinicznej Sunshine 1996, porównującej efektywność kliniczną dwóch postaci oksykodonu ER oraz IR, której wyniki wskazują na porównywalną efektywność w zakresie redukcji nasilenia bólu oraz wyniki pracy Etropolski 2011, gdzie pacjentom z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego doświadczającym bólu o nasileniu od umiarkowanego do dużego podawano przez pierwszy okres trwania badania (14 dni) oksykodon o natychmiastowym działaniu, by w drugiej części badania kontynuować leczenie analgetyczne postacią oksykodonu

o przedłużonym działaniu (leczenie sekwencyjne) przez okres kolejnych 28 dni. Autorzy po przeanalizowaniu wyników (dane nieopublikowane) wskazali, iż pacjenci doświadczali podobnej redukcji nasilenia bólu przyjmując oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg co 4-6 h oraz oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce odpowiadającej (ekwiwalentnej) dawkowaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Podsumowując na niniejszą analizę efektywności klinicznej składają się:

- Porównawcza analiza efektywności klinicznej tapentadolu IR z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu IR (oba leki podawane doustnie) – schemat jednodawkowy – w oparciu o wyniki porównania H2H (badanie *Kleinert 2008*);
- Porównawcza analiza efektywności klinicznej tapentadolu IR z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu IR (oba leki podawane doustnie) – schemat wielodawkowy – na podstawie wyników porównania pośredniego przez wspólny komparator – OXY_{IR} (badania *Stegmann 2008, Daniels 2009a* oraz *Richards 2013*);
- Porównawcza analiza efektywności klinicznej dwóch postaci oksykodonu IR oraz ER (oba leki podawane doustnie) – schemat jednodawkowy (badanie *Sunshine 1996*);
- Porównawcza analiza efektywności klinicznej tapentadolu IR podanie doustne z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu ER (oba leki podawane doustnie) – schemat jednodawkowy – na podstawie wyników porównania pośredniego przez wspólny komparator - PLC (badania *Kleinert 2008* oraz *Gammaitoni 2003*);
- Porównawcza analiza efektywności klinicznej tapentadolu IR z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (ER), (oba leki podawane doustnie) – schemat wielodawkowy, w podziale na (oddzielne podrodziały):¹
 - schemat „elastycznego” dawkowania – w oparciu o wyniki porównania H2H (badania: *Biondi 2013, Vorsanger 2013a* i *Vorsanger 2013b*) w okresie obserwacji od 7 – 10 dni;
 - schemat stałych dawek – w oparciu o wyniki porównania H2H (badania: *Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b*) w okresie obserwacji – 3 dni (dane wykorzystane podczas przeprowadzenia analizy pośredniej)

Analiza efektywności klinicznej TAP_{IR} vs MOR_{IR} – pojedyncza dawka

Na podstawie randomizowanego badania bezpośrednio porównującego TAP IR z MOR IR można stwierdzić, że leczenie tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego w schemacie pojedynczej dawki jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa niż MOR IR w zakresie zawrotów głowy, nudności i wymiotów. Dostępne wyniki dla porównania MOR IR 60 z dawką TAP IR niższą niż ekwianalgetyczna (100 mg zamiast 150 mg) wykazują zdecydowanie lepsze istotnie statystycznie wyniki dla zawrotów głowy (OR=0,42 (95% CI: 0,19; 0,94), NNT = 5 (95% CI: 3;61)), nudności (OR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,22), NNT = 2 (95% CI: 2,4)) i wymiotów (OR=0,05 (95% CI: 0,01; 0,17), NNT = 2 (95% CI: 2,3)), przy czym wynik istotny statystycznie jest utrzymany dla wymiotów nawet dla większej niż ekwianalgetyczna dawki tapentadolu (200 mg zamiast 150 mg, OR=0,39 (95% CI: 0,18; 0,88), NNT = 5 (95% CI: 3,30)).

W schemacie pojedynczej dawki TAP IR 100 jest terapią o porównywalnej skuteczności względem MOR IR 60 w zakresie: ogólnej oceny terapii przez pacjentów, odpowiedzi na leczenie (≥50% redukcji nasilenia bólu) oraz oceny natężenia bólu (TOTPAR, SPID, SPRID, PPR i PPID).

Dla TAP IR 200 wykazano, że szansa wystąpienia 50% zmniejszenia nasilenia bólu jest 4 razy większa niż w grupie MOR_{IR,60} (OR = 4,00 (95% CI: 1,43; 11,19), wynik istotny statystycznie. Dla porównania TAP_{IR,100} vs MOR_{IR,60} wykazano znamienne statystycznie różnice w skuteczności na korzyść morfiny IR w ocenie: sumy różnic w nasileniu bólu (SPID-8) oraz SPRID-8. Wnioski dla TAP IR 200 i TAP IR 100 w porównaniu z MOR IR 60 potwierdzają, że zgodnie z udowodnionym na podstawie badania *Kress 2014* przelicznikiem dawek 2,5:1 [79] wielkość dawki ekwianalgetycznej wobec MOR IR w dawce 60 mg wynosi 150 mg dla tapentadolu IR.

Wykazano lepszy profil bezpieczeństwa TAP_{IR} niż MOR_{IR}. Dla porównania TAP_{IR,100} vs MOR_{IR,60} otrzymano istotne klinicznie wyniki na korzyść TAP IR dla wystąpienia zawrotów głowy (p=0,035) oraz w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych: nudności (p<0,001) oraz wymiotów (p<0,001). Szanse wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów

¹ Oparta o wnioski wypływające z analizy danych przedstawionych w rozdziale 7.1 o porównywalnej efektywności klinicznej oksykodonu o przedłużonym / natychmiastowym uwalnianiu w omawianej populacji

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

w grupie TAP_{IR,100} stanowią odpowiednio 42%, 8% i 5% analogicznej szansy w grupie MOR_{IR,60}. Lepszy profil bezpieczeństwa TAP IR potwierdza fakt, że nawet przy dawce 200 mg TAP IR szansa wystąpienia wymiotów stanowi 39% tej szansy w grupie MOR_{IR,60} i ten wynik jest istotny statystycznie i klinicznie ($p=0,023$). W ocenie innych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi w analizowanej populacji.

Analiza efektywności klinicznej TAP_{IR} vs MOR_{IR} – schemat wielokrotnych dawek

W celu przedstawienia dowodów naukowych dla dawek wielokrotnych analizowanej interwencji i MOR IR autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizę pośrednią dla porównania TAP_{IR} vs MOR_{IR} w analizowanej populacji pacjentów poprzez wspólną grupę referencyjną OXY_{IR}.

W leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u dorosłych tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu ma skuteczność porównywalną z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu przy istotnie lepszym bezpieczeństwie w zakresie nudności, wymiotów i bólu głowy. Dla porównania TAP_{IR,50} vs MOR_{IR,12} dzięki tapentadolowi szansa wystąpienia nudności jest zmniejszona czterokrotnie (OR=0,26 (95% CI: 0,14; 0,51)), a wymiotów (OR=0,20 (95% CI: 0,09; 0,46)) i bólu głowy pięciokrotnie (OR=0,20 (95% CI: 0,07; 0,60)) (wszystkie wyniki istotne statystycznie). Lepsze parametry bezpieczeństwa w zakresie nudności, wymiotów i bólu głowy są utrzymane nawet dla znacznie wyższej niż ekwianalgetyczna dawki tapentadolu 75 mg, co zanika dopiero przy ponad trzykrotnie wyższej niż ekwianalgetyczna dawce 100 mg.

Do analizy pośredniej włączono dwa badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Stegmann 2008, Daniels 2009a) porównujące efektywność kliniczną tapentadolu IR o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) podawanego w stałych dawkach 50 mg, 75 mg i 100 mg z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w dawce 10 mg w docelowej populacji pacjentów oraz jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepione (Richards 2013), w którym porównano morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) w dawce 12 mg z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w dawce 8 mg u pacjentów, którzy doświadczyli ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego (ból o mechanizmie receptorowym). Okres leczenia w badaniu Stegmann 2008 i Daniels 2009a wynosił 72 godziny, natomiast w badaniu Richards 2013 - 48 godzin.

Mimo małych różnic w okresach obserwacji oraz w dawce oksykodonu IR pomiędzy badaniami włączonymi, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej autorzy przeglądu postanowili przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu przez wspólną grupę referencyjną (OXY_{IR}), która to dostarczyła istotnych danych dla analizy leczenia wielokrotnymi dawkami tych interwencji w ocenianej populacji z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Nieznaczne rozbieżności w definicji ocenianych punktów końcowych tj. odpowiedzi na leczenie i TEAEs, mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki. W badaniach po stronie TAP_{IR} odpowiedź na leczenie definiowano jako co najmniej 30% poprawa w redukcji nasilenia bólu, a w badaniu Richards 2013 definicja tego punktu końcowego była nieco zmodyfikowana obejmując pacjentów, którzy określili leczenie jako dobre lub doskonale z wykorzystaniem skali SGA i/lub uzyskali poprawę o co najmniej 30% w skali NRS. W analizie bezpieczeństwa poszczególne oceniane TEAEs były raportowane w badaniach po stronie TAP_{IR}, natomiast w badaniu Richards 2013 raportowano wszystkie poszczególne TEAEs jako umiarkowane do poważnych, co niesie za sobą niedoszacowanie wyników po stronie komparatora i możliwe korzystniejsze wyniki dla MOR_{IR}.

Na podstawie przeprowadzonej analizy pośredniej możemy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej tapentadolu IR w dawce 50 mg i morfiny IR w dawce 12 mg w populacji dorosłych pacjentów z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego (ból pooperacyjny o mechanizmie receptorowym). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie zastosowania leków ratunkowych drugiej linii (ibuprofen) (OR=0,80 (95% CI: 0,29; 2,25)) w okresie 48-72h oraz w ocenie odpowiedzi na leczenie - $\geq 30\%$ redukcji natężenia bólu (OR=1,02 (95% CI: 0,58; 1,82)) w okresie 24-48h. Analiza pośrednia jest ograniczona ze względu na liczbę zbieżnych punktów końcowych, dla których przedstawiono kompletne dane umożliwiające przeprowadzenie analizy statystycznej.

Na podstawie danych z badania Richards 2013, gdzie autorzy podali medianę czasu do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego, która była w zakresie od 2,01 do 2,22 godzin w grupach, można stwierdzić, że czas ten był o wiele krótszy dla morfiny w porównaniu do tego czasu w grupie leczonych tapentadolem w badaniu Stegmann 2008 (TAP_{IR,50} 7 h i 31 min), co świadczy o lepszej skuteczności interwencji TAP IR.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla pozostałych dawek tapentadolu IR tj. 75 mg i 100 mg w porównaniu z MOR_{IR} w dawce 12 mg potwierdziła porównywalną skuteczność obu interwencji, gdyż nie uzyskano statystycznie istotnych różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie - co najmniej 30% redukcji natężenia bólu dla możliwego porównania TAP_{IR_75} vs MOR_{IR_12} oraz w ocenie zastosowania leków ratunkowych II linii dla porównania TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_12}.

Przeprowadzona analiza dla porównania TAP_{IR_50} vs MOR_{IR_12} wykazała istotnie statystycznie lepsze bezpieczeństwo tapentadolu IR względem morfiny IR w analizowanej populacji w okresie 48-72 h w ocenie wystąpienia nudności (OR=0,26 (95% CI: 0,14; 0,51); p<0,001), wymiotów (OR=0,20 (95% CI: 0,09; 0,46); p<0,001) i bólu głowy (OR=0,20 (95% CI: 0,07; 0,60); p=0,004), wszystkie różnice były istotne klinicznie. W ocenie zapaść z uwagi na „zerowe” zdarzenia w obu grupach w badaniu Richards 2013 nie przeprowadzono dalszych obliczeń statystycznych. W ocenie wszystkich pozostałych punktów końcowych (przerwanie badania, TEAEs ogółem, senność, zawroty głowy i świąd) wyniki dla porównania TAP_{IR_50} vs MOR_{IR_12} nie były statystycznie różne. Zatem na tej podstawie wnioskować można o lepszym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji w porównaniu do morfiny IR w dawce 12 mg w okresie 2-3dni w ocenianej populacji pacjentów.

Przeprowadzona analiza pośrednia wrażliwości dla pozostałych dawek tapentadolu IR tj. 75 mg i 100 mg w porównaniu z MOR_{IR} w dawce 12 mg potwierdziła lepsze bezpieczeństwo ocenianej interwencji w zakresie nudności i bólu głowy dla dawki TAP_{IR} 75 mg. Natomiast najwyższa dawka TAP_{IR} (100 mg) skutkowała w porównaniu z MOR_{IR_12} podobnym profilem bezpieczeństwa w analizowanej populacji pacjentów w okresie obserwacji 48-72 h.

Analiza efektywności klinicznej OXY_{IR} vs OXY_{ER} – schemat jednodawkowy

Na potrzeby niniejszej analizy porównanie efektywności klinicznej tapentadolu IR z oksykodonom ER opiera się na wynikach bezpośredniego porównania efektów zdrowotnych tapentadolu IR oraz oksykodonu IR, przy założeniu porównywalnej efektywności klinicznej oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu oraz oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu, co wykazano w oparciu o randomizowane badanie kliniczne (*Sunshine 1996*) oraz wyniki z badania *Etropolski 2011*.

Na podstawie randomizowanego badania *Sunshine 1996* z podwójnym zaślepieniem, bezpośrednio porównano efektywność kliniczną oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) w dawce 10 mg, 20 mg i 30 mg z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w dawce 15 mg (obie formy oksykodonu podano doustnie w pojedynczej dawce). Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów po przebytej operacji jamy brzusznej lub operacji ginekologicznej uwzględniającej cięcie jamy brzusznej, którzy doświadczyli ból pooperacyjny o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że oceniane opioidy OXY IR i OXY ER charakteryzują się porównywalną skutecznością kliniczną w zakresie wielkości redukcji nasilenia bólu w zakresie następujących punktów końcowych: SPID po 12h, TOTPAR po 6h, TOTPAR po 12h oraz PPID po 12h jak i podobnym profilem bezpieczeństwa.

Różnice w technologii produkcji obu postaci opioidów sprawiły, iż oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) cechuje się dłuższym okresem działania, wynoszącym do 10-12 h, podczas gdy czas działania oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) wynosi około 7 h. Jednakże wyniki badania *Sunshine 1996* nie wskazują, aby wielkość redukcji nasilenia bólu po 12 h od podania dawki analgetyków różniła się znacząco pomiędzy dwiema postaciami leku.

Podobne wyniki uzyskali autorzy innego zidentyfikowanego badania *Etropolski 2011*, które wskazywały na to, iż pacjenci doświadczali podobnej redukcji natężenia bólu (początkowo ból o nasileniu umiarkowanym do dużego) przyjmując oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg co 4-6 h oraz oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce odpowiadającej (ekwiwalentnej) dawkowaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Analiza efektywności klinicznej TAP_{IR} vs OXY_{ER} – schemat jednodawkowy

W pojedynczej dawce tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu i oksykodon o przedłużonym uwalnianiu wykazują porównywalne skuteczność i bezpieczeństwo w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Z uwagi na brak randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną tapentadolu IR z oksykodonom ER w omawianej populacji autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizę pośrednią w analizowanej populacji pacjentów poprzez wspólną grupę referencyjną - PLC.

Do analizy pośredniej włączono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*Kleinert 2008*), porównujące efektywność kliniczną tapentadolu IR o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) podawanego w stałej dawce wynoszącej 75 mg z PLC oraz jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (*Gammaitoni 2003*), w którym porównywano oksykodon ER w dawce 20 mg z placebo. Obie próby kliniczne przeprowadzono dla populacji pacjentów, którzy doświadczyli ostrego bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do dużego (chirurgiczne usunięcie zęba mądrości). Okres leczenia w badaniu *Kleinert 2008* wynosił 8 godzin, natomiast w badaniu *Gammaitoni 2003* – 6 godzin.

Mimo małych różnic w okresach obserwacji zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego, zakładając, iż istniejące różnice mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki. Analizę przeprowadzono dla zbieżnych punktów końcowych tj. całkowitej redukcji bólu (TOTPAR), sumy różnic w nasileniu bólu (SPID), różnicy w nasileniu bólu (SPRID) oraz szczytowej („peak”) sumy różnicy w nasileniu bólu. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o zbieżne punkty końcowe: wymioty, nudności, ból głowy oraz nadmierna potliwość.

Przeprowadzona przez autorów raportu analiza statystyczna pośrednio porównująca efektywność kliniczną TAP_{IR} vs OXY_{IR} (dla pojedynczej dawki) w populacji pacjentów z ostrym pooperacyjnym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (ból receptorowy) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia bólu tj. całkowitej redukcji bólu (TOTPAR), różnic w nasileniu bólu (SPID), całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID) oraz wartości szczytowej („peak”) sumy różnicy w nasileniu bólu (PPID) dla porównania TAP_{IR} w dawce 75 mg vs oksykodon ER w dawce 20 mg.

Podobnie TAP_{IR} w dawce 75 mg w porównaniu z OXY_{ER} w dawce 20 mg cechuje zbliżony profil bezpieczeństwa. Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających w trakcie leczenia (TEAE) pomiędzy analizowanymi grupami. Należy zaznaczyć, iż ocena ta opiera się jedynie na wynikach dla czterech rodzajów zdarzeń niepożądanych.

Analiza efektywności klinicznej TAP_{IR} vs OXY_{ER} – schemat wielodawkowy – schemat dawkowania: elastyczny²

Na podstawie trzech badań RCT o wysokiej wiarygodności można stwierdzić, że w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego w elastycznym schemacie dawkowania tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu przy porównywalnej skuteczności ma lepszy profil bezpieczeństwa, którego znaczenie kliniczne jest szczególnie w redukcji o ponad połowę szansy na wystąpienie zapań (OR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71), NNT = 20 (95% CI: 13; 44).

Przeprowadzono analizę bezpośrednią dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{ER} stosowanych w „elastycznym” schemacie dawkowania na podstawie trzech badań RCT wysokiej wiarygodności, u pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego: *Biondi 2013* (ból dolnego odcinka kręgosłupa), *Vorsanger 2013a* (po artroskopowej operacji barku) oraz *Vorsanger 2013b* (ból z kompresyjnego złamania kręgow). Okres obserwacji wynosił do 7 dni (*Vorsanger 2013a*) i do 10 dni (*Biondi 2013* i *Vorsanger 2013b*).

W ocenie natężenia bólu w skali NRS (SPID, SPRID i TOTPAR) dla 48, 72, 120, 168 i 240 h przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{ER} w „elastycznym schemacie dawkowania” nie wykazała znamienności statystycznych pomiędzy ocenianymi ramionami w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego.

² Oparta o wnioski wypływające z analizy danych przedstawionych w rozdziale 7.1 o porównywalnej efektywności klinicznej oksykodonu o przedłużonym / natychmiastowym uwalnianiu w omawianej populacji

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

W ocenie bólu wg BPI-SF i SF_MPG-2 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami, podobnie jak w przypadku ogólnej oceny korzyści z leczenia (PGIC i CGIC) w okresie 7 – 10 dni, oceny satysfakcji pacjenta z leczenia w okresie 2 – 10 dni oraz 30% i 50% odpowiedzi na leczenie w okresie 3, 5, 7 i 10 dni.

W ocenie bardzo dużej, znacznej lub minimalnej poprawy w PGIC (OR=2,03 (95% CI: 1,11; 3,72)) i bardzo dużego pogorszenia wg PGIC (OR=0,26 (95% CI: 0,07; 0,92)) uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść TAP_{IR}. Podobne wyniki uzyskano wg CGIC dla bardzo dużej, znacznej lub minimalnej poprawy (OR=2,63 (95% CI: 1,38; 5,03)) na korzyść TAP_{IR}. Pacjenci oceniając leczenie w 7-punktowej skali wskazali bardzo duże zadowolenie z leczenia TAP_{IR} (OR= 1,42 (95% CI: 1,02; 1,99)). Korzystne wyniki dla TAP_{IR} otrzymano też dla oceny jakości snu, gdzie pacjenci ocenili ból zakłócający sen na 0 (OR=2,01 (95% CI: 1,19; 3,38)) oraz na 6-7 punktów (OR=0,60 (95% CI: 0,36; 0,98)). W ocenie innych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi ramionami.

Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu wykazuje porównywalną skuteczność względem oksykodonu ER w „elastycznym” schemacie podawania dawek w populacji pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego.

W ocenie bezpieczeństwa wykazano istotnie lepszy i korzystniejszy profil dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do OXY_{ER} podawanych w „elastycznym” schemacie dawkowania w ocenie przerwania badania ogółem (OR=0,66 (95% CI: 0,48; 0,90)), przerwania badania wskutek wystąpienia AEs (OR= 0,61 (95% CI: 0,38; 0,98)), oraz zaparć (OR=0,43 (95% CI: 0,26; 0,71)). W ocenie pozostałych punktów końcowych nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla porównywanych terapii.

▪ **Dodatkowa analiza efektywności klinicznej**

Przeprowadzona dodatkowa analiza efektywności klinicznej na podstawie najnowszego przeglądu systematycznego (Xiao 2017) przedstawia kompletną bazę dowodów naukowych dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu, którego efektywność kliniczna została udowodniona we wszystkich modelach bólu ostrego: somatycznym i mieszanym, obejmującym komponentę trzewną i somatyczną.

▪ **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu podawany doustnie jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

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

Na przeszukiwanych stronach EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Palexia® (TAP_{IR}).

Na stronie FDA odnaleziono następujące informacje:

- Leki opioidowe takie jak tapentadol mogą wchodzić w interakcje z antydepresantami oraz z lekami na migrenę powodując poważną reakcję ze strony centralnego układu nerwowego (zespół serotoninowy). W przypadku wystąpienia takich objawów jak: pobudzenie; halucynacje; szybkie tętno; gorączka; nadmierne pocenie; drżenie; skurcze mięśni lub sztywność; kłopoty z koordynacją; i / lub nudności, wymioty lub biegunka należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską.
- Przyjmowanie opioidów może prowadzić do rzadkiego, ale poważnego stanu, w którym nadnercza nie wytwarzają odpowiedniej ilości kortyzolu. Pacjenci powinni zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią objawy niewydolności nadnerczy, takie jak nudności, wymioty, utrata apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.
- Długotrwałe stosowanie opioidów może wiązać się ze zmniejszonym poziomem hormonów płciowych i objawami, takimi jak zmniejszenie libido, impotencja lub niepłodność.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Na podstawie 5 analizowanych przeglądów systematycznych: *Xiao 2017* i *Merker 2012* (dla porównania względem aktywnej interwencji: OXY_{IR}) oraz *Matthews 2011*, *Hartrick 2011* i *Frampton 2010* (względem PLC) wykazano, że:

- oceniana interwencja w dawkach 50 mg i 75 mg w porównaniu do oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu stosowanego w dawce 10 mg wykazuje istotnie lepszy profil bezpieczeństwa w ocenie AEs związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (nudności, wymioty i zaparcia) w analizowanej populacji pacjentów.
- agregacja wyników łącznie dla TAP_{IR} i TAP_{ER} wykazała wyższość potencjału przeciwbólowego tapentadolu nad oksykodonom (ER i IR) w zakresie najczęściej występujących działań niepożądanych typowych dla opioidów tj. nudności, wymiotów, zaparc oraz świądu.
- profil bezpieczeństwa ukazany na podstawie przeglądów systematycznych jest zgodny z profilem przedstawionym w ChPL dla produktu Palexia®, z najczęściej występującymi nudnościami, wymiotami, zawrotami głowy, sennością oraz zaparciami i świądem.
- częstość występowania ocenianych TEAEs była większa w grupie z aktywną interwencją (TAP_{IR}) w porównaniu do PLC.
- dwoistość mechanizmu działania TAP_{IR} może być odpowiedzialna za zmniejszenie ryzyka wystąpienia niektórych typowych dla opioidów TEAEs.

Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną TAP_{IR} podawanego w dawce 50 mg lub 100 mg co 4-6h z OXY_{IR} podawanego w dawce 10 mg lub 15 mg co 4-6h w populacji pacjentów z bólem przewlekłym o nasileniu umiarkowanym do dużego spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub biodrowego (OA) lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (LBP) (*Hale 2009*) wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w długim horyzoncie czasowym (90 dni). W analizowanym okresie leczenia nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu. Częstości wystąpienia: nudności (18% vs 29%), wymiotów (17% vs 30%), zaparc (13% vs 27%) oraz świądu (4% vs 12%), a także łagodnych lub umiarkowanych objawów odstawienia opioidów wg kwestionariusza COWS (17% vs 29%) były znamienne niższe w grupie poddanej terapii TAP_{IR} w porównaniu do OXY_{IR}. Ponadto w grupie leczonej ocenianą interwencją odnotowano liczbowo niższe częstości wystąpienia TEAEs ogółem (76% vs 83%), TEAEs prowadzących do przerwania leczenia (21% vs 31%) oraz ciężkich TEAEs (0,7% vs 1,8%).

Na podstawie innych prospektywnych badań RCT (*Lee 2014*, *Chen 2015*, *Yadav 2016* i *Sethi 2014*) wykazano, że najczęściej wśród pacjentów stosujących leczenie produktem leczniczym Palexia® występują zawroty głowy (17 – 84 %), nudności (22 – 44 %), nudności i wymioty (33%) oraz wymioty (11 – 53%). Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny do umiarkowanego. Przedstawiony profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest dobry i akceptowalny.

Na podstawie wyników badań randomizowanych można wnioskować nie tylko o dobrym profilu bezpieczeństwa tapentadolu IR, zgodnym z profilem przedstawionym w ChPL Palexia®, ale i o lepszym bezpieczeństwie względem oksykodonu IR.

Na podstawie analizy danych postmarketingowych (*Stollenwerk 2018*) uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu, pierwsze lata doświadczenia rutynowej praktyki klinicznej z tapentadolem potwierdziły tolerancję wykazaną wcześniej na podstawie badań klinicznych i nie zidentyfikowano nowych zagrożeń, które mogłyby zostać uwzględnione w ChPL. Zgłaszanie spodziewanych zdarzeń niepożądanych, takich jak: depresja oddechowa i drgawki były niskie, a dostępne dane nie potwierdzają teoretycznego ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego. Ocena raportów dotyczących przyjmowania dawek tapentadolu IR wyższych aniżeli zalecane nie ujawniła żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych. **Autorzy analizy podkreślają, że tapentadol wykazuje się dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu.**

Na podstawie 1-rocznych retrospektywnych badań kohortowych z równoczesną grupą kontrolną, które opierały się na danych z dwóch baz: Optum oraz MarketScan (*Cepeda 2013*) oraz IMS LRx oraz IMS DX (*Cepeda 2014*), bezpośrednio porównujących TAP_{IR} z OXY_{IR} w zakresie wystąpienia ryzyka uzależnienia od opioidów wykazano, iż częstość występowania uzależnień w obu bazach danych była wyższa w grupie pacjentów leczonych OXY_{IR} względem grupy leczonej TAP_{IR}. Agregacja danych częstości wystąpienia uzależnienia od opioidów, ich nadużywania i nadużyć zakupowych wykazała znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Zastosowanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu względem OXY_{IR} jest zatem związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia uzależnienia od opioidów, ich nadużywania oraz nadużyć zakupu opioidów.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Analiza retrospektywnego badania *Lin 2013* wykazała, iż przed rozpoczęciem przyjmowania leków przeciwbólowych, u większego odsetka pacjentów z grupy TAP_{IR} zastosowano leczenie z powodu wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych (leki przeciw nudnościom oraz leki przeciw zaparciom) w porównaniu do grupy z OXY_{IR}. Natomiast po przyjęciu leków przeciwbólowych odsetki te były znamienne niższe wśród pacjentów z TAP_{IR} w porównaniu do pacjentów z OXY_{IR}. Większość pacjentów w grupie TAP_{IR} przeszła planowaną alloplastykę stawu kolanowego lub stawu biodrowego.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie produktem leczniczym Palexia® dorosłych pacjentów z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, jest bezpieczne, dobrze tolerowane, lepiej niż oksykodonu IR.

▪ Wnioski

Oceniana interwencja, tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (Palexia®) jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy działających ośrodkowo leków przeciwbólowych, posiadającą w jednej cząsteczce dwojakie działanie: agonistyczne na receptor opioidowy μ i hamujące wychwyty zwrotny noradrenalin. Oba mechanizmy działają synergistycznie zapewniając skuteczność w leczeniu bólu nocycyptywnego 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. Produkt leczniczy Palexia® jest wskazany do leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Ból jest czynnikiem istotnie obniżającym jakość życia chorych. W sytuacji, gdy ból ostry nie jest prawidłowo leczony (2/3 chorych) staje się źródłem niepotrzebnego cierpienia pacjenta, jest więc problemem społecznym zarówno z uwagi na jego aspekt ilościowy, jak i jakościowy. Zgodnie z polskimi zaleceniami z 2011 roku, uśmierzenie bólu ostrego musi być jednym z priorytetowych instytucjonalnych celów oraz stanowić integralną część planu leczenia „choroby okołoperacyjnej”.

Przeprowadzona analiza dla porównania tapentadolu z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu wykazała porównywalną skuteczność kliniczną (w ocenie natężenia bólu i odpowiedzi na leczenie) obu opcji leczenia oraz lepszy profil bezpieczeństwa tapentadolu IR, zwłaszcza w ocenie TEAEs tj. zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, zaparcia) oraz ból głowy.

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania tapentadolu IR z oksykodonom ER w schemacie jednodawkowym wskazała na porównywalną skuteczność kliniczną (w ocenie nasilenia bólu) obu opcji leczenia jak również podobny profil bezpieczeństwa w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u dorosłych.

Leczenie elastycznymi dawkami tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego jest terapią o porównywalnej skuteczności (w zakresie oceny nasilenia bólu, odpowiedzi na leczenie, wskaźników PGIC i CGIC, jakości snu, oceny satysfakcji z leczenia) względem elastycznego dawkowania oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu. **Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu cechuje lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do oksykodonu IR w ocenie przerywania leczenia/badania, przerywania z leczenia/badania z powodu TEAEs oraz zaparć.** Przeprowadzone badania nie wykazały niekorzystnego wpływu tapentadolu na parametry życiowe, laboratoryjne, a także nie zaobserwowano zmian w zapisie EKG. Biorąc pod uwagę założenia poparte wynikami badania *Sunshine 1996* oraz *Etropolski 2011* można stwierdzić, iż leczenie tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu będzie cechowało się zbliżoną skutecznością oraz lepszym profilem bezpieczeństwa niż podanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Terapia tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu skutecznie wpływa na redukcję natężenia bólu oraz stanowi bezpieczną terapię w docelowej populacji pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być adekwatnie kontrolowany jedynie po zastosowaniu analgetyków opioidowych .

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż TAP_{IR} jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych jest stosunkowo niska. Wyniki te zostały potwierdzone zarówno w prospektywnych i retrospektywnych próbach klinicznych, danych postmarketingowych, jak również w badaniach wtórnych (przeglądy systematyczne).

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Palexia® umożliwi dostęp pacjentów do terapii skutecznej oraz bezpiecznej, przewyższającej obecnie refundowane (np. morfina IR, oksykodon ER) i nier refundowane (np. oksykodon IR) silne opioidy w zakresie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wprowadzenie refundacji tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu przyczyni się do poprawy jakości życia związanej ze skutecznością leczenia bólu i mniejszą liczbą działań niepożądanych, a zatem wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji z otrzymywanej opieki medycznej. Warto podkreślić, iż w przypadku braku leczenia lub nieskutecznej terapii przeciwbólowej utrzymującego się ostrego bólu indukuje on patologiczne zmiany w układzie nerwowym, a w rezultacie przechodzi w ból przewlekły, który wymaga wielokierunkowego i bardziej skomplikowanego postępowania terapeutycznego, które implikuje wysokie koszty leczenia i hospitalizacji. Finansowanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu może również wpłynąć na redukcję populacji pacjentów z bólem przewlekłym.

Należy podkreślić, iż podstawowym humanitarnym prawem każdego chorego jest prawo do skuteczniejszej analgezji przy zastosowaniu wszystkich dostępnych środków. W Deklaracji Montrealskiej *International Association for the Study of Pain* (IASP) z 2010 roku określono, iż każdy człowiek ma prawo do dostępności leczenia bólu bez jakiegokolwiek dyskryminacji.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer’s Handbook)* [7]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanym na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [7];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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.

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [6].

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 PRISMA [8];
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
10. Wnioski końcowe.

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.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Palexia® (tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu podawany doustnie) w porównaniu z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu również w podaniu doustnym (MOR_{IR}) oraz oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu podawanym doustnie (OXY_{ER}) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Stada Poland Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Poniżej w tabeli omówiono predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej, które sformułowano w oparciu o schemat PICOS, szerzej omówiony w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia, np. pacjenci pediatryczni, zdrowi itp.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Interwencja	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR}) – preparat Palexia®; tabletki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu; droga podania: doustnie*	Inna substancja czynna, tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu, inna niż sprecyzowana w kryteriach włączenia droga podania TAP IR
Komparator	Morfina o natychmiastowym uwalnianiu (MOR _{IR}); tabletki; droga podania: doustnie Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY _{ER}): droga podania: doustnie	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia (inny sposób podania np. dożylnie, domięśniowo, podjęzykowo czy transdermalnie)
Skuteczność		
Punkty końcowe[^]	<ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu[^]: SPI, SPID, TOTPAR, SPRID, PPR, PPID; Odpowiedź na leczenie: ≥30% lub ≥50% poprawa w zakresie oceny natężenia bólu; Wielowymiarowa ocena bólu uwzględniająca różne jej komponenty: BPI, SF-MPQ; Ogólna ocena korzyści z leczenia oraz obserwowanych, klinicznie istotnych efektów leczenia w opinii pacjenta lub klinicysty (lekarza): PGIC, CGIC, PGE; <ul style="list-style-type: none"> Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia; Wpływ czynników psychologicznych: jakość snu; Terapia ratunkowa (leczenie doraźne): konieczność zastosowania leczenia doraźnego; Czas do wystąpienia redukcji nasilenia bólu; analgezji; PPR Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, lub ich brak;
Bezpieczeństwo		
	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane; Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs); Ocena objawów odstawienia opioidów (COWS, SOWS); <ul style="list-style-type: none"> Przerwania leczenia/ badania; Parametry laboratoryjne i życiowe; Zgony 	
Typ badań	Do analizy zostaną włączone badania analizujące efektywność eksperymentalną ocenianej interwencji na podstawie pierwotnych badań z randomizacją (RCT) oraz analizujące efektywność praktyczną ocenianej technologii na podstawie innych badań niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia m.in. opracowania wtórne, listy, komentarze
Inne	Badania opublikowane w pełnej wersji tekstowej; Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

*Dawkowanie i sposób podania zgodne z ChPL Palexia®;

[^]Przy użyciu takich skal jak: 11- lub 5-punktowa skala numeryczna NRS (ang. *numerical rating scale*), 5- lub 4-punktowa skala słowna VRS, 5-punktowa skala nasilenia bólu PIS, 5-punktowa skala określająca stopień redukcji bólu PRS;

SPI - suma nasilenia bólu, SPID - suma różnic w nasileniu bólu, TOTPAR - całkowita redukcja bólu, SPRID - sumaryczny wynik dla TOTPAR oraz SPID, PPR - wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu, PPID - wartość szczytowa sumy różnic w nasileniu bólu, BPI (*Brief Pain Inventory*), SF-MPQ (*Short-Form McGill Pain Questionnaire*), PGIC (*Patients Global Impression of Change*), CGIC (*Clinicians Global Impression of Change*), PGE (*Patient Global Evaluation*), COWS (*Clinical Opiate Withdrawal Scale*), SOWS (*Subjective Opiate Withdrawal Scale*); TEAEs (*Treatment-Emergent Adverse Events*)

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne typu head to head bezpośrednio porównujące efekty leczenia tapentadolem IR (Palexia®) stosowanym w pojedynczej dawce doustnie, z morfiną IR stosowaną również w postaci doustnej w tabletkach w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (Kleinert 2008). Dodatkowo podjęto próbę identyfikacji badań/danych pozwalających na przeprowadzenie analizy porównawczej TAP_{IR} z MOR_{IR}

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

stosowanymi w dawkach wielokrotnych (w dłuższym okresie obserwacji) przez wspólną referencję – OXY_{IR} lub PLC.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia tapentadolem IR (Palexia®) z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) w postaci doustnej w tabletkach w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego. W związku z tym zdecydowano się na przeprowadzenie drugiego wyszukiwania, które umożliwiłoby wykonanie analizy pośredniej TAP_{IR} vs OXY_{ER} przez wspólną grupę referencyjną (OXY_{IR} lub PLC).

Zdecydowano zatem o zmianie kryteriów włączenia/ wykluczenia (patrz Tabela 2) w sposób pozwalający na identyfikację badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie ww. analiz pośrednich.

Tabela 2. Kryteria włączenia/wykluczenia z przeglądu systematycznego (analiza pośrednia)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych	Inna niż w kryteriach włączenia
Interwencja	1) Morfina o natychmiastowym uwalnianiu (tabletki), droga podania: doustnie w wielodawkowym schemacie podawania 2) Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY _{ER}) – droga podania: doustnie	Inna niż w kryteriach włączenia
Komparator	OXY _{IR} , PLC	Inny niż w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	<p>Skuteczność</p> <p>Ocena natężenia bólu[^]: SPI, SPID, TOTPAR, SPRID, PPR, PPID;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie: $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ poprawa w zakresie oceny natężenia bólu; <ul style="list-style-type: none"> • Wielowymiarowa ocena bólu uwzględniająca różne jej komponenty: BPI, SF-MPQ; • Ogólna ocena korzyści z leczenia oraz obserwowanych, klinicznie istotnych efektów leczenia w opinii pacjenta lub klinicysty (lekarza): PGIC, CGIC, PGE; <ul style="list-style-type: none"> • Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia; • Wpływ czynników psychologicznych: jakość snu; • Terapia ratunkowa (leczenie doraźne): konieczność zastosowania leczenia doraźnego; • Czas do wystąpienia redukcji nasilenia bólu; analgezji; PPR • Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs); • Ocena objawów odstawienia opioidów (COWS, SOWS); <ul style="list-style-type: none"> • Przerwania leczenia/ badania; • Parametry laboratoryjne i życiowe; <ul style="list-style-type: none"> • Zgony 	Inne niż w kryteriach włączenia
Typ badań	Do analizy zostaną włączone badania analizujące efektywność eksperymentalną ocenianej interwencji na podstawie pierwotnych badań z randomizacją (RCT)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia m.in. opracowania wtórne, listy, komentarze
Inne	Badania opublikowane w pełnej wersji tekstowej; Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Ponadto w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa zdecydowano się przedstawić badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
- informacje z badań klinicznych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (badania prospektywne, retrospektywne i postmarketingowe), w tym opublikowane badania RCT we wskazaniach pozarejestacyjnych np. ból przewlekły³;
- opublikowane przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w analizowanej populacji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych.

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:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library.

Strategie wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych” oddzielnie dla ocenianej interwencji i dla komparatorów.

Prace nad tworzeniem strategii wyszukiwania przeprowadzone zostały niezależnie przez 2 analityków, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności uzgadniano porozumienie z udziałem osoby trzeciej).

W przypadku strategii wyszukiwania dla ocenianej interwencji (TAP_{IR}) nie zastosowano żadnych ograniczeń podczas wyszukiwania. Natomiast w celu ograniczenia znacznej liczby rekordów w bazach informacji medycznej

³ Mając na uwadze wytyczne AOTMiT, dopuszcza się rozszerzenie kryteriów o badania przeprowadzone na całej populacji pacjentów, w której dana technologia może być zastosowana. A zatem, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa w celu pełniejszej oceny profilu bezpieczeństwa tapentadolu w dłuższym okresie obserwacji można uwzględnić także grupę pacjentów, która znajduje się poza wskazaniem podstawowym (tj. we wskazaniach pozarejestacyjnych np. ból przewlekły).

Topentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

strategia wyszukiwania przeprowadzona dla porównania pośredniego została zawężona na rodzaj komparatora (dla MOR_{IR}), rodzaj bólu (dla OXY_{ER}), oraz typ badań klinicznych (oba wyszukiwania).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla analizowanej interwencji i komparatora przeprowadzono w dniu 29 czerwca 2018 roku (baza EMBASE, *Cochrane*, *PubMed*). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (P.P. i M.L.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (M.G.). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

Włączeniu nie podlegały opracowania wtórne dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 9 przeglądów systematycznych oraz 1 raport HTA. Wnioski płynące z odszukanych oraz najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (od 2010 roku) przedstawiono w rozdziale 4 (Opublikowane przeglądy systematyczne) oraz częściowo w rozdziale 10 (Dodatkowa ocena bezpieczeństwa).

1.4.2. 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;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Prace nad tworzeniem strategii wyszukiwania przeprowadzone zostały niezależnie przez 2 analityków, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności uzgadniano porozumienie z udziałem osoby trzeciej).

W przypadku strategii wyszukiwania dla ocenianej interwencji (TAP_{IR}) nie zastosowano żadnych ograniczeń podczas wyszukiwania. Natomiast w celu ograniczenia znacznej liczby rekordów w bazach informacji medycznej

strategia wyszukiwania przeprowadzona dla porównania pośredniego została zawężona na rodzaj komparatora (dla MOR_{IR}), rodzaj bólu (dla OXY_{ER}) oraz typ badań klinicznych (oba wyszukiwania).

W sytuacji nieodnalezienia badań *head-to-head* porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem lub ograniczonych dowodów naukowych przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla wybranego komparatora na potrzeby analizy pośredniej.

Strategie wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załącznikach 15.1, 15.2 i 15.3: „Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych” oddzielnie dla ocenianej interwencji i dla komparatora.

Wyszukiwanie publikacji w bazach medycznych dla analizowanej interwencji i komparatora przeprowadzono w dniu 29 czerwca 2018 roku (baza EMBASE, PubMed, Cochrane). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Wyszukiwanie badań na stronach rejestrów badań klinicznych przeprowadzono w dniu 29 czerwca 2018 roku. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych przedstawiono w rozdziale 1.4.3.

Selekcja

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 (P.P. i M.L.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami, które należałoby rozwiązać z udziałem osoby trzeciej (M.G.).

Podczas selekcji badań klinicznych na podstawie pełnych tekstów zastosowano dodatkowo ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA). Nie zastosowano ograniczeń dotyczących okresu obserwacji czy liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramów zgodnych z zaleceniami PRISMA [8] w załącznikach 15.4 oraz 15.5. odpowiednio dla interwencji i komparatorów.

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (tapentadol) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) oraz europejski rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwanie w ww. rejestrach przeprowadzono w dniu 29 czerwca 2018 roku. Kwerendy wyszukiwania z użytymi słowami kluczowymi zamieszczono w załączniku 15.1.

W wyniku wyszukiwania w rejestrze *Clinicaltrials.gov* odnaleziono łącznie 68 rekordów, w tym 47 odnoszących się do badań ukończonych (*completed*), 5 – do badań w toku (*open studies*), 3 – do badań wycofanych z rejestru (*withdrawn*) oraz 9 – do badań przerwanych (*terminated*).

W europejskim rejestrze badań klinicznych odnaleziono 40 rekordów, w tym 20 odnoszących się do badań ukończonych (*completed*), 12 – do badań w toku (*open studies*) i 8 – do badań przedwcześnie zakończonych (*Prematurely Ended*).

W czasie wyszukiwania odnaleziono rekordy badań, które zostały włączone do analizy głównej niniejszego raportu:

Topentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- *NCT00986180 – Biondi 2013;*
- *NCT00613938 – Daniels (Casson) 2009a;*
- *NCT00771758 – Vorsanger (Farrell) 2013b;*
- *NCT00364247 – Daniels (Upmalis) 2009b;*
- *NCT00361582/ 2006-004514-40 – Hartrick 2009;*
- *NCT00814580 – Vorsanger (Klopfer) 2013;*

oraz rekordy badań odpowiadające publikacjom, które zostały włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa:

- *NCT01813890 – Chen 2015;*
- *NCT01516008 – Lee 2014.*

Autorzy niniejszego raportu do analizy głównej nie włączali badań nieopublikowanych, dla których wyniki dostępne były jedynie na stronie www.clinicaltrials.gov.

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 3. Charakterystyka nieopublikowanych badań dla ocenianej interwencji (data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2018 r.)

Numer identyfikacyjny	Sponsor	Populacja	Interwencja	Metoda badania	Status
Analiza główna (przegląd systematyczny badań pierwotnych)					
NCT03314792	Oslo University Hospital	Dorośli pacjenci, kobiety w wieku ≥ 18 r.ż. z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej histerektomii	Tapentadol IR [Palexia 50 mg] * Tapentadol (Palexia depot 50 mg®) Oksykodon IR [OxyContin®] (tabletki 10 mg) Oksykodon ER [OxyContin®] (tabletki 10 mg)	Badanie randomizowane	Rekrutacja
NCT00806247	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	Dorośli pacjenci, w wieku ≥ 18 do 75 r.ż. z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej bunionektomii	Tapentadol IR (tabletki 140 mg, 93 mg, 140 lub 70 mg, 186 lub 93 mg) Oksykodon IR (tabletki 10 mg) Placebo (tabletki)	Badanie II fazy randomizowane	Badanie zakończone
NCT00478023/ 2006-004998-95	Grünenthal GmbH	Dorośli pacjenci, kobiety w wieku ≥ 18 do 80 r.ż. z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej histerektomii brzusznej	Tapentadol IR (tabletki 50 mg, 75mg 100 mg) Morfina IR (tabletki 20 mg) Placebo (tabletki)	Badanie III fazy randomizowane	Badanie zakończone
NCT00364533/ 2006-004513-18	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C	Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 do 80 r.ż. z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej operacji wymiany stawu biodrowego.	Tapentadol IR (tabletki 50 mg, 75mg 100 mg) Oksykodon IR (tabletki 10 mg) Placebo (tabletki)	Badanie III fazy randomizowane	Badanie zakończone
NCT00609466	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 do 80 r.ż. z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej bunionektomii	Tapentadol IR (tabletki 75 mg) Morfina IR (tabletki 30 mg) Placebo (tabletki)	Badanie III fazy randomizowane	Badanie zakończone

1.5. 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 i ich charakterystyka wyjściowa;
 - 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 lub parametrów OR/HR;
 - 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, różnice średnich zmian.

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

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. 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 [7]. 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.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [7], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skale *Newcastle - Ottawa Scale (NOS)* [14] – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych, *NICE* do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*) [15] oraz *AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)* – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [16, 17]. W ocenie wg skali *AMSTAR* przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości.

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 15.8.

1.6.2. 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);
- składową wiarygodności zewnętrznej jest także ekstrapolacja populacji z badań.

Zasady wiarygodnej ekstrapolacji populacji z badań do populacji rejestracyjnej w leczeniu bólu ostrego zostały określone przez Europejską Agencję Leków EMA w „Wytycznych programów badań dla leków w leczeniu bólu nocyceptywnego” (CHMP/EWP/612/00) [59]. Wymienione wytyczne zostały ogłoszone w listopadzie 2002, obowiązywały w okresie maj 2003 – czerwiec 2017, a więc w czasie gdy lek *Palexia* był przygotowywany i oceniany do dopuszczenia do obrotu. Odrębnie funkcjonowały „Wytyczne EMEA programów badań dla leków w leczeniu bólu neuropatycznego”. W lipcu 2017 oba dokumenty wytycznych zostały zastąpione przez kompleksowe „Wytyczne EMA programów badań dla leków w leczeniu bólu”, w których merytoryczne wymagania dla badań leków w bólu ostrym pozostały niezmienione. Warto zaznaczyć, że wymienione wytyczne uznają, że ostry ból nowotworowy jest to ból nocyceptywny o charakterze somatycznym, trzewnym lub mieszanym. Dopiero przewlekły ból nowotworowy wytyczne uznają za na tyle szczególny stan kliniczny, że do

uzyskania takiego wskazania rejestracyjnego wymagane jest przeprowadzenie badań w tym konkretnie modelu bólu.

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [7, 12, 13, 18].

1.7.2. 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 [7], z 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.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) 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 [7].

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), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *NNH – number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – mean difference; difference in means) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

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

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). 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. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. 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 [7]. 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.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration [7] 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 [7]. 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 heterogeniczności 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.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (fixed effect) Mantela-Haenszla, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [7]. 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 (z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszla, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. 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*) [7, 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.

1.8.4. 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 [7]. 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-Haenszla.

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

W związku z powyższym przeprowadzono metaanalizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości

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

1.9. Porównania pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną oceniono stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Sposób kalkulacji był zgodny z metodą Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [10]. Analiza metodą porównania pośredniego Buchera [10, 11] została przeprowadzona w oparciu o zagregowane wyniki dla poszczególnych porównań wchodzących w skład porównania pośredniego. Na poziomie metaanaliz wykorzystano model efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności statystycznej.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (np. oksykodon IR). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [10, 11].

2. EKSTRAPOLACJA POPULACJI Z BADAŃ DO WSKAZAŃ REJESTRACYJNYCH W BÓLU OSTRYM DLA LEKU PALEXIA

Celem niniejszego rozdziału jest pokazanie jak agencje rejestracyjne przeprowadziły wnioskowanie od populacji w badaniach do populacji rejestracyjnej w przypadku leku Palexia.

Produkt leczniczy Palexia® (tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu, tabletki powlekane) uzyskał w sierpniu 2010 r. dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w procedurze zdecentralizowanej z Niemcami jako krajem referencyjnym. Został zaakceptowany we wskazaniu do leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu w tabletkach został dopuszczony w USA przez FDA w listopadzie 2008 r. we wskazaniu do leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób, które ukończyły 18 r.ż.

W listopadzie 2010 r. tak samo postąpiła agencja rejestracyjna TGA w Australii, a w marcu 2012 r. *Health Canada*.

W zamiarze optymalnego przygotowania badań III fazy tak, aby ich wyniki umożliwiły rejestrację leku Palexia we wskazaniu do leczenia bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego, wnioskodawca dla rejestracji leku Palexia otrzymał w lipcu 2006 r. formalną poradę naukową (*Scientific Advice*) od Komisji ds. Produktów Leczniczych dla Ludzi CHMP Europejskiej Agencji Leków (EMA/CHMP/5AWP/266045/2006) [57]. W dalszej kolejności przed złożeniem dokumentacji rejestracyjnej wnioskodawca odbył ogółem 8 spotkań z agencjami rejestracyjnymi kilku krajów Europy (Czechy, Holandia, Niemcy, Wielka Brytania, Szwecja, Włochy, Francja, Hiszpania). W australijskim raporcie oceniającym [58] jest wprost mowa o tym, że wnioskodawca uzyskał potwierdzenie od CHMP dla zastosowania projektowanych badań fazy III w modelach bólu kooperacyjnego jako kluczowych (ang. *pivotal*) do uzyskania ogólnego wskazania w ostrym bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Analogicznie w dokumentacji FDA [61] jest mowa o licznych kontaktach wnioskodawcy z Agencją i porozumieniu co do konstrukcji badań, ich długości, etc. Podkreślenia wymaga, że z badań III fazy FDA miała w momencie rejestracji dane z badania KF5503/32 i KF5503/33.

Ogół klinicznego dossier zrealizowanego dla leku Palexia został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 4. Badania kliniczne fazy II i III dla leku Palexia [58]

Kod badania	Faza	Model bólu ostrego	Wielośrodkowe	Randomizowane	Podwójnie zaslepione	Z grupami równoległymi	Z kontrolą placebo	Z aktywną kontrolą	Liczba ramion	Liczba pacjentów w ramionach	Liczba pacjentów w badaniu ogółem
KF5503/01	IIa	po operacji jamy brzusznej	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Morfina	≥2	ND	ND
KF5503/02	IIa	po operacyjnym usunięciu zęba mądrości	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Ibuprofen Tramadol	8	49-52	400
KF5503/04	IIa	po operacyjnym usunięciu zęba mądrości	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Ibuprofen Morfina	8	48-51	399
KF5503/05	IIa	po operacji korekcji palucha koślawego (bunionektomia)	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Ibuprofen Morfina	8	63-66	517
KF5503/21	IIb	po operacji korekcji palucha koślawego (bunionektomia)	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Oksykodon	4	65-67	264
KF5503/22	IIb	po operacji korekcji palucha koślawego (bunionektomia)	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Oksykodon	6	77-82	472
KF5503/32	III	po operacji korekcji palucha koślawego (bunionektomia)	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Oksykodon	5	118-125	602
KF5503/37	III	po operacji korekcji palucha koślawego (bunionektomia)	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Morfina	3	96-99	291
KF5503/35	III	po histerektomii brzusznej	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Morfina	5	168-176	854
KF5503/31	III	po operacji wszczępienia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Oksykodon	5	67-75	365

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - onolizo efektywności klinicznej

Kod badania	Faza	Model bólu ostrego	Wielośrodkowe	Randomizowane	Podwójnie zaslepione	Z grupami równoległymi	Z kontrolą placebo	Z aktywną kontrolą	Liczba ramion	Liczba pacjentów w badaniu ogółem
		endoprotezy stawu biodrowego								
		w								
KF5503/33	III	zaawansowanej chorobie zwyrodnieniowej stawów	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Oksykodon	4	153-171
		ból dolnego odcinka kręgosłupa lub w chorobie zwyrodnieniowej stawu biodrowego								
KF5503/34	III*		Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Oksykodon	2	ND

* - badanie dotyczące bezpieczeństwa i utrzymania efektu analgetycznego, ocena skuteczności nie była pierwszorzędnym punktem końcowym

W Publicznym Raporcie Oceniającym BfArM jest odniesienie do pięciu badań fazy III dla udowodnienia skuteczności i bezpieczeństwa TAP IR w proponowanym wskazaniu ogólnym, obejmując stany kliniczne bólu zarówno trzewnego jak i somatycznego. Stwierdzono, że modele bólu w przedstawionych badaniach fazy III są standardowe do wykazania skuteczności w bólu ostrym. Obejmują komponentę trzewną (ból pooperacyjny po histerektomii) i typowe stany bólu somatycznego (ból pooperacyjny po bunioniektomii, po wszczępieniu implantu stawu biodrowego). Z tych względów uznano, że koncepcja i konstrukcja badań są zgodne z wymaganiami „Wytycznych programów badań dla leków w leczeniu bólu nocyceptywnego” (CHMP/EWP/612/00) [59]. Podobnie wprost stwierdziła australijska TGA: Populacje włączone do badań [III fazy] były odpowiednio do uzyskania proponowanego wskazania w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego [58].

Wymienione wytyczne zostały ogłoszone w listopadzie 2002, obowiązywały w okresie maj 2003 –czerwiec 2017, a więc w czasie gdy lek Palexia był przygotowywany i oceniany do dopuszczenia do obrotu. Odrębnie funkcjonowały „Wytyczne EMEA programów badań dla leków w leczeniu bólu neuropatycznego”. W lipcu 2017 oba dokumenty wytycznych zostały zastąpione przez kompleksowe „Wytyczne EMA programów badań dla leków w leczeniu bólu”, w którym merytoryczne wymagania dla badań leków w bólu ostrym zostały niezmiennione. Warto zaznaczyć, że wymienione wytyczne uznają, że ostry ból nowotworowy jest to ból nocyceptywny o charakterze somatycznym, trzewnym lub mieszanym. Dopiero przewlekły ból nowotworowy wytyczne uznają za na tyle szczególny stan kliniczny, że do uzyskania takiego wskazania rejestracyjnego wymagane jest przeprowadzenie badań w tym konkretnie modelu bólu.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Celem niniejszego przeglądu systematycznego jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Palexia® (tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu podawany doustnie) w porównaniu z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu również w podaniu doustnym (MOR_{IR}) oraz oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu podawanym doustnie (OXY_{ER}), w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Selekcja badań pod kątem dostępności danych dla komparatora – morfiny skutkowałą identyfikacją randomizowanego badania klinicznego w którym porównano efektywność kliniczną podania pojedynczych dawek tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) oraz PLC– Kleinert 2008.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania pierwotnego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu, podawanym doustnie (OXY_{ER}) populacji pacjentów dorosłych, którzy doświadczyli ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego. Zidentyfikowanymi badaniami dla porównania TAP_{IR} vs oksykodon podawany doustnie było sześć randomizowanych prób klinicznych porównujących efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w populacji pacjentów, którzy doświadczyli ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego (Daniels 2009a, Daniels 2009b, Stegmann 2008, Biondi 2013, Vorsanger 2013b, Vorsanger 2013).

Ponadto odnaleziono łącznie 10 randomizowanych prób klinicznych porównujących tapentadol IR z placebo w leczeniu bólu ostrego w schemacie stałych dawek (Daniels 2009a, Daniels 2009b, Stegmann 2008, Etropolski 2011, Hartrick 2009, Lee 2014, Chen 2015) w schemacie elastycznego dawkowania (Vorsanger 2013b) oraz pojedynczego podania (Kleinert 2008 i Yadav 2016⁴)

3.1. Wyniki wyszukiwania dla morfiny IR

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną tapentadolu IR z morfiną IR (podanie doustne), w schemacie wielodawkowym zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowego wyszukiwania celem identyfikacji badań RCT umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

Jako że przeprowadzone wyszukiwanie pierwotne dla tapentadolu IR pozwoliło na identyfikację badań RCT bezpośrednio porównujących tapentadol IR z:

- oksykodonem IR, podawanym doustnie;
- oraz placebo

poszukiwano badań pozwalających na wykorzystanie danych z tych porównań w analizie pośredniej, dlatego też podjęto próbę identyfikacji badań oceniających morfinę IR z oksykodonem IR lub z PLC.

W toku prowadzonego wyszukiwania i selekcji odnaleziono jedno badanie porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną MOR_{IR} z OXY_{IR} podawanych w wielodawkowym schemacie w populacji chorych z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego Richards 2013 [52]. Dzięki zidentyfikowanym w wyszukiwaniu dla tapentadolu badaniami RCT (Daniels 2009a [39], Stegmann 2008 [38]), które porównują efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w populacji pacjentów, którzy doświadczyli ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, zaistniała możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej dla TAP_{IR} vs MOR_{IR}. We wszystkich badaniach

⁴ Praca ta nie została uwzględniona w ramach analizy pośredniej, ze względu na odmienny charakter i cel badania – tapentadol IR i placebo podane przed operacją

(Richards 2012, Daniels 2009a, Stegmann 2008) populację stanowili pacjenci z ostrym bólem pooperacyjnym, stosujący leki w stałym wielodawkowym schemacie. Wstępna ocena badań pod kątem ich homogeniczności klinicznej wskazuje na ich dużą zbieżność, dlatego też uznano, iż przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

3.2. Wyniki wyszukiwania dla oksykodonu ER

Zgodnie z zaleceniami obowiązującymi na etapie tworzenia analiz HTA w Polsce, w przypadku braku badań RCT bezpośrednio porównujących efektywności kliniczną interwencji ocenianej i komparatora wytyczne AOTMiT [1], rekomendują przeprowadzenie porównania pośredniego. Dlatego też na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, celem identyfikacji badań dla oksykodonu ER w omawianej populacji.

Jako że przeprowadzone wyszukiwanie pierwotne dla tapentadolu IR pozwoliło na identyfikację badań RCT bezpośrednio porównujących tapentadol IR z:

- oksykodonom IR, podawanym doustnie;
- oraz placebo.

poszukiwano badań pozwalających na wykorzystanie danych z tych porównań w analizie pośredniej, dlatego też podjęto próbę identyfikacji badań oceniających oksykodon ER z oksykodonom IR lub z PLC.

W toku prowadzonego wyszukiwania i selekcji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną pojedynczych dawek OXY_{ER} z OXY_{IR} w populacji chorych z bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego (brak informacji jaki to rodzaj bólu) - *Sunshine 1996* [37]. Jednak ze względu na brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio tapentadol IR z oksykodonom IR w jednodawkowym schemacie dawkowania oraz wątpliwości dotyczące samej populacji włączonej do badania (jedynie kobiety, brak informacji o rodzaju bólu) uznano, iż przeprowadzenie analizy pośredniej dla TAP_{IR} vs OXY_{ER} z wykorzystaniem tego badania jest niewłaściwe. W ramach identyfikacji badań przez drugi wspólny komparator tj. PLC zidentyfikowano jedynie jedno badanie RCT porównujące oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) w pojedynczej dawce z placebo (PLC) w bólu ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego - *Gammaitoni 2003* [36]. Populację włączoną do badania stanowili pacjenci z ostrym, pooperacyjnym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych (chirurgiczne usunięcie zębów), podobnie jak chorzy w badaniu *Kleinert 2008*, ponadto w obu włączonych badaniach oceniano skuteczność po podaniu jednej dawki porównywanych interwencji. Wstępna ocena badań pod kątem ich homogeniczności klinicznej wskazuje na ich dużą zbieżność, dlatego też uznano, iż przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W analizie głównej nie uwzględniono odnalezionego w wyszukiwaniu dla tapentadolu IR badania *Yadav 2016* [70] porównującego tapentadol IR z placebo, w podaniu jednodawkowym ze względu na nieodpowiednio zaprojektowane badanie – podane leku przed operacją. Badanie to przedstawiono w rozdziale 11 dodatkowej oceny bezpieczeństwa dla tapentadolu IR.

Nie zidentyfikowano badań pozwalających na przeprowadzenie analizy pośredniej porównującej efektywność kliniczną TAP_{IR} vs OXY_{ER} w schemacie wielodawkowego podania interwencji. Jednakże analizując dowody naukowe w celu identyfikacji badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu w tym dane z badania *Sunshine 1996* [37], zdecydowano się na przedstawienie wyników sześciu zidentyfikowanych badań RCT porównujących TAP_{IR} vs oksykodon IR jako, iż wyniki badania *Sunshine 1996* wskazują na porównywalną skuteczność analgetyczną w leczeniu pooperacyjnego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego (rozdział 7.1).

4. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 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.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *MEDLINE* przez
- *Pubmed*;
- *EMBASE*.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 29 czerwca 2018 roku (*EMBASE*, *Cochrane*, *PubMed*).

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 przeglądów systematycznych oraz 1 raport HTA, w których oceniano m.in. efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych (artykuły posegregowane malejąco ze względu na rok publikacji):

- o *Xiao 2017: Xiao J-P, Li A-L, Feng B-M, Ye Y, Wang G-J. Efficacy and safety of tapentadol immediate release assessment in treatment of moderate to severe pain: A systematic review and meta-analysis. Pain Medicine 2017; 18(1): 14-24.*
- o *Rzewuska 2015: Rzewuska M, Ferreira M, McLachlan AJ, Machado GC, Maher CG. The efficacy of conservative treatment of osteoporotic compression fractures on acute pain relief: a systematic review with meta-analysis; Eur Spine J 2015; 24(4): 702-14.*
- o *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.*
- o *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.*
- o *Matthews 2011: Matthews ML, Lufkin R. Tapentadol: A novel centrally acting analgesic for moderate-to-severe acute pain. J Pharm Technol 2011;27(1):27-34.*
- o *Hartrick 2011: Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. CNS Drugs. 2011 May;25(5):359-70.*
- o *Frampton 2010: 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.*

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

a Wade 2009: Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: A centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009;31(12):2804-18.

o NHSC 2009 : National Horizon Scanning Centre. Tapentadol (Palexia) for severe acute pain: National Horizon Scanning Centre (NHSC). *Horizon Scanning Technology Briefing*. 2009.

a Guay 2009: Guay DR. Is tapentadol an advance on tramadol? *Consult Pharm* 2009 Nov;24(11):833-40.

Autorzy niniejszego raportu analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczyli się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 1.3. Ograniczono się do przedstawienia najbardziej aktualnych przeglądów tj. opublikowanych od 2010 roku (7 przeglądów systematycznych).

Z uwagi na fakt, iż w przeglądzie Merker 2012 analiza statystyczna skoncentrowana była przede wszystkim na punktach końcowych z zakresu bezpieczeństwa, powyższe opracowanie zostało opisane w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Podobnie wyniki dotyczące bezpieczeństwa TAP_{IR} na podstawie przeglądu systematycznego Xiao 2017 zestawiono szczegółowo w analizie dodatkowej, a poniżej zestawiono jedynie dane dotyczące skuteczności klinicznej z tego badania. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wszystkich odnalezionych w wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych z badaniami spełniającymi kryteria PICOS (analiza główna) przyjęte przez autorów niniejszego raportu. Wyjątkowo 1 przegląd systematyczny Rzewuska 2015 [26], w którym oceniano skuteczność leczenia konserwatywnego (w tym TAP_{IR}) złamań kompresyjnych spowodowanych osteoporozą na redukcję bólu ostrego u dorosłych, obejmuje nieco szerszą populację, mimo to zdecydowano się na jego przedstawienie w niniejszym opracowaniu.

Ostatecznie w niniejszym rozdziale opisano 6 zidentyfikowanych opracowań wtórnych – Xiao 2017 [25], Rzewuska 2015 [26], Atkinson 2013 [27], Matthews 2011 [29], Hartrick 2011 [30], Frampton 2010 [31]. Dodatkowo 1 przegląd systematyczny Merker 2012 [28] został opisany w rozdziale poświęconym dodatkowej ocenie bezpieczeństwa razem z wynikami z bezpieczeństwa przeglądu Xiao 2017 (rozdział 11). Fakt nieuwzględnienia w żadnym z analizowanych przeglądów systematycznych wyników badań Vorsanger 2013a oraz Biondi 2013 (włączonych do analizy głównej) wynika albo z ograniczeń odnośnie daty publikacji i wyszukiwania przeprowadzonego w przeglądach, albo z ograniczeń kryteriów włączenia do danego przeglądu (włączano jedynie badania z TAP_{IR} podawanym w schemacie stałych dawek (*fixed dose*)). Badanie Vorsanger 2013b zostało włączone jedynie do przeglądu systematycznego Rzewuska 2015 dotyczącego ostrego bólu wskutek osteoporotycznych złamań kompresyjnych.

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych. Należy podkreślić fakt, że analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia.

W ramach opisu odnalezionych przeglądów systematycznych m.in. wybrano porównanie Tapentadolu IR z Oxycodonom IR, pomimo że w niniejszej Analizie Klinicznej nie jest on wybranym komparatorem. Zdecydowano się na to, ponieważ nie odnaleziono przeglądów systematycznych zawierających porównanie Tapentadolu IR z Oxycodonom ER. Ponadto na podstawie odnalezionych badań klinicznych stwierdzono, że Oksykodon IR i Oksykodon ER są to interwencje porównywalne pod względem skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 5. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (aktualnych od 2010 roku)

Przeгляд systematyczny	Pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych/ raportach HTA						
	Badania pierwotne włączone do analizy głównej raportu IA			Badania dotyczące TAP _{IR} włączone do analizowanego przeglądu, które zostały wyłączone z raportu IA (wraz z powodem wyłączenia)			
	Daniels 2009a (Cassan)	Daniels 2009b (Upmalis)	Stegmann 2008	Vorsanger 2013a (Klappfer)	Kleinert 2008	Biondi 2013	Vorsanger 2013b (Fairre)
<i>Xiao 2017 [25]</i>	x	x	x				Lee 2014 – nieadekwatny komparator (PLC) NCT00364533, NCT00478023, NCT00609466 – badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej publikacji NCT01813890 – badanie już opublikowane jako Chen 2015 – nieadekwatny komparator (PLC) Hartrick 2009 – nieadekwatna populacja (ból kwalifikujący do operacji)
<i>Rzewuska 2015 [26]</i>							x
<i>Atkinson 2013 [27]</i>		x					Hale 2009 – nieadekwatna populacja (ból przewlekły) Hartrick 2009 – nieadekwatna populacja (ból kwalifikujący do operacji)
<i>Merker 2012 [28]</i>	x	x					Hale 2009 – nieadekwatna populacja (ból przewlekły) Vorsanger 2010 – analiza post-hoc do badania Hale 2009 Hartrick 2009 – nieadekwatna populacja (ból kwalifikujący do operacji)
<i>Matthews 2011 [29]</i>	x	x	x		x		Hale 2009 – nieadekwatna populacja (ból przewlekły) Hartrick 2009 – nieadekwatna populacja (ból kwalifikujący do operacji)
<i>Hartrick 2011 [30]</i>	x	x	x		x		Hartrick 2009 – nieadekwatna populacja (ból kwalifikujący do operacji)
<i>Frampton 2010 [31]</i>	x	x	x				Hale 2009 – nieadekwatna populacja (ból przewlekły) Hartrick 2009 – nieadekwatna populacja (ból kwalifikujący do operacji)

x publikacja zawarta w danym przeglądzie systematycznym; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie systematycznym

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 6. Tabela zestawienie wyników przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną TAP IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
Xiao 2017 [25]	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa tapentadolu IR w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu, porównanie z oxiykodonem IR</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny zmetaanalizą</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do lipca 2015</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci cierpiący na ból o natężeniu od umiarkowanego do ostrego</p> <p>Interwencje: tapentadol IR w dawkach 50, 75, 100 mg (<i>fixed doses</i>)</p> <p>Komparatory: Oxycodon HCL IR 10 mg lub PLC</p> <p>Punkty końcowe: SPID-48, TOTPAR-48, PGIC, AEs;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ badania: prospektywne badania kliniczne z randomizacją (RCT) • przeszukiwane bazy: Medline, Embase, Cochrane; FDA; ClinicalTrials.gov • Słowa kluczowe: "pain", "immediate release", "IR", "nucynta", "tapentadol"; • Kryteria wykluczenia: badania kliniczne na populację bez bólu umiarkowanego, do dużego; badania nierandomizowane, opisy przypadków, listy, komentarze, badania bez grupy kontrolnej; badania bez TAP IR podawanym doustnie; <p>Język: brak zastrzeżeń</p>	<p>Wiązane badania: dla opisywanego porównania – 9 badań RCT, z czego 4 badania są niepublikowane - łącznie 3961 pacjentów. 4 badania włączono do analizy głównej niniejszego raportu (<i>Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Hartrick 2009</i>). Wszystkie badania oceniono jako badania wysokiej wiarygodności. Dwa badania (<i>Lee 2014 oraz Chen 2015 (NCT01813890)</i>) dotyczyły porównania TAP_{IR} vs PLC, więc zostały uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa niniejszego raportu. W związku ze stwierdzeniem równoważności pod względem efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa oxycodonu IR i oxycodonu ER oraz braku odnalezionych badań klinicznych porównujących tapentadol IR i oxycodon ER, zdecydowano się na przedstawienie wyników i wniosków odnoszących się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (tapentadol IR) względem oxycodonu IR.</p> <p>Wyniki: Na podstawie przeprowadzonej analizy ilościowej wykazano istotną statystycznie redukcję umiarkowanego do dużego bólu w ocenie SPID-48 u leczonych TAP_{IR} (50, 75, 100 mg) względem PLC. Podobną skuteczność w uśmierzaniu bólu (SPID-48, TOTPAR-48) wykazano dla TAP_{IR} i OXY_{IR} (p>0,05), jedynie dla TAP_{IR} w dawce 100 mg vs OXY_{IR} wykazano istotną statystycznie korzyść TAP_{IR} w ocenie TOTPAR-48 (p=0,007). Tapentadol IR w dawce 50 i 75 mg był lepiej tolerowany przez układ pokarmowy niż OXY_{IR} w dawce 10 mg (częstość występowania nudności, wymiotów (tylko dla TAP_{IR,50}) i zaparc, a także AEs ogółem była istotnie niższa w grupie TAP_{IR} vs OXY_{IR}). Wszystkie trzy dawki tapentadolu wykazywały liczbowo mniejszą częstość występowania AEs związanych z układem pokarmowym w zestawieniu z OXY_{IR}. Szczegółowe wyniki z metaanaliz dla punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.</p>																					
<p>Wyniki metaanalizy</p>			<p>Skuteczność</p> <table border="1"> <tr> <td>Daniels 2009a*</td> <td>TAP_{IR,50}</td> <td>70,76 (49,90; 91,62) p<0,00001^</td> </tr> <tr> <td>Daniels 2009b</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lee 2014*</td> <td>SPID-48,</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NCT00364533</td> <td>MD (95% CI)</td> <td>82,89 (60,62; 105,16),</td> </tr> <tr> <td>NCT00478023</td> <td>vs PLC, p</td> <td>p<0,00001^</td> </tr> <tr> <td>NCT01813890*</td> <td>TAP_{IR,100}</td> <td>89,03 (20,06; 156,00), p=0,01^</td> </tr> <tr> <td>NCT00609466**</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Daniels 2009a*	TAP _{IR,50}	70,76 (49,90; 91,62) p<0,00001^	Daniels 2009b			Lee 2014*	SPID-48,		NCT00364533	MD (95% CI)	82,89 (60,62; 105,16),	NCT00478023	vs PLC, p	p<0,00001^	NCT01813890*	TAP _{IR,100}	89,03 (20,06; 156,00), p=0,01^	NCT00609466**		
Daniels 2009a*	TAP _{IR,50}	70,76 (49,90; 91,62) p<0,00001^																						
Daniels 2009b																								
Lee 2014*	SPID-48,																							
NCT00364533	MD (95% CI)	82,89 (60,62; 105,16),																						
NCT00478023	vs PLC, p	p<0,00001^																						
NCT01813890*	TAP _{IR,100}	89,03 (20,06; 156,00), p=0,01^																						
NCT00609466**																								

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Daniels 2009a* NCT00364533	SPID-48, MD (95% CI) vs OXY _{IR_10} , p	TAP _{IR_50} TAP _{IR_75} TAP _{IR_100}	-15,52 (-31,41; 0,36), p=NS ^{^^}
			2,96 (-12,78; 18,70), p=NS ^{^^}
			-8,30 (-72,22; 55,62), p=NS ^{^^}
Daniels 2009a* Hartrick 2009* Stegmann 2008***	TOTPAR-48, MD (95% CI) vs OXY _{IR_10} , p	TAP _{IR_50} TAP _{IR_75} TAP _{IR_100}	-2,83 (-11,80; 6,14), p=NS [^]
			-0,92 (-9,15; 7,32), p=NS [^]
			9,40 (2,56; 16,24), p=0,007 [^]
Daniels 2009a* Hartrick 2009	PGIC, OR (95% CI) vs OXY _{IR_10} , p	TAP _{IR_50} TAP _{IR_75}	1,04 (0,83; 1,31); p=NS [^]
			1,02 (0,96; 1,09), p=NS [^]
Bezpieczeństwo: Nudności			
Daniels 2009a* Hartrick 2009* NCT00364533 Stegmann 2008***	Nudności, OR (95% CI) vs OXY _{IR_10} , p	TAP _{IR_50} TAP _{IR_75} TAP _{IR_100}	0,64 (0,48; 0,85); p=0,002 [^]
			0,61 (0,41; 0,93); p=0,02 [^]
			0,92 (0,74; 1,14); p=NS [^]
Wymioty			
Daniels 2009a* Hartrick 2009* NCT00364533 Stegmann 2008***	Wymioty, OR (95% CI) vs OXY _{IR_10} , p	TAP _{IR_50} TAP _{IR_75} TAP _{IR_100}	0,37 (0,24; 0,56); p<0,00001 [^]
			0,64 (0,30; 1,37); p=NS [^]
			0,66 (0,27; 1,60); p=NS [^]
Zaparcia			
Daniels 2009a* Hartrick 2009* NCT00364533 Stegmann 2008***	Zaparcia, OR (95% CI) vs OXY _{IR_10} , p	TAP _{IR_50} TAP _{IR_75} TAP _{IR_100}	0,44 (0,32; 0,62); p<0,00001 ^{^^}
			0,36 (0,25; 0,54); p<0,00001 ^{^^}
			0,58 (0,32; 1,06); p=NS ^{^^}

*Badania uwzględnione w metaanalizie dla porównania TAP_{IR_50} i TAP_{IR_75} vs (PLC lub OXY_{IR_10});

**Badania uwzględnione w metaanalizie dla porównania TAP_{IR_75} vs (PL lub OXY_{IR_10});

***Badania uwzględnione w metaanalizie dla porównania TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} i TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_10};

[^]Zastosowano model random;

^{^^}Zastosowano model fixed;

NS- nieistotne statystycznie wyniki

Wnioski: Leczenie tapentadolem IR wykazuje podobną skuteczność do oksykodonu IR w redukcji bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego. Tapentadol IR w dawce 75 mg

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>wykazywał lepszą skuteczność przeciwbólową od dawki 50 mg. Bezpieczeństwo tapentadolu IR w dawkach 50 mg i 75 mg jest istotnie lepsze (w ocenie AEs związanych z układem pokarmowym) względem OXY_{IR} w analizowanej populacji. Przedstawione wnioski można przelożyć na porównanie tapentadolu IR z Oxycodonem ER.</p>
<p>Cel: Przegląd skuteczności powszechnie stosowanych niechirurgicznych terapii w ostrym bólu pacjentów dorosłych z kompresyjnymi złamaniami kręgow (VCF) z powodu osteoporozy</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p>	<p>Populacja: dorośli z ostrym bólem wskutek osteoporotycznego VCF.</p> <p>Interwencja: nieoperacyjne opcje leczenia (NLPZ, słabe opioidy, silne opioidy, leczenie niefarmakologiczne – np. ortozy)</p> <p>Punkty końcowe: napięcie bólu (VA5, NR5), parametry aktywności, zdarzenia niepożądane,</p>	<p>Włączone badania: do przeglądu włączono – 5 badań RCT, z czego 2 badania dotyczyły leczenia farmakologicznego (1 oceniające tapentadol IR vs OXY_{IR} vs PLC (Vorsanger 2013b) oraz 1 - tramadol vs diklofenak vs kontrola) oraz 3 badania oceniające ortozy - łącznie 350 pacjentów. Wiarygodność badania Vorsanger 2013b oceniano na 7 pkt w skali PEDro do 10 pkt (umiarkowana jakość badania). W związku ze stwierdzeniem równoważności pod względem efektywności klinicznej oxycodonu IR i oxycodonu ER oraz braku odależonych badań klinicznych porównujących tapentadol IR i oxycodon ER, zdecydowano się na przedstawienie wyników i wniosków odnoszących się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (tapentadol IR) względem oxycodonu IR.</p>	<p>Wnioski: Wyniki z badania dla TAP_{IR} IR analizowano oddzielnie porównując TAP_{IR} vs PLC i OXY_{IR} vs PLC w populacji pacjentów z ostrym bólem. Choć uzyskano lepsze wyniki dla TAP_{IR} vs PLC jak również dla OXY_{IR} vs PLC różnice te nie były istotne statystycznie. Częstość występowania TEAEs wynosiła w grupie TAP_{IR} 63,6%, w grupie OXY_{IR} 81,4%, a w grupie PLC 38,1%. Ponadto OXY_{IR} względem TAP_{IR} był związany z częściej występującymi zaburzeniami układu pokarmowego (55,8% vs 43,2%), zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (9,3% vs 2,3%), i zaburzeniami metabolizmu i odżywiania (7% vs 2,3%), natomiast rzadziej występującymi zaburzeniami układu nerwowego (27,9% vs 31,8%).</p>
<p>Rzeczuska 2015 [26]</p>	<p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do lutego 2014 (alerty w bazach monitorowane do lipca 2014)</p>	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ badania: opublikowane pełnotekstowe badania RCT (vs leczenie, PLC lub braku interwencji), • Przeszukiwane bazy: EMBASE, Medline, CINAHL, AMED, LILACS, PEDro, Web of Science, CENTRAL; • Słowa kluczowe: brak danych • Kryteria wykluczenia: nie podano; <ul style="list-style-type: none"> • Język: brak zawężeń. 	<p>Wnioski: Dostępne są jedynie niskiej wiarygodności dowody naukowe skuteczności niechirurgicznego leczenia ostrego bólu VCF wskutek osteoporozy. Nie ma dotąd wystarczających dowodów naukowych na wskazanie konserwatywnego leczenia ostrego bólu związanego z VCF i istnieje potrzeba wielośrodkowych dużych badań kontrolowanych placebo/kontrolą w tej populacji. Przedstawione wnioski można przelożyć na porównanie tapentadolu IR z oxycodonem ER.</p>
<p>Źródło finansowania: brak</p> <p>Podtyp badania: IA</p>			

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oporowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																								
<p>Cel: Przegląd terapii przeciwbólowych, które mogą wykazać istotne korzyści w populacji starszych pacjentów.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: brak informacji.</p>	<p>Populacja: pacjenci starsi, u których istnieje konieczność zastosowania leczenia przeciwbólowego.</p> <p>Interwencja: leki przeciwbólowe – opioidy (<u>tapentadol</u>, leworfanol, buprenorfina, tramadol, metadon), NLPZ (diklofenak).</p> <p>Punkty końcowe: zdarzenia niepożądane (nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, senność, ból głowy).</p>	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ badania: metaanaliza, badania RCT, opisy przypadków, komentarze, badania kliniczno-kontrolne; • Przeszukiwane bazy: PubMed; Google Scholar, Ovid, Athens; • Słowa kluczowe: "pain management", "elderly", "opioids", "NSAIDs", "topical NSAIDs", "levorphanol", "buprenorphine transdermal", "tapentadol"; • Kryteria wykluczenia: nie podano; <ul style="list-style-type: none"> • Język: nie podano. 	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Atkinson 2013 badania kliniczne dotyczyły zastosowania leków przeciwbólowych (opioidów oraz NSAIDs) w leczeniu starszych pacjentów.</p> <p>W związku ze stwierdzeniem równoważności pod względem efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa oxycodonu IR i oxycodonu ER oraz braku odnalezionych badań klinicznych porównujących tapentadol IR i oxycodon ER, zdecydowano się na przedstawienie wyników i wniosków odnoszących się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (tapentadol IR) względem oxycodonu IR (<i>Hartrick 2009, Daniels 2009b (Upmalis)</i>). Ponadto, w zakresie profilu bezpieczeństwa omówione zostaną również wyniki i wnioski z badania uwzględnionego w ramach dodatkowej (poszerzonej) oceny profilu bezpieczeństwa, w którym porównywano TAP_{IR} z OXY_{IR} (<i>Hale 2009</i>) w populacji pacjentów z bólem przewlekłym.</p> <p><u>Wszystkie powyższe badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.</u></p>																								
<p>Atkinson 2013 [27] Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IB</p>			<p>Wyniki: 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"> <thead> <tr> <th data-bbox="821 1946 893 2067">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="821 1500 893 1946">Hartrick 2009</th> <th data-bbox="821 1041 893 1500">Badanie Daniels 2009b</th> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2" data-bbox="821 1041 893 1500">TAP_{IR} vs OXY_{IR}</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="901 1946 933 2067">Nudności [%]</td> <td data-bbox="901 1500 933 1946">18 vs 41</td> <td data-bbox="901 1041 933 1500">49 vs 67</td> </tr> <tr> <td data-bbox="933 1946 965 2067">Wymioty [%]</td> <td data-bbox="933 1500 965 1946">7 vs 34</td> <td data-bbox="933 1041 965 1500">32 vs 42</td> </tr> <tr> <td data-bbox="965 1946 997 2067">Zaparcia [%]</td> <td data-bbox="965 1500 997 1946">4 vs 26</td> <td data-bbox="965 1041 997 1500">10 vs 15</td> </tr> <tr> <td data-bbox="997 1946 1029 2067">Zawroty głowy [%]</td> <td data-bbox="997 1500 1029 1946">18 vs 23</td> <td data-bbox="997 1041 1029 1500">31 vs 30</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1029 1946 1061 2067">Senność [%]</td> <td data-bbox="1029 1500 1061 1946">6 vs 12</td> <td data-bbox="1029 1041 1061 1500">21 vs 10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1061 1946 1093 2067">Ból głowy [%]</td> <td data-bbox="1061 1500 1093 1946">6 vs 3</td> <td data-bbox="1061 1041 1093 1500">12 vs 14</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Hartrick 2009	Badanie Daniels 2009b		TAP _{IR} vs OXY _{IR}		Nudności [%]	18 vs 41	49 vs 67	Wymioty [%]	7 vs 34	32 vs 42	Zaparcia [%]	4 vs 26	10 vs 15	Zawroty głowy [%]	18 vs 23	31 vs 30	Senność [%]	6 vs 12	21 vs 10	Ból głowy [%]	6 vs 3	12 vs 14
Punkt końcowy	Hartrick 2009	Badanie Daniels 2009b																									
	TAP _{IR} vs OXY _{IR}																										
Nudności [%]	18 vs 41	49 vs 67																									
Wymioty [%]	7 vs 34	32 vs 42																									
Zaparcia [%]	4 vs 26	10 vs 15																									
Zawroty głowy [%]	18 vs 23	31 vs 30																									
Senność [%]	6 vs 12	21 vs 10																									
Ból głowy [%]	6 vs 3	12 vs 14																									
			<p>Wnioski: 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. <i>compliance</i>) 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>																								

Badanie

Metodyka

Kryteria selekcji

Wyniki i wnioski

Przedstawione wnioski można przełożyć na porównanie tapentadolu IR z Oxycodonem ER.

Cel: Ocena efektywności klinicznej tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z ostrym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego.

Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.

Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do sierpnia 2010 r.

Matthews 2011
[29]

Źródło finansowania: brak
Podtyp badania: IB

Populacja: pacjenci, u których wystąpił ostry ból o nasileniu od umiarkowanego do dużego.

Interwencja: tapentadol IR.

Punkty końcowe: ocena natężenia bólu (SPID, SPI, MPI), suma ogólnego zmniejszenia natężenia bólu (TOTPAR), profil bezpieczeństwa (TEAEs, zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi).

Metodyka:

- **Typ badania:** randomizowane badania kliniczne dostępne w języku angielskim, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu;
- **Przeszukiwane bazy:** MEDLINE, (1950- sierpień 2010); EMBASE, (1980- 34 tydz. 2010); *International Pharmaceutical Abstracts* (1970-sierpień 2010) Google Scholar, bibliografia zidentyfikowanych publikacji;
- **Słowa kluczowe:** "tapentadol", "Nucynta", "acute pain";
- **Kryteria wykluczenia:** artykuły przeglądowe/poglądowe, listy, artykuły typu case-reports;

Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Matthews 2011 dotyczyły m.in. porównania TAP_{IR} (oceniana interwencja) z: morfina IR (wybrany komparator) jak również z porównaniu z OXY_{IR} i placebo w leczeniu pacjentów z ostrym bólem w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W związku ze stwierdzeniem równoważności pod względem efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa oxycodonu IR i oxycodonu ER oraz braku odnalezionych badań klinicznych porównujących tapentadol IR i oxycodon ER, zdecydowano się na przedstawienie wyników i wniosków odnoszących się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (tapentadol IR) względem oxycodonu IR (Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Hartrick 2009) oraz względem morfiny IR (Kleinert 2008). Natomiast w rozdziale dotyczącym poszerzonej oceny bezpieczeństwa została przedstawiona wyniki i wnioski w zakresie zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych dla porównania TAP_{IR} z PLC (Kleinert 2008, Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Hartrick 2009).

Wszystkie powyższe badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.

Wyniki: W ramach przeglądu systematycznego Matthews 2011 nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono w sposób tabelaryczny/opisowy. W ramach przeglądu systematycznego Matthews 2011 zidentyfikowano łącznie 5 RCTs, które dotyczyły leczenia bólu ostrego. Włączone do badań klinicznych ramiona obejmowały pacjentów otrzymujących: TAP_{IR} (50 mg, 75 mg, 100 mg, co 4-6h lub pojedyncza dawka: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg), OXY_{IR} (10 mg, 15 mg, co 4-6h), morfina IR (60 mg) lub placebo.

Badania		Wyniki	
		Skuteczność	
	TOTPAR-8, średnia (SD) vs PLC, p	TAP _{IR} 25*	6,3 (8,4), p=NS
		TAP _{IR} 50*	7,9 (8,1), p=NS
		TAP _{IR} 75*	9,7 (8,5), p<0,001
		TAP _{IR} 100*	11,6 (8,2), p<0,001
		TAP _{IR} 200*	15,3 (7,5), p<0,001
Kleinert 2008			

Topentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	
Stegmann 2008	24-SPI, średnia (SD) vs PLC, p		TAP _{IR 50}	33,6 (19,7), p=0,01
			TAP _{IR 100}	29,2 (15,2), p=0,0001
			OXY _{IR 10}	35,7 (17,2), p=0,04
Daniels 2009b	SPID-48, średnia (SD) vs PLC, p		TAP _{IR 50}	119,1 (125,86), p<0,001
			TAP _{IR 75}	139,1 (118,93), p<0,001
			TAP _{IR 100}	167,2 (98,99), p<0,001
			OXY _{IR 15}	172,3 (110,86), p<0,001
Daniels 2009a	SPID-48 TAP vs PLC, p		TAP _{IR 50}	62,4; p<0,001
			TAP _{IR 75}	84,6; p<0,001
			OXY _{IR 10}	81,5; p<0,001
			TAP _{IR 50}	p<0,05
Hartrick 2009	SPID-5, TAP vs PLC, p		TAP _{IR 75}	p<0,05
			TAP _{IR 50}	101,2; p<0,001
			TAP _{IR 75}	97,5; p<0,001
			OXY _{IR 10}	111,9; p<0,001
			TAP _{IR 50}	p<0,05
			TAP _{IR 75}	p<0,05

NS – wyniki nieistotny statystycznie; * - pojedyncza dawka

Badanie				
Kleinert 2008	Stegmann 2008	Daniels 2009a	Daniels 2009b	Hartrick 2009
Nudności, %				
25 mg*:10%	50 mg:	50 mg: 35%	50 mg:	
50 mg*: 22%	46,3%	75 mg: 38%	34%	50 mg: 18%
75 mg*: 16%	100 mg:	100 mg:	75 mg:	75 mg: 21%
100 mg: 10%	66,2%	49%	46%	
200 mg*: 50%				
	10 mg:	15 mg: 67%	10 mg:	10 mg: 41%
	71,6%		57%	
MOR _{IR} *	61%	-	-	-
Wymioty, %				
TAP _{IR}	25 mg*:	50 mg:	50 mg:	50 mg: 7%

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski				
			2%	16,4%	18%	12%	75 mg: 14%
			50 mg*: 10%	100 mg:	75 mg:	75 mg:	28%
			75 mg*: 6%	35,3%	21%	28%	
			100 mg*: 6%		100 mg:		
			200 mg*:		32%		
			36%				
				10 mg:	15 mg:	10 mg:	10 mg: 34%
				38,8%	42%	26%	
			59%				
			Zaparcia, %				
			50 mg:	50 mg:	7%		
			6%	75 mg:	1%	50 mg:	8%
			100 mg:	100 mg:		75 mg:	5%
			7,4%	10%		75 mg:	7%
			bd				
			10 mg:	15 mg:	10 mg:	10 mg:	26%
			17,9%	15%	11%		
			Zawroty głowy, %				
			25 mg*:				
			20%	50 mg:	16%	50 mg:	
			50 mg*: 24%	50 mg:	16%	50 mg:	18%
			75 mg*: 26%	32,8%	75 mg:	15%	75 mg: 26%
			100 mg: 38%	100 mg:	2,2%	75 mg:	25%
			200 mg*:	64,7%	100 mg:		
			60%		31%		
				10 mg:	15 mg:	10 mg:	10 mg: 23%
				56,7%	30%	23%	
			59%				
			Świąd, %				
			25 mg*:				
			0%	50 mg:	50 mg:	3%	
			50 mg*: 0%	7,5%	75 mg:	9%	50 mg: 2%
			75 mg*: 2%	100 mg:	100 mg:	75 mg: 8%	75 mg: 5%
			100 mg*: 0%	7,4%	17%		
			200 mg*: 6%				
				10 mg:	15 mg:	10 mg:	10 mg: 15%
				11,9%	12%	10%	

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>MOR_{IR}*</th> <th>2%</th> <th>-</th> <th>-</th> <th>-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>25 mg*: 4%</td> <td>50 mg: 12%</td> <td>50 mg: 7%</td> <td>50 mg: 6%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>50 mg*: 6%</td> <td>50 mg: 12%</td> <td>75 mg: 13%</td> <td>75 mg: 10%</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR}</td> <td>75 mg: 12%</td> <td>28,4%</td> <td>100 mg: 13%</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>100 mg*: 19%</td> <td>36,8%</td> <td>100 mg: 21%</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>200 mg*: 26%</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>OXY_{IR}</td> <td>10 mg: 10 mg:</td> <td>26,9%</td> <td>10 mg: 12%</td> <td>10 mg: 12%</td> </tr> <tr> <td>MOR_{IR}*</td> <td>-</td> <td>16%</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	MOR _{IR} *	2%	-	-	-		25 mg*: 4%	50 mg: 12%	50 mg: 7%	50 mg: 6%		50 mg*: 6%	50 mg: 12%	75 mg: 13%	75 mg: 10%	TAP _{IR}	75 mg: 12%	28,4%	100 mg: 13%			100 mg*: 19%	36,8%	100 mg: 21%			200 mg*: 26%				OXY _{IR}	10 mg: 10 mg:	26,9%	10 mg: 12%	10 mg: 12%	MOR _{IR} *	-	16%	-	-
MOR _{IR} *	2%	-	-	-																																							
	25 mg*: 4%	50 mg: 12%	50 mg: 7%	50 mg: 6%																																							
	50 mg*: 6%	50 mg: 12%	75 mg: 13%	75 mg: 10%																																							
TAP _{IR}	75 mg: 12%	28,4%	100 mg: 13%																																								
	100 mg*: 19%	36,8%	100 mg: 21%																																								
	200 mg*: 26%																																										
OXY _{IR}	10 mg: 10 mg:	26,9%	10 mg: 12%	10 mg: 12%																																							
MOR _{IR} *	-	16%	-	-																																							
			<p>bd – brak danych; * - pojedyncza dawka</p> <p>Wnioski: Dwojaki mechanizm aktywności analgetycznej tapentadolu przyczyniły się do znaczącej redukcji w zakresie natężenia bólu w porównaniu do placebo oraz porównywalnej redukcji względem OXY_{IR}. Ponadto, TAP_{IR} okazał się bezpieczniejszy od OXY_{IR} w redukcji zdarzeń niepożądanych (szczególnie pokarmowych). Zebrane dane sugerują zatem, że TAP_{IR} może stanowić realną alternatywę dla konwencjonalnych, silnych opioidów stosowanych w leczeniu pacjentów z ostrym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego. Przedstawione wnioski można przełożyć na porównanie tapentadolu IR z oxycodonem ER.</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_{ER}) oraz ból ostry (TAP_{IR}).</p> <p>W związku z tym, że przegląd nie zawiera badań klinicznych przedstawiających porównanie tapentadolu IR z oxycodonem ER poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (TAP_{IR}) względem OXY_{IR} (Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Hartrick 2009). oraz względem morfiny IR (Kleinert 2008). Natomiast w rozdziale dotyczącym poszerzonej oceny bezpieczeństwa zostaną przedstawione wyniki i wnioski w zakresie zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych dla porównania TAP_{IR} z PLC (Kleinert 2008, Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Hartrick 2009).</p> <p>Wszystkie powyższe badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.</p> <p>Wyniki: W ramach przeglądu systematycznego Hartrick 2011 nie przeprowadzono</p>																																								
			<p>Populacja: pacjenci z bólem przewlekłym lub ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego.</p> <p>Interwencja: Tapentadol ER oraz IR.</p> <p>Punkty końcowe: ocena natężenia bólu (SPID, SPI), suma ogólnego zmniejszenia natężenia bólu (TOTPAR), bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ badania: badania kliniczne (nie podano dokładnie jakiego); 																																								
			<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej tapentadolu o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do dnia 12 stycznia 2011 r.</p>																																								
			<p>Hartrick 2011 [30] <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Ortho-McNeil oraz Johnson & Johnson <u>Podtyp badania:</u> IB</p>																																								

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																
		<ul style="list-style-type: none"> Przeszukiwane bazy: PubMed; Google Scholar, publikacje z prywatnych baz; Słowa kluczowe: "tapentadol", "extended release", "prolonged release", "immediate release"; Kryteria wykluczenia: nie podano; <ul style="list-style-type: none"> Język: nie podano. 																																																	
			<p>ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej lub opisowej. Włączone do badań klinicznych ramiona obejmowały pacjentów otrzymujących: TAP_{IR} (50 mg, 75 mg, 100 mg, co 4-6h lub pojedyncza dawka: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg), OXY_{IR} (10 mg, 15 mg, co 4-6h), morfinę IR (60 mg) lub placebo.</p>																																																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Badania</th> <th>Wyniki</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Skuteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Kleinert 2008</td> <td>TAP_{IR} 25*</td> <td>6,3 (8,4), p=NS</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 50*</td> <td>7,9 (8,1), p<0,005</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 75*</td> <td>9,7 (8,5), p=0,001</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 100*</td> <td>11,6 (8,2), p<0,001</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 200*</td> <td>15,3 (7,5), p<0,001</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Stegmann 2008</td> <td>24-SP1, średnia (SD) vs PLC, p</td> <td>33,6 (19,7), p=0,013</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 50</td> <td>29,2 (15,2), p=0,0001</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 100</td> <td>35,7 (17,2), p=0,037</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Daniels 2009b</td> <td>TAP_{IR} 50</td> <td>119,1 (125,86), p<0,001</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 75</td> <td>139,1 (118,93), p<0,001</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 100</td> <td>167,2 (98,99), p<0,001</td> </tr> <tr> <td>OXY_{IR} 15</td> <td>172,3 (110,86), p<0,001</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Daniels 2009a</td> <td>SPID-48, LSMD (95% CI) vs PLC, p</td> <td>62,4 (39;85,7); p<0,001</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 50</td> <td>84,6 (61,3; 108); p<0,001</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 75</td> <td>81,5 (58,1; 104,8); p<0,001</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Hartrick 2009</td> <td>SPID-5, LSMD (95% CI) vs PLC, p</td> <td>101,2 (54,6; 147,9); p<0,001</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 50</td> <td>97,5 (51,8; 143,3); p<0,001</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 75</td> <td>111,9 (66,5; 157,4); p<0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Badania	Wyniki	Skuteczność		Kleinert 2008	TAP _{IR} 25*	6,3 (8,4), p=NS	TAP _{IR} 50*	7,9 (8,1), p<0,005	TAP _{IR} 75*	9,7 (8,5), p=0,001	TAP _{IR} 100*	11,6 (8,2), p<0,001	TAP _{IR} 200*	15,3 (7,5), p<0,001	Stegmann 2008	24-SP1, średnia (SD) vs PLC, p	33,6 (19,7), p=0,013	TAP _{IR} 50	29,2 (15,2), p=0,0001	TAP _{IR} 100	35,7 (17,2), p=0,037	Daniels 2009b	TAP _{IR} 50	119,1 (125,86), p<0,001	TAP _{IR} 75	139,1 (118,93), p<0,001	TAP _{IR} 100	167,2 (98,99), p<0,001	OXY _{IR} 15	172,3 (110,86), p<0,001				Daniels 2009a	SPID-48, LSMD (95% CI) vs PLC, p	62,4 (39;85,7); p<0,001	TAP _{IR} 50	84,6 (61,3; 108); p<0,001	TAP _{IR} 75	81,5 (58,1; 104,8); p<0,001	Hartrick 2009	SPID-5, LSMD (95% CI) vs PLC, p	101,2 (54,6; 147,9); p<0,001	TAP _{IR} 50	97,5 (51,8; 143,3); p<0,001	TAP _{IR} 75	111,9 (66,5; 157,4); p<0,001
Badania	Wyniki																																																		
Skuteczność																																																			
Kleinert 2008	TAP _{IR} 25*	6,3 (8,4), p=NS																																																	
	TAP _{IR} 50*	7,9 (8,1), p<0,005																																																	
	TAP _{IR} 75*	9,7 (8,5), p=0,001																																																	
	TAP _{IR} 100*	11,6 (8,2), p<0,001																																																	
	TAP _{IR} 200*	15,3 (7,5), p<0,001																																																	
Stegmann 2008	24-SP1, średnia (SD) vs PLC, p	33,6 (19,7), p=0,013																																																	
	TAP _{IR} 50	29,2 (15,2), p=0,0001																																																	
	TAP _{IR} 100	35,7 (17,2), p=0,037																																																	
Daniels 2009b	TAP _{IR} 50	119,1 (125,86), p<0,001																																																	
	TAP _{IR} 75	139,1 (118,93), p<0,001																																																	
	TAP _{IR} 100	167,2 (98,99), p<0,001																																																	
	OXY _{IR} 15	172,3 (110,86), p<0,001																																																	
Daniels 2009a	SPID-48, LSMD (95% CI) vs PLC, p	62,4 (39;85,7); p<0,001																																																	
	TAP _{IR} 50	84,6 (61,3; 108); p<0,001																																																	
	TAP _{IR} 75	81,5 (58,1; 104,8); p<0,001																																																	
Hartrick 2009	SPID-5, LSMD (95% CI) vs PLC, p	101,2 (54,6; 147,9); p<0,001																																																	
	TAP _{IR} 50	97,5 (51,8; 143,3); p<0,001																																																	
	TAP _{IR} 75	111,9 (66,5; 157,4); p<0,001																																																	

Wnioski: Tapentadol jest pierwszym zatwierdzonym przez FDA lekiem przeciwbólowym, działającym centralnie o dwojakim mechanizmie aktywności (agonista receptora opioidowego μ i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny). Ta dwoistość mechanizmu działania może być odpowiedzialna za zmniejszenie ryzyka wystąpienia niektórych typowych dla opioidów zdarzeń niepożądanych (TAP_{IR} vs OXY_{IR} - OR (95% CI) dla nudności: 2,23 (1,72; 2,89); wymiotów: 2,19 (1,09; 4,42); zaparcie: 3,15 (1,42; 7,01)). Przedstawione wnioski można przełożyć na porównanie tapentadolu IR

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																												
	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 8 lipca 2010 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego</p> <p>Interwencja: Tapentadol IR.</p> <p>Punkty końcowe: ocena natężenia bólu (SPID, SPI, SPRID), suma ogólnego zmniejszenia natężenia bólu (TOTPAR), bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: badania kliniczne (duże, kontrolowane badania kliniczne z odpowiednią metodologią statystyczną); badania dotyczące farmakodynamiki oraz farmakokinetyki. Przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, AdisBase (od 1980 do dnia 08 lipca 2010), bibliografia zidentyfikowanych publikacji; dane nieopublikowane na prośbę od producenta ocenianego leku Słowa kluczowe: tapentadol; Kryteria wykluczenia: badania kliniczne oceniające tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu bólu przewlekłego o umiarkowanym do dużego nasilenia; Język: nie podano. 	<p>z Oxycodone ER.</p>																												
		<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Frampton 2010 badania kliniczne dotyczyły zastosowania tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pacjentów, u których wystąpił ból ostry o nasileniu umiarkowanym do dużego (pooperacyjny: Daniels 2009a, Daniels 2009b, Daniels 2009c, Stegmann 2008 oraz inny niż pooperacyjny: Hortrick 2009).</p> <p>W związku z tym, że przegląd nie zawiera badań klinicznych przedstawiających porównanie tapentadolu IR z oxycodone ER poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji (TAP_{IR}) względem OXY_{IR} (Daniels 2009a, Daniels 2009b, Stegmann 2008, Hortrick 2009). Ponadto, w zakresie oceny bezpieczeństwa do przeglądu włączono dane z ChPL oraz analiz zbiorczych. W rozdziale dotyczącym poszerzonej oceny bezpieczeństwa została przedstawiona wyniki i wnioski w zakresie zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych dla porównania TAP_{IR} z PLC.</p> <p>Wszystkie opublikowane badania kliniczne zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA.</p> <p>Wyniki: W ramach przeglądu systematycznego Frampton 2010 nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej/opisowej. Włączone do badań klinicznych ramiona obejmowały pacjentów otrzymujących: TAP_{IR} (50 mg, 75 mg, 100 mg co 4-6h, OXY_{IR} (10 mg, 15 mg co 4-6h) lub placebo.</p>																													
B			<p>Wyniki</p>																												
		<p>Skuteczność®</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dzień 1*</th> <th>Dzień 2*</th> <th>Dzień 3*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24-5PI, TAP_{IR} 50</td> <td>41,2[^]</td> <td>33,6^{***}</td> <td>24,9</td> </tr> <tr> <td>średnia vs PLC</td> <td>36,9[^]</td> <td>29,2[^]</td> <td>23,4^{****}</td> </tr> <tr> <td>OXY_{IR} 10</td> <td>43,3[^]</td> <td>35,7^{****}</td> <td>25,0</td> </tr> <tr> <td>24-TOTPAR**, TAP_{IR} 50</td> <td>39,9[^]</td> <td>49,3</td> <td>57,9</td> </tr> <tr> <td>średnia vs PLC</td> <td>44,9[^]</td> <td>56,0^{***}</td> <td>63,4^{****}</td> </tr> <tr> <td>OXY_{IR} 10</td> <td>35,5^{***}</td> <td>46,4</td> <td>59,3</td> </tr> </tbody> </table>		Dzień 1*	Dzień 2*	Dzień 3*	24-5PI, TAP _{IR} 50	41,2 [^]	33,6 ^{***}	24,9	średnia vs PLC	36,9 [^]	29,2 [^]	23,4 ^{****}	OXY _{IR} 10	43,3 [^]	35,7 ^{****}	25,0	24-TOTPAR**, TAP _{IR} 50	39,9 [^]	49,3	57,9	średnia vs PLC	44,9 [^]	56,0 ^{***}	63,4 ^{****}	OXY _{IR} 10	35,5 ^{***}	46,4	59,3	
	Dzień 1*	Dzień 2*	Dzień 3*																												
24-5PI, TAP _{IR} 50	41,2 [^]	33,6 ^{***}	24,9																												
średnia vs PLC	36,9 [^]	29,2 [^]	23,4 ^{****}																												
OXY _{IR} 10	43,3 [^]	35,7 ^{****}	25,0																												
24-TOTPAR**, TAP _{IR} 50	39,9 [^]	49,3	57,9																												
średnia vs PLC	44,9 [^]	56,0 ^{***}	63,4 ^{****}																												
OXY _{IR} 10	35,5 ^{***}	46,4	59,3																												

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski					
Daniełs 2009b	TAP _{IR} 50 TAP _{IR} 75 TAP _{IR} 100 OXY _{IR} 15 TAP _{IR} 50 TAP _{IR} 75 OXY _{IR} 10	SPID-12, średnia, p vs PLC SPID-24, średnia, p vs PLC SPID-48, średnia, p vs PLC SPID-72, średnia, p vs PLC	23,2 ^{^a}	46,6 ^{^a}	119,1 ^{^a}	207,9 ^{^a}		
			30,0 ^{^a}	60,5 ^{^a}	139,1 ^{^a}	230,5 ^{^a}		
			35,5 ^{^a}	73,3 ^{^a}	167,2 ^{^a}	271,1 ^{^a}		
			35,6 ^{^a}	73,3 ^{^a}	172,3 ^{^a}	288,3 ^{^a}		
			12,5 ^{^a}	30,9 ^{^a}	62,4 ^{^a}	89,3 ^{^a}		
			17,5 ^{^a}	43,9 ^{^a}	84,6 ^{^a}	120,0 ^{^a}		
			16,5 ^{^a}	39,7 ^{^a}	81,5 ^{^a}	119,9 ^{^a}		
			SPID-48 ^{***} , średnia, p vs PLC				SPID-120 średnia, p vs PLC	SPID-240 ^{***} średnia, p vs PLC
			37,2 ^{^a}	101,2 ^{^a}	231,2 ^{^a}			
			39,9 ^{^a}	97,5 ^{^a}	192,7 ^{^a}			
45,2 ^{^a}	111,9 ^{^a}	209,9 ^{^a}						
Hartrick 2009	TAP _{IR} 50 TAP _{IR} 75 OXY _{IR} 15 TAP _{IR} 50 TAP _{IR} 75 OXY _{IR} 15	TOTPAR-48 ^{**} , średnia, p vs PLC TOTPAR-120 ^{**} , średnia, p vs PLC TOTPAR-240 ^{**} , średnia, p vs PLC	26,8 ^{^a}	56,9 ^{^a}	112,9 ^{^a}			
			24,7 ^{^a}	63,1 ^{^a}	123,6 ^{^a}			
			32,0 ^{^a}	74,2 ^{^a}	135,9 ^{^a}			
			SPRID-48 [#] , średnia, p vs PLC				SPRID-120 ^{##} , średnia, p vs PLC	SPRID-240 ^{###} , średnia, p vs PLC
			62,8 ^{^a}	157,2 ^{^a}	341,9 ^{^a}			
			64,1 ^{^a}	162,4 ^{^a}	318,0 ^{^a}			
			80,3 ^{^a}	196,6 ^{^a}	365,3 ^{^a}			

@wybrano tylko niektóre punkty końcowe z uwagi, iż szczegółowe dane przedstawiono w analizie głównej;

*Pierwszy, drugi oraz trzeci dzień przyjmowania leków (odpowiadający drugiemu, trzeciemu oraz czwartemu dniu badania). Pacjenci otrzymywali pierwszą dawkę leku następnego dnia po operacji;

** ocena bólu wg 5-punktowej skali NRS (0-brak ulgi, 4-całkowite ustąpienie bólu);

*** oszacowany na podstawie wykresu;

#SPRID48=TOTPAR48+SPID48;##SPRID120=TOTPAR120+SPID120;

###SPRID240=TOTPAR240+SPID240;

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
---------	----------	-------------------	------------------

[^]p<0,0001, ^{^^}p<0,001, ^{^^^}p<0,01, ^{^^^^}p<0,05 vs PLC;

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa autorzy przeglądu *Frampton 2010* zestawili dane dotyczące najważniejszych zdarzeń niepożądanych na podstawie ChPL (dla preparatu Nucynta™) oraz analiz zbiorczych.

ChPL		Analizy zbiorcze	
		Nudności [(%) / N]	
TAP _{IR} [^]	(30) / 2178	(31) / 1880	
OXY _{IR} ^{^^}	-	(47) / 615	
Wymioty [(%) / N]			
TAP _{IR} [^]	(18) / 2178	(19) / 1880	
OXY _{IR} ^{^^}	-	(33) / 615	
Zaparcia [(%) / N]			
TAP _{IR} [^]	(8) / 2178	(8) / 1880	
OXY _{IR} ^{^^}	-	(20) / 615	
Zawroty głowy [(%) / N]			
TAP _{IR} [^]	(24) / 2178	(25) / 1880	
OXY _{IR} ^{^^}	-	(26) / 615	
Gól głowy [(%) / N]			
TAP _{IR} [^]	-	(11) / 1880	
OXY _{IR} ^{^^}	-	(10) / 615	
Senność [(%) / N]			
TAP _{IR} [^]	(15) / 2178	(15) / 1880	
OXY _{IR} ^{^^}	-	(13) / 615	
Świąd [(%) / N]			
TAP _{IR} [^]	(5) / 2178	(5) / 1880	
OXY _{IR} ^{^^}	-	(11) / 615	

[^]TAP IR w dawkach 21-120 mg; ^{^^}OXY IR w dawkach 10-15 mg;

Wnioski: Tapentadol IR podawany w zakresie dawek 50-100 mg/ co 4-6h przez 72h wykazuje większą skuteczność niż PLC w leczeniu pacjentów pooperacyjnych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego. Podobnie TAP_{IR} podawany w dawkach 50-75 mg/ co 4-6h przez 10 dni wykazał znacząco większą skuteczność w porównaniu do PLC u pacjentów z ostrym bólem o natężeniu umiarkowanym do dużego. Leczenie z zastosowaniem TAP_{IR} było lepiej tolerowane zwłaszcza w zakresie pokarmowych zdarzeń/działań niepożądanych w porównaniu do OXY_{IR}. Przedstawione wnioski można przełożyć na porównanie tapentadolu IR z Oxycodone ER.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opianowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

AEs – zdarzenia niepożądane; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny; TEAEs – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia; TAP_m – tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu; OXY_m – oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu; PLC – placebo;

5. TAPENTADOL IR VS MORFINA IR (POJEDYNCZA DAWKA) W LECZENIU OSTREGO BÓLU O NASILENIU UMIARKOWANYM DO DUŻEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

5.1. Wyniki wyszukiwania

Odnaleziono jedno, pierwotne badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące m.in. TAP_{IR} z MOR_{IR}: Kleinert 2008. Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja Kleinert z 2008 roku [35]).

W badaniu Kleinert 2008 bezpośrednio porównano efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z: morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}), ibuprofenem (IBU) oraz placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego z powodu chirurgicznego usunięcia trzonowego zęba mądrości.

Analizę efektywności klinicznej tapentadolu (TAP_{IR}) przeprowadzono w porównaniu z wybranym komparatorem, czyli morfiną (MOR_{IR}). Nie przedstawiono więc wyników dla pozostałych ramion terapeutycznych niestanowiących przedmiotu niniejszej analizy.

Należy podkreślić, iż w randomizowanym badaniu klinicznym Kleinert 2008, pacjentom po chirurgicznym usunięciu zęba trzonowego z obecnym ostrym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego, podawano pojedynczą dawkę tapentadolu (5 grup: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg) lub morfiny 60 mg (w postaci siarczanu). Autorzy badania Kleinert 2008 stwierdzili, że dawki tapentadolu pomiędzy 100 mg, a 200 mg są ekwianalgetyczne względem morfiny 60 mg.

A zatem, niniejsza analiza będzie zawierać porównanie: TAP_{IR_100} VS MOR_{IR_60} oraz TAP_{IR_200} VS MOR_{IR_60}. Przy czym należy zaznaczyć, że zgodnie z przelicznikiem (badanie Kress 2014 [20]) równym 1:2,5 dla MOR_{IR} w dawce 60 mg to tapentadol w dawce 150 mg jest ekwianalgetyczny. Dawka TAP IR 150 mg jest równo odległa od dawki 100 mg oraz 200 mg TAP_{IR}.

Badanie Kleinert 2008 jest badaniem wysokiej wiarygodności w ocenie wg Cochrane Collaboration (niskie ryzyko błędu systematycznego).

5.2. Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w publikacji Kleinert 2008 była całkowita redukcja bólu, (ang. *total pain relief*, TOTPAR) definiowana jako sumaryczne zmniejszenie natężenia (nasilenia) bólu w ciągu 8h po przyjęciu leku. Wszyscy pacjenci byli wyposażeni w dwa stopery i broszury, w których mogli notować wyniki dotyczące oceny natężenia bólu.

Dodatkowo w zakresie oceny natężenia bólu autorzy publikacji przedstawili dane dla: TOTPAR-4 (całkowita redukcja bólu w czasie 4 godz.), SPID-4 oraz SPID-8 (suma różnic w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 4 lub 8 godz.), SPRID-4 oraz SPRID-8 (sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 4 lub 8 godz.), PPR (wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu) oraz PPID (wartość

Tapentodol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu). Wyniki dotyczące oceny natężenia bólu zostały wyrażone jako różnice średnich końcowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena natężenia bólu (TOTPAR, SPID; SPRID, PPR, PPID); TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_60} oraz TAP_{IR_200} vs MOR_{IR_60} – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD), pkt	MD [pkt.] (95% CI)	Wartość p
Całkowita redukcja bólu (TOTPAR)					
TOTPAR-8	TAP _{IR_100}	48	11,6 (8,2)	-2,2 (-5,86; 1,46)	0,238
	MOR _{IR_60}	51	13,8 (10,3)		
	TAP _{IR_200}	50	15,3 (7,5)	1,5 (-2,01; 5,01)	0,402
	MOR _{IR_60}	51	13,8 (10,3)		
TOTPAR-4	TAP _{IR_100}	48	5,2 (3,7)	-0,6 (-2,24; 1,04)	0,473
	MOR _{IR_60}	51	5,8 (4,6)		
	TAP _{IR_200}	50	7,1 (3,5)	1,3 (-0,29; 2,89)	0,110
	MOR _{IR_60}	51	5,8 (4,6)		
Suma różnic w nasileniu bólu (SPID)					
SPID-4	TAP _{IR_100}	48	2,0 (3,0)	-1,00 (-2,26; 0,26)	0,12
	MOR _{IR_60}	51	3,0 (3,4)		
	TAP _{IR_200}	50	3,5 (2,7)	0,50 (-0,70; 1,70)	0,413
	MOR _{IR_60}	51	3,0 (3,4)		
SPID-8	TAP _{IR_100}	48	4,4 (6,6)	-2,9 (-5,72; -0,08)	0,044
	MOR _{IR_60}	51	7,3 (7,7)		
	TAP _{IR_200}	50	7,1 (6,0)	-0,2 (-2,89; 2,49)	0,884
	MOR _{IR_60}	51	7,3 (7,7)		
Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID)					
SPRID-4	TAP _{IR_100}	48	7,2 (6,4)	-1,7 (-4,50; 1,10)	0,235
	MOR _{IR_60}	51	8,9 (7,8)		
	TAP _{IR_200}	50	10,6 (5,7)	1,7 (-0,96; 4,36)	0,21
	MOR _{IR_60}	51	8,9 (7,8)		
SPRID-8	TAP _{IR_100}	48	15,9 (4,2)	-5,2 (-10,17; -0,23)	0,04
	MOR _{IR_60}	51	21,1 (17,6)		
	TAP _{IR_200}	50	22,5 (12,7)	1,4 (-4,58; 7,38)	0,646
	MOR _{IR_60}	51	21,1 (17,6)		
Wartość szczytowa („peak”) zmniejszenia nasilenia bólu (PPR)					
PPR	TAP _{IR_100}	48	2,2 (1,3)	-0,1 (-0,67; 0,47)	0,732
	MOR _{IR_60}	51	2,3 (1,6)		
	TAP _{IR_200}	50	2,8 (1,0)	0,5 (-0,02; 1,02)	0,059
	MOR _{IR_60}	51	2,3 (1,6)		
Wartość szczytowa („peak”) sumy różnicy w nasileniu bólu (PPID)					
PPID	TAP _{IR_100}	48	1,0 (1,0)	-0,3 (-0,71; 0,11)	0,155
	MOR _{IR_60}	51	1,3 (1,1)		
	TAP _{IR_200}	50	1,4 (0,8)	0,1 (-0,28; 0,48)	0,601
	MOR _{IR_60}	51	1,3 (1,1)		

± Wynik istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej (morfiny IR)

Z danych powyżej wynika, że wraz ze wzrostem dawki TAP_{IR}, wzrasta liczba punktów TOTPAR-8. Istotnym jest, że

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanyowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

w zakresie porównania TAP_{IR_200} vs MOR_{IR_60}, wyższą liczbę punktów, świadcząca o większej całkowitej redukcji bólu w czasie 8 godz. po operacji, odnotowano w grupie pacjentów przyjmujących TAP_{IR_200} (15,3 pkt. vs 13,8 pkt.). Podobnie, w ocenie TOTPAR-4 największą liczbę punktów uzyskano w grupie ocenianej interwencji dla dawki 200 mg (7,1 pkt.). Obliczone różnice średnich końcowych w ocenie TOTPAR-8 oraz TOTPAR-4 dla obu analizowanych porównań nie wykazują istotności statystycznej. Autorzy badania podkreślają, że tapentadol IR w dawce 100-200 mg wykazuje porównywalną skuteczność, co morfina podawana w dawce 60 mg w ocenie omawianego punktu końcowego (TOTPAR).

Różnice znamienne statystycznie na korzyść morfiny (vs TAP_{IR_100}) wykazano w ocenie: 1) sumy różnic w nasileniu bólu (SPID-8) w czasie 8 godzin [MD = -2,9 (95% CI: (-5,72; -0,08))] oraz 2) sumy całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID-8) w okresie pierwszych 8 godzin [(MD = -5,2 (95% CI(-10,17; -0,23))].

W przypadku pozostałych punktów końcowych tj. SPRID-4, PPR, PPID dla obu analizowanych porównań (TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_60} oraz TAP_{IR_200} vs MOR_{IR_60}) nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Tabela 8. Ocena pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności; TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_60} oraz TAP_{IR_200} vs MOR_{IR_60} - porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
Odpowiedź na leczenie: zmniejszenie nasilenia bólu o 50%	TAP _{IR_100}	48	31 (64,6)	1,00 (0,44; 2,27)	-	0,99
	MOR _{IR_60}	51	33 (64,7)			
	TAP _{IR_200}	50	44 (87,8)	4,00 (1,43; 11,19)	5 (3; 15)	0,008
	MOR _{IR_60}	51	33 (64,7)			
Satysfakcja pacjenta z leczenia (w stopniu dobrym, bardzo dobrym lub doskonałym)	TAP _{IR_100}	48	24* (50,0)	0,82 (0,37; 1,81)	-	0,626
	MOR _{IR_60}	51	28* (55,0)			
	TAP _{IR_200}	50	34* (68,0)	1,75 (0,78; 3,93)	-	0,178
	MOR _{IR_60}	51	28* (55,0)			
Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana czasu (h)	Średnia (SD)	HR (95% CI)	Wartość p
Czas do wystąpienia analgezji	TAP _{IR_100}	48	1,6	2,2 (bd)	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	1,2	2,3 (bd)		
	TAP _{IR_200}	50	0,7	2,8 (bd)	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	1,2	2,3 (bd)		
Czas do wystąpienia PPR	TAP _{IR_100}	48	1,9	bd	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	4,0			
	TAP _{IR_200}	50	2,0	bd	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	4,0			
Czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu	TAP _{IR_100}	48	0,9	bd	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	0,8			
	TAP _{IR_200}	50	0,7	bd	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	0,8			
Czas do wystąpienia	TAP _{IR_100}	48	3,9	bd	bd	bd

Tapentodol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

znaczącej redukcji nasilenia bólu	MOR _{IR_60}	51	2,6			
	TAP _{IR_200}	50	1,5	bd	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	2,6			
Czas do wystąpienia 50% redukcji nasilenia bólu	TAP _{IR_100}	48	2,0	bd	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	3,0			
	TAP _{IR_200}	50	1,5	bd	bd	bd
Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku doraźnego	MOR _{IR_60}	51	3,0			
	TAP _{IR_100}	48	4,0	bd	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	>8,0			
	TAP _{IR_200}	50	>8,0	bd	bd	bd
	MOR _{IR_60}	51	>8,0			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; bd – brak danych

W ocenie pozostałych punktów z zakresu skuteczności klinicznej jedynie w ocenie odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu o 50%) TAP_{IR} w dawce 200 mg vs MOR_{IR} w dawce 60 mg uzyskano istotne klinicznie różnice na korzyść tapentadolu (OR=4,00 (95% CI: 1,43; 11,19)). Oznacza to, że szansa wystąpienia 50% redukcji nasilenia bólu w grupie TAP_{IR_200} jest 4 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie komparatora. Oszacowany parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 15) co oznacza, iż należy leczyć 5 pacjentów z ostrym bólem TAP_{IR_200} zamiast MOR_{IR_60}, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie. W ocenie pozostałych punktów końcowych tj. satysfakcji pacjentów z leczenia nie uzyskano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

W ocenie czasu do wystąpienia zdarzenia dostępne dane (mediany lub średnie bez podanych wartości odchyień standardowych) nie pozwoliły na przeprowadzenie obliczeń statystycznych w ramach analizowanych punktów.

5.3. Bezpieczeństwo

Tabela 9. Wyniki oceny punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa; TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_60} oraz TAP_{IR_200} vs MOR_{IR_60} – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
AEs ogółem	TAP _{IR_100}	48	35* (73)	0,50 (0,19; 1,34)	-	0,17
	MOR _{IR_60}	51	43* (84)			
	TAP _{IR_200}	50	44* (92)	1,36 (0,44; 4,26)	-	0,593
	MOR _{IR_60}	51	43* (84)			
Zawroty głowy	TAP _{IR_100}	48	18 (38)	0,42 (0,19; 0,94)	5 (3; 61)	0,035
	MOR _{IR_60}	51	30 (59)			
	TAP _{IR_200}	50	30 (60)	1,05 (0,47; 2,32)	-	0,904
	MOR _{IR_60}	51	30 (59)			
Nudności	TAP _{IR_100}	48	5 (10)	0,08 (0,03; 0,22)	2 (2; 4)	<0,001
	MOR _{IR_60}	51	31 (61)			
	TAP _{IR_200}	50	25 (50)	0,65 (0,29; 1,42)	-	0,277
	MOR _{IR_60}	51	31 (61)			

Tapentodol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wymioty	TAP _{IR_100}	48	3 (6)	0,05 (0,01; 0,17)	2 (2; 3)	<0,001
	MOR _{IR_60}	51	30 (59)			
	TAP _{IR_200}	50	18 (36)	0,39 (0,18; 0,88)	5 (3; 30)	0,023
	MOR _{IR_60}	51	30 (59)			
Senność	TAP _{IR_100}	48	9 (19)	1,24 (0,44; 3,53)	-	0,687
	MOR _{IR_60}	51	8 (16)			
	TAP _{IR_200}	50	13 (26)	1,89 (0,71; 5,05)	-	0,206
	MOR _{IR_60}	51	8 (16)			
Depresja oddechowa#	TAP _{IR_100}	48	3 (6)	1,07 (0,21; 5,56)	-	0,939
	MOR _{IR_60}	51	3 (6)			
	TAP _{IR_200}	50	6 (12)	2,18 (0,51; 9,26)	-	0,29
	MOR _{IR_60}	51	3 (6)			
Ból głowy	TAP _{IR_100}	48	2 (4)	0,27 (0,05; 1,39)	-	0,118
	MOR _{IR_60}	51	7 (14)			
	TAP _{IR_200}	50	4 (8)	0,55 (0,15; 2,00)	-	0,361
	MOR _{IR_60}	51	7 (14)			
Nadmierne pocenie się	TAP _{IR_100}	48	0 (0)	0,14 (0,01; 2,85)	-	0,20
	MOR _{IR_60}	51	3 (6)			
	TAP _{IR_200}	50	8 (16)	3,05 (0,76; 12,24)	-	0,116
	MOR _{IR_60}	51	3 (6)			
Bradykardia	TAP _{IR_100}	48	0 (0)	-	-	-
	MOR _{IR_60}	51	0 (0)			
	TAP _{IR_200}	50	2 (4)	5,25 (0,25; 110,79)	-	0,287
	MOR _{IR_60}	51	0 (0)			
Nadciśnienie	TAP _{IR_100}	48	3 (6)	1,63 (0,26; 10,23)	-	0,60
	MOR _{IR_60}	51	2 (4)			
	TAP _{IR_200}	50	1 (2)	0,50 (0,04; 5,70)	-	0,577
	MOR _{IR_60}	51	2 (4)			
Zmęczenie	TAP _{IR_100}	48	1 (2)	0,52 (0,05; 5,94)	-	0,60
	MOR _{IR_60}	51	2 (4)			
	TAP _{IR_200}	50	3 (6)	1,56 (0,25; 9,78)	-	0,633
	MOR _{IR_60}	51	2 (4)			
Drżenie	TAP _{IR_100}	48	0 (0)	0,14 (0,01; 2,85)	-	0,20
	MOR _{IR_60}	51	3 (6)			
	TAP _{IR_200}	50	3 (6)	1,02 (0,20; 5,32)	-	0,98
	MOR _{IR_60}	51	3 (6)			
Uczucie gorąca	TAP _{IR_100}	48	1 (2)	1,06 (0,01; 17,50)	-	0,965
	MOR _{IR_60}	51	1 (2)			
	TAP _{IR_200}	50	3 (6)	3,19 (0,32; 31,77)	-	0,322

Tapentodol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	MOR _{IR_60}	51	1 (2)			
Ból ucha	TAP _{IR_100}	48	2 (4)	2,17 (0,19; 24,78)	-	0,532
	MOR _{IR_60}	51	1 (2)			
	TAP _{IR_200}	50	0 (0)	0,33 (0,01; 8,36)	-	0,501
	MOR _{IR_60}	51	1 (2)			
Astenia	TAP _{IR_100}	48	0 (0)	0,11 (0,01; 2,09)	-	0,14
	MOR _{IR_60}	51	4 (8)			
	TAP _{IR_200}	50	1 (2)	0,24 (0,03; 2,23)	-	0,209
	MOR _{IR_60}	51	4 (8)			
Złe samopoczucie	TAP _{IR_100}	48	1 (2)	0,52 (0,05; 5,94)	-	0,60
	MOR _{IR_60}	51	2 (4)			
	TAP _{IR_200}	50	3 (6)	1,56 (0,25; 9,78)	-	0,633
	MOR _{IR_60}	51	2 (4)			
Niepokój	TAP _{IR_100}	48	0 (0)	0,33 (0,01; 8,67)	-	0,509
	MOR _{IR_60}	51	1 (2)			
	TAP _{IR_200}	50	3 (6)	3,19 (0,32; 31,77)	-	0,322
	MOR _{IR_60}	51	1 (2)			
Ból gardła i krtani	TAP _{IR_100}	48	0 (0)	-	-	-
	MOR _{IR_60}	51	0 (0)			
	TAP _{IR_200}	50	3 (6)	7,51 (0,38; 147,33)	-	0,184
	MOR _{IR_60}	51	0 (0)			
Oslabienie mięśni	TAP _{IR_100}	48	0 (0)	0,14 (0,01; 2,85)	-	0,20
	MOR _{IR_60}	51	3 (6)			
	TAP _{IR_200}	50	1 (2)	0,33 (0,03; 3,25)	-	0,34
	MOR _{IR_60}	51	3 (6)			
Świąd	TAP _{IR_100}	48	0 (0)	0,33 (0,01; 8,67)	-	0,509
	MOR _{IR_60}	51	1 (2)			
	TAP _{IR_200}	50	3 (6)	3,19 (0,32; 31,77)	-	0,322
	MOR _{IR_60}	51	1 (2)			
Ból w nadbrzuszu	TAP _{IR_100}	48	0 (0)	-	-	-
	MOR _{IR_60}	51	0 (0)			
	TAP _{IR_200}	50	3 (6)	7,51 (0,38; 147,33)	-	0,184
	MOR _{IR_60}	51	0 (0)			

Depresja oddechowa została zdefiniowana jako nasycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej (saturacja) <90% (w jakimkolwiek czasie) w oparciu o nieinwazyjną metodę monitorowania saturacji - pulsoksymetrię. Wszystkie przypadki mogą być spowodowane ograniczeniami badania, spowodowanymi błędem technicznym urządzenia tj. pulsoksymetru (np. niewłaściwe dopasowanie).

W grupie pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę morfiny o natychmiastowym uwalnianiu najczęściej odnotowano wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak: nudności (61%), zawroty głowy (59%) oraz wymioty (59%). W grupie ocenianej interwencji tj. TAP_{IR_100} często obserwowano wystąpienie: senności (19%) oraz zawrotów głowy (38%), natomiast w grupie TAP_{IR_200} do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: zawroty głowy (60%), nudności (50%), wymioty (36%) oraz senność (26%).

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Zarówno w grupie ocenianej interwencji (TAP_{IR_100}), jak i w grupie morfiny nie wystąpiły przypadki: bradykardii, bólu gardła i krtani oraz bólu w nadbrzuszu.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych: nudności (tylko TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_60}) oraz wymiotów (oba porównania), a także w zakresie zawrotów głowy (tylko TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_60}).

Szansa wystąpienia nudności w grupie TAP_{IR_100} stanowi 8% analogicznej szansy w grupie MOR_{IR_60}. Obliczony parametr NNT wynosi 2 (95% CI: 2; 4), co oznacza, iż podając 2 pacjentom pojedynczą dawkę TAP_{IR_100} zamiast MOR_{IR_60}, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku nudności. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia wymiotów wynoszą 0,05 (95% CI: 0,01; 0,17)) dla porównania TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_60} oraz 0,39 (95% CI: 0,18; 0,88) dla porównania TAP_{IR_200} vs MOR_{IR_60}. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP_{IR_100} stanowi 5% analogicznej szansy w grupie MOR_{IR_60}. Obliczony parametr NNT wynosi 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza, iż podając 2 pacjentom pojedynczą dawkę TAP_{IR_100} zamiast MOR_{IR}, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku wymiotów. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy. Natomiast szansa wystąpienia wymiotów w grupie TAP_{IR_200} stanowi 39% analogicznej szansy w grupie MOR_{IR}. Oszacowana wartość parametru NNT [5 (95% CI: 3; 30)] wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną otrzymanej różnicy.

Szansa wystąpienia zawrotów głowy wynosi 0,42 (95% CI: 0,19; 0,94) i wskazuje na istotność kliniczną TAP_{IR_100} względem komparatora. Zatem szansa wystąpienia zawrotów głowy w grupie ocenianej interwencji stanowi 42% tej szansy w grupie komparatora. Oszacowany parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 61) dla tego punktu końcowego.

Przeprowadzone badanie *Kleinert 2008* nie wykazuje niekorzystnego wpływu tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu na parametry życiowe, laboratoryjne, a także nie zaobserwowano zmian w zapisie EKG. Autorzy badania stwierdzili ponadto, że pomiędzy grupą TAP_{IR_200} a MOR_{IR_60} nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie analizowanych parametrów EKG

6. TAPENTADOL IR VS MORFINA IR (WIELOKROTNA DAWKA) W LECZENIU OSTREGO BÓLU O NASILENIU UMIARKOWANYM DO DUŻEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

Z uwagi na ograniczenia odnalezionego badania *Kleinert 2008*, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną TAP_{IR} z MOR_{IR} u osób dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (pojedyncza dawka), podjęto próbę identyfikacji badań/danych pozwalających na przeprowadzenie analizy porównawczej TAP_{IR} z MOR_{IR} stosowanych w dawkach wielokrotnych (w dłuższym okresie obserwacji) przez wspólną referencje – OXY_{IR} lub PLC. W wyniku wyszukiwania dla komparatora – morfiny zidentyfikowano jedno badanie *Richards 2013* bezpośrednio porównujące leczenie (w dawkach wielokrotnych) morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w bólu ostrym. Po stronie tapentadolu ostatecznie wykorzystano wyniki dwóch badań RCT - *Stegmann 2008, Daniels 2009a*, porównujące efektywność tapentadolu IR z oksykodonom IR w wielodawkowym schemacie leczenia.

W celu przedstawienia wszystkich istotnych dowodów naukowych (zwłaszcza dla dawek wielokrotnych analizowanej interwencji i komparatora) autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizę pośrednią dla porównania TAP_{IR} vs MOR_{IR} w analizowanej populacji pacjentów poprzez wspólną grupę referencyjną OXY_{IR}.

6.1. Morfina IR vs Oksykodon IR (wielokrotna dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych

6.1.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania badań do przeglądu odnaleziono jedno badanie randomizowane III fazy – *Richards 2013* bezpośrednio porównujące leczenie morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) u osób dorosłych, które doświadczyły ostrego bólu (pooperacyjnego) o nasileniu umiarkowanym do dużego po przebytej bunioniektomii. Wyniki badania *Richards 2013* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu w 2013 roku (*Richards 2013*) [52].

Jest to wieloośrodkowe, randomizowane z podwójnym zaślepieniem typu *double-blind* badanie kliniczne. W eksperymentach okres właściwego leczenia wynosił 48 godzin, od dnia po przeprowadzonej operacji. Pacjenci byli leczeni w warunkach szpitalnych. Praca badawcza miała na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji oksykodonu (OXY_{IR}) 8 mg w zestawieniu z morfiną (MOR_{IR}) 12mg. Dodatkowo dostępne są wyniki dla grupy chorych, których leczonych kombinacją morfiny i oksykodonu (Q8003®) 12/8 mg, nie stanowią one jednak przedmiotu niniejszej analizy.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż w badaniu zawarto opis randomizacji oraz podano dokładne dane odnośnie utraty pacjentów z badania, wraz z ich powodem wykluczenia. Pacjentów poddano randomizacji do 3 grup interwencyjnych: MORP_{IR_12} (176 pacjentów) vs OXY_{IR_8} (175 pacjentów.) vs MoxDuo_{12/8} (171 pacjentów) w stosunku 1:1:1. Randomizacja została przeprowadzona metodą centralną przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS (ang. *interactive voice response system*) oraz ze stratyfikacją względem ośrodka.

Do badania włączono pacjentów powyżej 18 roku życia, średni wiek pacjentów wynosił około 43 lata. Przeważającą część pacjentów stanowiły kobiety (powyżej 80%) oraz osoby rasy białej stanowiące ponad 50%

Tapentodol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

wszystkich osób włączonych do badania. W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, u których ocena natężenia bólu w okresie pooperacyjnym wynosiła co najmniej 4 punkty w 11- punktowej skali numerycznej NRS oraz pacjenci ze stanem fizycznym wynoszącym 1-3 w skali ASA (ang. *American Society of Anesthesiologists*).

Pacjenci mieli możliwość zastosowania terapii ratunkowej w postaci ibuprofenu w ściśle określonej dawce w trakcie 48 godzin trwania badania.

Wyniki badania klinicznego dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Szczegółowe charakterystyki włączonych badań wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wykluczenia z poszczególnych badań i charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w załączniku 15.7

6.1.2. Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania bezpośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania MOR_{IR} (12 mg) vs OXY_{IR} (8 mg) – schemat stałych dawek – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość P	
SPID	Richards 2013	MOR _{IR} _12	24 h	176	22,1	-	-	
		OXY _{IR} _8		175	29,2			
		MOR _{IR} _12	48 h	176	83,8	-	-	
		OXY _{IR} _8		175	91,6			
Ocena natężenia bólu w skali NRS względem baseline		5 w skali NRS	MOR _{IR} _12	24 h	176	23,8 (5,7) [§]	6,00 (4,81; 7,19)	<0,001
		6 w skali NRS	OXY _{IR} _8		175	17,8 (5,7) [§]		
			MOR _{IR} _12	24 h	176	16,9 (4,9) [§]	3,80 (2,83; 4,77)	<0,001
			OXY _{IR} _8		175	13,1 (4,4) [§]		
	7 w skali NRS		MOR _{IR} _12	48 h	176	10,1 (5,1) [§]	1,60 (0,56; 2,64)	<0,001
		OXY _{IR} _8	175		8,5 (4,8) [§]			
PID	Richards 2013	MOR _{IR} _12	24 h	176	0,4 [^]	-	-	
		OXY _{IR} _8		175	0,7 [^]			
		MOR _{IR} _12	48 h	176	1,1 [^]	-	-	
		OXY _{IR} _8		175	1,3 [^]			
PRID		Richards 2013	MOR _{IR} _12	24 h	176	1,6 [^]	-	-
			OXY _{IR} _8		175	2 [^]		
			MOR _{IR} _12	48 h	176	2,6 [^]	-	-
			OXY _{IR} _8		175	2,8 [^]		
Punkt końcowy	Badanie		Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość P

Tapentodol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu o $\geq 30\%$ w skali NRS i/lub pacjenci z oceną PGA dobre lub doskonałe)	Richards 2013	MOR _{IR_12}	24 h	176	96# (54,5)	1,11 (0,73; 1,69)	0,633
		OXY _{IR_8}		175	91# (52,0)		
Zastosowanie leków ratunkowych (ibuprofen)	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	163# (92,6)	1,17 (0,54; 2,55)	0,682
		OXY _{IR_8}		175	160# (91,4)		

& dane uzyskane za pomocą programu *TechDig*

dane obliczone na podstawie dostępnych informacji w publikacji

^ Średnia obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

Autorzy badania *Richards 2013* podają, że mediana czasu do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego była w zakresie od 2,01 do 2,22 godzin w grupach.

6.1.3. Bezpieczeństwo

Poniżej w tabeli zebrano wyniki odnośnie bezpieczeństwa porównywanych terapii (MOR_{IR_12} vs OXY_{IR_8}) dla oceny przerwania badania (ogółem, z powodu braku skuteczności leczenia, wskutek AEs), ciężkich AEs, TEAEs ogółem, poważnych TEAEs poszczególnych TEAEs umiarkowanych do poważnych w 48 godzinnym okresie obserwacji.

Tabela 11. Bezpieczeństwo dla porównania MOR IR (12 mg) vs OXY IR (8 mg) – schemat stałych dawek – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p
Przerwanie badania ogółem	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	9 (5,1)	0,89 (0,35; 2,25)	-	0,804
		OXY _{IR_8}		175	10 (5,7)			
Przerwania badania z powodu braku skuteczności leczenia		MOR _{IR_12}		176	1 (0,6)	0,99 (0,06; 15,96) [^]	-	0,997
		OXY _{IR_8}		175	1 (0,6)			
Przerwanie leczenia z powodu AEs		MOR _{IR_12}		176	4 (2,3)	0,56 (0,16; 1,94)	-	0,359
		OXY _{IR_8}		175	7 (4,0)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)		MOR _{IR_12}		176	1 (0,6)	3,01 (0,12; 74,66)	-	0,501
		OXY _{IR_8}		175	0 (0,0)			
TEAEs ogółem		MOR _{IR_12}		176	111 (63,1)	0,74 (0,47; 1,16)	-	0,188
		OXY _{IR_8}		175	122 (69,7)			
Poważne TEAEs	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	12 (6,8)	1,21 (0,51; 2,87)	-	0,670
		OXY _{IR_8}		175	10 (5,7)			
Ogółem		MOR _{IR12}		176	51 (29,0)	1,18 (0,74; 1,89)	-	0,493
		OXY _{IR8}		175	45 (25,7)			
TEAEs umiarkowane do poważnych		MOR _{IR12}		176	31 (17,6)	1,41 (0,79; 2,54)	-	0,247
		OXY _{IR8}		175	23 (13,1)			
Wymioty		MOR _{IR_12}		176	23 (13,1)	1,87 (0,92; 3,83)	-	0,085
		OXY _{IR_8}		175	13 (7,4)			

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być wdrożony jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p
Zaparcia		MOR _{IR_12}		176	0 (0,0)	-	-	-
		OXY _{IR_8}		175	0 (0,0)			
Zawroty głowy		MOR _{IR_12}		176	5 (2,8)	0,70 (0,22; 2,26)	-	0,552
		OXY _{IR_8}		175	7 (4,0)			
Senność		MOR _{IR_12}		176	2 (1,1)	0,99 (0,14; 7,14)	-	0,995
		OXY _{IR_8}		175	2 (1,1)			
Ból głowy		MOR _{IR_12}		176	17 (9,7)	3,63 (1,31; 10,08)	NNH = 15 (9; 56)	0,013
		OXY _{IR_8}		175	5 (2,9)			
Świąd		MOR _{IR_12}		176	1 (0,6)	0,33 (0,03; 3,18)	-	0,336
		OXY _{IR_8}		175	3 (1,7)			

^ obliczone metodą Peto

Jedynie w ocenie umiarkowanego do poważnego bólu głowy odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść oksykodonu IR w dawce 8 mg w porównaniu do morfiny IR w dawce 12 mg w 48-godzinnym okresie leczenia i obserwacji w analizowanej populacji. Szansa wystąpienia bólu głowy w grupie MOR_{IR_12} jest 3,63 razy wyższa od tej szansy w grupie OXY_{IR_8} (p=0,013). W ocenie pozostałych punktów końcowych obie analizowane grupy wykazują podobny profil bezpieczeństwa. Nie zaobserwowano również istotnych klinicznie zmian parametrów życiowych, EKG lub laboratoryjnych wartości klinicznych pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w 48-godzinnym okresie leczenia i obserwacji.

6.2. Tapentadol IR vs Oksykodon IR (wielokrotna dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych

6.2.1. Wynik Wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań do przeglądu zidentyfikowano jedno badanie kliniczne III fazy: Daniels 2009a [39, 40] oraz jedno badanie II fazy: Stegmann 2008 [38] bezpośrednio porównujące leczenie tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) u osób dorosłych, które doświadczyły ostrego bólu (pooperacyjnego) o nasileniu umiarkowanym do dużego po przebytej bunionektomii. Operacja ta miała na celu usunięcie nadmiaru tkanki kostnej z okolicy bocznej stawu śródstopowo – palcowego pierwszego. Obie interwencje podawane były w stałych dawkach.

Charakterystyka badań wraz wynikami dla wszystkich punktów końcowych, pełnym opisem heterogeniczności klinicznej oraz metodologicznej badań przedstawiono w załączniku 15.7.4 oraz w rozdziale 8.2

6.2.2. Skuteczność kliniczna

We włączonych pracach skuteczność kliniczną oceniano z zachowaniem populacji ITT definiowanej, jako populacja pacjentów zrandomizowanych do leczenia, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę badanej interwencji. Maksymalna długość okresu obserwacji wynosiła 72 godziny dla badań Stegmann 2008 oraz Daniels 2009a. Wszystkie analizowane punkty końcowe wraz z definicjami i sposobem przedstawienia wyników zestawiono w tabeli z charakterystyką badań w załączniku.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna dla porównania TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} (Daniels 2009a, Stegmann 2008)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
Ocena natężenia bólu - SPID	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	24 h	275	45,4 (45,73)*	-8,4 (-16,1; -0,7)	0,033
		OXY _{IR_10}		278	53,8 (46,69)*		
	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	48 h	275	122,2 (98,66)*	-18,10 (-34,57; -1,63)	0,031
		OXY _{IR_10}		278	140,3 (99,52)*		
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	Wartość p
Zastosowanie leków ratunkowych drugiej linii (ibuprofen)	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	1-3 dnia	67	28 (41,8)	0,94 (0,47; 1,87)	0,861
		OXY _{IR_10}		67	29 (43,3)		
Odpowiedź na leczenie (≥30%)	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	48 h	275	213 [#] (77,5)	1,13 (0,77; 1,68)	0,529
		OXY _{IR_10}		278	209 [#] (75,2)		
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Mediana czasu (h:min)	HR (95% CI)	Wartość p
Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	72h	67	7:31	-	-
		OXY _{IR_10}		67	4:41		

*dane z rejestru ClinicalTrials.gov

#obliczono na podstawie dostępnych danych

6.2.3. Bezpieczeństwo

Poniżej w tabeli zebrano wyniki odnośnie bezpieczeństwa porównywanych terapii (TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}) dla oceny przerwania badania (ogółem, z powodu braku skuteczności leczenia, wskutek AEs), TEAEs ogółem, poszczególnych TEAEs (nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, ból głowy, senność, świąd) w 72 godzinnym okresie obserwacji.

Tabela 13. Bezpieczeństwo dla porównania TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} (Daniels 2009a, Stegmann 2008)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p	
Przerwanie badania ogółem	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 h	275	28 (10,2*)	1,10 (0,63; 1,94)	-	0,732	
		OXY _{IR_10}		279	26 (9,3*)				
	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}		67	1 (1,5*)	0,24 (0,03; 2,19)			
		OXY _{IR_10}		67	4 (6,0*)				
Przerwania badania z powodu braku skuteczności leczenia	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	275	18 (6,5)*	2,10 (0,93; 4,76)	-	0,075		
		OXY _{IR_10}	279	9 (3,2)*					
Przerwanie badania z powodu AEs	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 h	275	4 (1,5)*	0,81 (0,22; 3,05)	-	0,754	
		OXY _{IR_10}		279	5 (1,8)*				
	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}		67	0 (0,0)	0,14 (0,01; 2,70)			
		OXY _{IR_10}		67	3 (4,5)*				
TEAEs ogółem	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 h	275	187* (68,0)	0,43 (0,29; 0,64)	NNT = 7 (5; 13)	< 0,001	
		OXY _{IR_10}		279	232* (83,0)				
TEAEs	Nudności	Daniels 2009a	72 h	275	93 (34)	0,38 (0,27; 0,54)	NNT = 5 (4;7)	<0,001	
				OXY _{IR_10}	279				160 (57)
		Stegmann 2008		TAP _{IR_50}	67	31 (46,3)			0,34 (0,17; 0,70)
				OXY _{IR_10}	67	48 (71,6)			
	Wymioty	Daniels 2009a	72 h	275	34 (12)	0,41 (0,26; 0,64)	NNT= 8 (6; 15)	<0,001	
				OXY _{IR_10}	279				72 (26)
		Stegmann 2008		TAP _{IR_50}	67	11 (16,4)			0,31 (0,14; 0,70)
				OXY _{IR_10}	67	26 (38,8)			
Zaparcia	Daniels 2009a	72 h	275	22 (8)	0,70 (0,39; 1,24)	-	0,215		
			OXY _{IR_10}	279				31 (11)	
	Stegmann 2008		TAP _{IR_50}	67	4 (6,0)			0,29 (0,09; 0,96)	
			OXY _{IR_10}	67	12 (17,9)				
Zawroty głowy	Daniels 2009a	72 h	275	41 (15)	0,58 (0,37; 0,89)	NNT = 12 (7; 55)	0,013		
			OXY _{IR_10}	279				65 (23)	
	Stegmann 2008		TAP _{IR_50}	67	22 (32,8)			0,37 (0,19; 0,75)	
			OXY _{IR_10}	67	38 (56,7)				
Ból głowy	Daniels 2009a	72 h	275	56 (20)	0,72 (0,49; 1,07)	-	0,107		
			OXY _{IR_10}	279				73 (26)	

Tapentodol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p
	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	72 h	67	12 (17,9)	0,83 (0,35; 1,95)	-	0,662
		OXY _{IR_10}		67	14 (20,9)			
Senność	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 h	275	20 (7)	0,58 (0,34; 1,04)	-	0,071
		OXY _{IR_10}		279	33 (12)			
	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	72 h	67	19 (28,4)	1,08 (0,51; 2,29)	-	0,847
		OXY _{IR_10}		67	18 (26,9)			
Świąd	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 h	275	14 (5)	0,48 (0,25; 0,94)	NNT= 21 (11; 198)	0,031
		OXY _{IR_10}		279	28 (10)			
	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	72 h	67	5 (7,5)	0,60 (0,18; 1,92)	-	0,385
		OXY _{IR_10}		67	8 (11,9)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona analiza wyników dla porównania TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wykazała lepszy profil bezpieczeństwa tapentadolu IR w dawce 50 mg w okresie 72 godzin, zarówno w badaniu *Daniels 2009a* i *Stegman 2008*. Istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki uzyskano dla punktów końcowych takich jak: TEAE ogółem: OR = 0,43 (95% CI: 0,29; 0,64), a zatem szansa wystąpienia TEAEs ogółem jest mniejsza w grupie TAP_{IR_50} i stanowi 43% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10} (*Daniels 2009a*), poszczególnych TEAE, do których zalicza się nudności, których iloraz szans wystąpienia wynosił 0,38 (95% CI: 0,27; 0,54) dla badania *Daniels 2009a* oraz 0,34 (95% CI: 0,17; 0,70) (*Stegman 2008*). Iloraz szans wystąpienia wymiotów w badaniu *Daniels 2009a* stanowił 0,41 (95% CI: 0,26; 0,64), natomiast dla eksperymentu *Stegman 2008*: 0,31 (95% CI: 0,14; 0,70) na korzyść tapentadolu IR. OR dla zaparć stanowił 0,29 (95%CI: 0,09; 0,96) świadcząc o tym, iż szansa pojawienia się zaparć u pacjentów stosujących TAP IR stanowiła 29% analogicznej szansy wystąpienia w grupie OXY IR (*Stegman 2008*). Iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy dla badania *Daniels 2009a*, wynosił 0,58 (95%CI: 0,37; 0,89), podczas gdy w eksperymencie *Stegman 2008* 0,37 (95%CI: 0,19; 0,75). Natomiast szansa pojawienia się świądu była mniejsza w grupie TAP_{IR_50} i stanowi 48% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10} (OR = 0,48 (0,25; 0,94)) (*Daniels 2009a*). W ocenie pozostałych punktów końcowych obie analizowane grupy wykazują podobny profil bezpieczeństwa.

6.3. Tapentadol IR vs Morfina IR (wielokrotna dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych (porównanie pośrednie)

6.3.1. Wynik wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, odnaleziono jedną opublikowaną próbę kliniczną *Kleinert 2008*, w której bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) u osób dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (ból pooperacyjny z powodu chirurgicznego usunięcia trzonowego zęba mądrości). Z uwagi na ograniczenia tego badania (badanie dotyczyło pojedynczej dawki stosowania leczenia) w celu przedstawienia wszystkich istotnych dowodów naukowych (zwłaszcza dla dawek wielokrotnych analizowanej interwencji i komparatora) autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizę pośrednią dla porównania TAP_{IR} vs MOR_{IR} w analizowanej populacji pacjentów.

Podczas wyszukiwania systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono dwa badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*Stegmann 2008, Daniels 2009a*) porównujące efektywność kliniczną tapentadolu IR o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) w dawce 50 mg, 75 mg i 100 mg z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w dawce 10 mg w docelowej populacji pacjentów – badania te włączono do analizy głównego przeglądu i szczegółowo opisano wcześniej (rozdział 8.2). Rezultatem wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego oddzielnie dla komparatora (MOR_{IR}) było odnalezienie jednego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego (*Richards 2013*), w którym porównano morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) w dawce 12 mg z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w dawce 8 mg u pacjentów, którzy doświadczyli ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego (ból pooperacyjny). Analiza bezpośrednia MOR_{IR} vs OXY_{IR} na podstawie badania *Richards 2013* została przedstawiona szczegółowo w rozdziale 6.1. Okres leczenia w badaniu *Stegmann 2008 i Daniels 2009a* wynosił 72 godziny, natomiast w badaniu *Richards 2013* - 48 godzin.

Podjmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (TAP_{IR} vs MOR_{IR}), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz okresu obserwacji.

Mimo małych różnic w okresach obserwacji oraz w dawce oksykodonu IR pomiędzy badaniami włączonymi, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej autorzy przeglądu postanowili przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu przez wspólną grupę referencyjną (OXY_{IR}), która to dostarczyła istotnych danych dla analizy leczenia wielokrotnymi dawkami tych interwencji w ocenianej populacji z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

6.3.2. Ocena heterogeniczności

6.3.2.1. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie próby kliniczne zakwalifikowane do porównania pośredniego były randomizowanymi badaniami klinicznymi (*podtyp IIA* według klasyfikacji AOTMIT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Tylko w badaniu *Richards 2013* przedstawiono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji. Aczkolwiek wszystkie trzy włączone do analizy badania zostały przeprowadzone z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (*double-blind*).

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration* (ocena ryzyka błędu systematycznego). Wszystkie badania włączone do analizy pośredniej charakteryzuje wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego).

Badanie kliniczne *Stegmann 2008* zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości typu (*superiority*) tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_100}) nad placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (SPI-24), a następnie porównane do OXY_{IR_10} w analizie rozpoznawczej (*exploratory analysis*) z użyciem testu Fisher'a. Podobnie opracowano badanie *Daniels 2009a*, gdzie umożliwiono wskazanie wyższości (*superiority*) tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75}) nad placebo w zakresie analizy skuteczności oraz wyższości (*superiority*) tapentadolu nad oksykodonom w zakresie zdarzeń niepożądanych TEAE: nudności i/lub wymiotów. Dodatkowo testowano hipotezę typu *non-inferiority*, czyli wskazania co najmniej porównywalnej skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. SPID-48) dla TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75} nad OXY_{IR_10}. Również badanie *Richards 2013* zaplanowano tak, aby umożliwić wskazanie wyższości kombinacji morfiny z oksykodonom (Q8003⁵) nad morfiną i placebo w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa.

6.3.2.2. Heterogeniczność kliniczna

Do wszystkich badań włączono dorosłych pacjentów obu płci cierpiących na ostry ból pooperacyjny o nasileniu umiarkowanym do dużego po przebytej bunionektomii. W badaniu *Stegmann 2008* włączano również pacjentów po bunionektomii wraz z osteotomią. We wszystkich zdecydowaną większość grupy badanej stanowiły kobiety (powyżej 80%), przeważała również liczebność rasy białej obejmującej około 50-60 % pacjentów. Średnia wieku była zbliżona i wynosiła od 36,8 – 43,1 lat.

Liczebność populacji poddanej randomizacji w badaniach *Stegmann 2008*, *Daniels 2009a* i *Richards 2013* różniła się wynosząc odpowiednio 269, 901 i 522 pacjentów. Głównym kryterium włączenia była ocena natężenia bólu w okresie pooperacyjnym, która wynosiła co najmniej 4 punkty w 11- punktowej skali numerycznej NRS. Ponadto w badaniach: *Daniels 2009a* oraz *Richards 2013* uczestniczyli pacjenci ze stanem fizycznym ocenianym w skali ASA wynoszącym odpowiednio 2 lub mniej (*Daniels 2009a*) oraz od 1 do 3 (*Richards 2013*).

Czas trwania leczenia w badaniach *Stegmann 2008* i *Daniels 2009a* był podobny i wynosił 72 godziny, natomiast w badaniu *Richards 2013* leczenie trwało do 48 godzin.

W trzech badaniach (*Stegmann 2008*, *Daniels 2009a* i *Richards 2013*) włączonych do porównania pośredniego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo silnych leków opioidowych w leczeniu ostrego bólu (pooperacyjnego) w nasileniu od umiarkowanego do dużego u dorosłych. We wszystkich badaniach dopuszczono stosowanie terapii ratunkowej o ściśle określonych dawkach możliwych do zastosowania. W badaniu *Stegmann 2008* i *Daniels 2009a* porównywane interwencje stanowiły tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg oraz oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg, podawane co 4 godziny przez okres trwania leczenia. Na podstawie badania *Richards 2013* porównywano morfinę o natychmiastowym uwalnianiu się w dawce 12 mg z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 8 mg w czasie 48h.

Należy podkreślić, że w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji. W zakresie skuteczności klinicznej zdecydowano się na analizę pośrednią dla odpowiedzi na leczenie mimo nieznacznych różnic w jej definicji pomiędzy badaniami *Richard 2013*, a badaniami dla włączonymi po stronie TAP_{IR}. Wszystkie zidentyfikowane różnice w zakresie populacji, wspólnej interwencji (grupa referencyjna), okresu obserwacji i ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

⁵ Grupa nie stanowiąca przedmiotu niniejszej analizy

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 14. Ocena różnic w zakresie populacji, interwencji (w tym wspólnej grupy referencyjnej), okresu obserwacji oraz ocenianych punktów końcowych pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego TAP_{IR} vs MOR_{IR}

Zakres oceny	Daniels 2009a	Stegmann 2008	Richards 2013	Komentarz odnośnie przeprowadzenia analizy pośredniej
Populacja	Dorośli z ostrym bólem (pooperacyjny ból po przebytej bunioneptomii) o nasileniu od umiarkowanego do dużego			Brak różnic w ocenie populacji – zasadne przeprowadzenie analizy pośredniej
Interwencje	TAP _{IR_50} vs TAP _{IR_75} vs OXY _{IR_10} vs PLC*	TAP _{IR_50} vs TAP _{IR_100} vs OXY _{IR_10} vs PLC*	MOR _{IR_12} vs OXY _{IR_8} vs MoxDuo _{_12/8} *	Możliwe było przeprowadzenie analizy pośredniej dla porównań TAP _{IR_50} vs MOR _{IR_12} ; TAP _{IR_75} vs MOR _{IR_12} oraz TAP _{IR_100} vs MOR _{IR_12}
Wspólna grupa referencyjna	Oksykodon IR w dawce 10 mg (doustnie, tabletki)	Oksykodon IR w dawce 10 mg (doustnie, tabletki)	Oksykodon IR w dawce 8 mg (doustnie, tabletki)	Mimo małych różnic w dawkowaniu OXY IR zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego
Okres obserwacji	72h	72h	48h	Można stwierdzić, że okres obserwacji był krótki i postanowiono przeprowadzić analizę pośrednią dla 48h-72h
Oceniane punkty końcowe w ramach analizy skuteczności	SPID-12, 24, 48, 72; TOTPAR-48; SPRID-72; Odpowiedź na leczenie (odsetki pacjentów z ≥30% redukcją bólu; z ≥50% redukcją bólu); PGIC; Zastosowanie leków ratunkowych (paracetamol, innych niż paracetamol); Czas do wystąpienia redukcji nasilenia bólu	SPI-24; TOTPAR-24; PGE; Zastosowanie leków ratunkowych (paracetamol, II linii, III linii); Czas do wystąpienia redukcji nasilenia bólu, Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego;	SPID-24, 48; Spkt, 6pkt, 7pkt w skali NRS; PID-24, 48; PRID-24, 48; Odpowiedź na leczenie (odsetki pacjentów z ≥30% redukcją bólu i/lub z oceną SGA dobrą lub doskonałą); Zastosowanie leków ratunkowych (ibuprofen – II linii)	Z uwagi na niekompletne dane w badaniu Richards 2013 dla SPID możliwe było przeprowadzenie analizy pośredniej skuteczności TAP _{IR} vs MOR _{IR} jedynie dla zastosowania leków ratunkowych II linii oraz dla odpowiedzi na leczenie (przy akceptacji różnic w zakresie definicji tego punktu końcowego).
Oceniane punkty końcowe w ramach bezpieczeństwa	Przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs); TEAEs; TEAEs (nudności i/lub wymioty, nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy senność, bóle głowy, świąd, uczucie gorąca, podwyższony poziom ALT); parametry laboratoryjne i życiowe	Zgony; Przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności); SAEs; TEAEs; TEAEs (wymioty, nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy senność, bóle głowy, nadmierne pocenie się, świąd, uczucie gorąca, zmniejszona saturacja krwi	Przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności); SAEs; TEAEs; Poważne TEAEs; TEAEs umiarkowane do poważnych (ogółem, wymioty, nudności, zaparcia, zawroty głowy, senność, ból głowy, świąd)	W ocenie bezpieczeństwa analiza pośrednia była możliwa w ramach następujących punktów końcowych: przerwanie badania ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności leczenia, TEAEs, nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, bóle głowy, świąd senność.

tlenem)

*Nieadekwatny komparator

Przy analizie wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze wszystkie wymienione powyżej rozbieżności w ramach wspólnej grupy referencyjnej (OXY_{IR} w dawce 10mg vs 8 mg) oraz odnośnie okresu obserwacji (72h vs 48h), a także niewielkich rozbieżności w definicji analizowanych punktów końcowych. Należy mieć jednak na uwadze, że definicja punktów końcowych ocenianych po stronie MOR_{IR} vs OXY_{IR} tj. odpowiedź na leczenie, była szersza, co wpływało na możliwe uzyskanie korzystniejszych wyników po tej stronie porównania. Podobnie jeśli chodzi o poszczególne oceniane TEAEs, które w badaniu *Richards 2013* dotyczyły jedynie umiarkowanych i poważnych nudności, wymiotów, zaparc, zawrotów głowy, bólów głowy, senności i świądu, zatem można się spodziewać, również korzystniejszych wyników po stronie MOR_{IR}.

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie jedynie dwóch punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną:

- zastosowanie leków ratunkowych II linii;
- odpowiedź na leczenie (≥30% redukcja nasilenia bólu; przy akceptacji nieznacznych różnic w zakresie definicji tego punktu końcowego).

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo:

- przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności leczenia);
- TEAEs;

Poszczególnych TEAEs (nudności; wymioty; zaparcia; zawroty głowy; bóle głowy; świąd; senność).

6.3.3. Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla tapentadolu IR vs morfiny IR, przy czym do analizy głównej wybrano najbardziej odpowiednie ekwianalgetycznie dawki obu leków na podstawie przelicznika przedstawianego w APD [6].

Tabela 15. Skuteczność kliniczna – analiza pośrednia; TAP_{IR_50} vs MOR_{IR_12}

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego MD (95% CI)
Ocena natężenia bólu - SPID	<i>Daniels 2009a</i>	TAP _{IR_50}	24 h	275	45,4 (45,73)*	-8,40	-
		OXY _{IR_10}		278	53,8 (46,69)*	(-16,10; -0,70)	
	<i>Richards 2013</i>	MOR _{IR_12}		176	22,1	-	
		OXY _{IR_8}		175	29,2	-	
	48 h	<i>Daniels 2009a</i>	TAP _{IR_50}	275	122,2 (98,66)*	-18,10	
			OXY _{IR_10}	278	140,3 (99,52)*	(-34,62; -1,58)	
		<i>Richards 2013</i>	MOR _{IR_12}	176	83,8	-	
			OXY _{IR_8}	175	91,6	-	
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI);

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

							wartość p
Zastosowanie leków ratunkowych drugiej linii (ibuprofen)	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	1-3 dnia	67	28 (41,8)	0,94 (0,47; 1,87)	OR= 0,80 (0,29; 2,25) (fixed model); p=0,673
		OXY _{IR_10}		67	29 (43,3)		
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h.	176	163 [#] (92,6)	1,18 (0,54;2,55)	
		OXY _{IR_8}		175	160 [#] (91,4)		
Odpowiedź na leczenie (≥30%)	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	48 h	275	213 [#] (77,5)	1,13 (0,77; 1,68)	OR = 1,02 (0,58; 1,82) (fixed model) p=0,936
		OXY _{IR_10}		278	209 [#] (75,2)		
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	24 h	176	96 [#] (54,5)	1,11 (0,73; 1,69)	
		OXY _{IR_8}		175	91 [#] (52,0)		
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Mediana czasu (h:min)	HR (95% CI)	Wynik porównania pośredniego HR (95% CI)
Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	72h	67	7:31	-	-
		OXY _{IR_10}		67	4:41	-	-

*dane z rejestru *ClinicalTrials.gov*

#obliczono na podstawie dostępnych danych

Choć nie można było przeprowadzić statystycznej analizy danych dla oceny natężenia bólu SPID-24 i SPID-48 z uwagi na niepełne dane w badaniu *Richards 2013* (brak SD), można jedynie poprzez zestawienie wyników wnioskować o braku różnic w zakresie oceny tego punktu końcowego pomiędzy TAP_{IR_50} i MOR_{IR_12}, gdyż względem oksykodonu IR uzyskano statystycznie istotne różnice na korzyść OXY_{IR} oraz większe liczby punktów w tej grupie referencyjnej dla obu okresów obserwacji. Większa liczba punktów w grupie TAP_{IR_50} (45,4 i 122,2 pkt odpowiednio dla 24 i 48h) może nawet sugerować lepszy efekt analgetyczny tapentadolu IR względem MOR_{IR_12}, dla której średnie liczby punktów wyniosły odpowiednio 22,1 i 83,8 punkty.

Na podstawie przeprowadzonej analizy pośredniej możemy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej tapentadolu IR i morfiny IR w populacji dorosłych pacjentów z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego (pooperacyjnym). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie zastosowania leków ratunkowych drugiej linii (ibuprofen) (OR=0,80 (95% CI: 0,29; 2,25)) w okresie 48-72h oraz odpowiedzi na leczenie -≥30% redukcji natężenia bólu (OR=1,02 (95% CI: 0,58; 1,82)) w okresie 24-48h.

Na podstawie danych z badania *Richards 2013*, gdzie autorzy podali medianę czasu do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego, która była w zakresie od 2,01 do 2,22 godzin w grupach, można stwierdzić, że czas ten był o wiele krótszy w porównaniu do tego czasu w grupie leczonych tapentadolem w badaniu *Stegmann 2008* (TAP_{IR_50} 7 h i 31 min), co sugeruje lepszą skuteczność ocenianej interwencji.

Analizę skuteczności klinicznej poprzez porównanie pośrednie dla pozostałych możliwych schematów dawkowania tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu tj. TAP_{IR_75} i TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_12} dla tej populacji pacjentów przedstawiono w analizie wrażliwości w załączniku 15.9.

6.4. Bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale analizowano następujące punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa:

Tapentodol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu AEs);
- Działania niepożądane powstałe na skutek leczenia ogółem (TEAEs);
- Poszczególne TEAEs.

Opublikowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii dla porównania pośredniego TAP_{IR_50} vs MOR_{IR_12} przedstawiono poniżej. W ocenie uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badań oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki dla pozostałych dawek TAP_{IR} tj. 75 mg i 100 mg w porównaniu z MOR_{IR_12} zostały przedstawione w analizie wrażliwości w załączniku 15.9.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 16. Bezpieczeństwo – analiza pośrednia TAP_{IR_50} vs MOR_{IR_12}; okres obserwacji 48-72 h

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p	Wynik porównania pośredniego
Przerwanie badania ogółem	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}		275	28 (10,2*)				
		OXY _{IR_10}		279	26 (9,3*)	0,98 (0,57; 1,67)	-	0,934	OR = 1,10 (0,38; 3,20) p-value = 0,862 (fixed model)
	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	72 h	67	1 (1,5*)				
		OXY _{IR_10}		67	4 (6,0*)				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	9 (5,1)	0,89 (0,35; 2,25)	-	0,804	
		OXY _{IR_8}		175	10 (5,7)				
Przerwanie badania z powodu braku skuteczności leczenia	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 h	275	18 (6,5)*	2,10 (0,93; 4,76)	-	0,075	OR = 2,11 (0,12; 38,32) p-value = 0,613 (fixed model)
		OXY _{IR_10}		279	9 (3,2)*				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	1 (0,6)	0,99 (0,06; 15,96) [^]	-	0,997	
		OXY _{IR_8}		175	1 (0,6)				
	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}		275	4 (1,5)*				
		OXY _{IR_10}		279	5 (1,8)*	0,53 (0,17; 1,67)	-	0,279	OR = 0,95 (0,17; 5,18) p-value = 0,952 (fixed model)
Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	72 h	67	0 (0,0)	(fixed model)				
	OXY _{IR_10}		67	3 (4,5)*					
Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	4 (2,3)	0,56 (0,16; 1,94)	-	0,359		
	OXY _{IR_8}		175	7 (3,4)					
TEAEs	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 h	275	187* (68,0)	0,43 (0,29; 0,64)	NNT = 7 (5; 13)	< 0,001	OR = 0,58 (0,32; 1,06) p-value = 0,076 (fixed model)
		OXY _{IR_10}		279	232* (83,0)				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	111 (63,1)	0,74 (0,47; 1,16)	-	0,188	
		OXY _{IR_8}		175	122 (69,7)				
	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}		275	93 (34)				
		OXY _{IR_10}		279	160 (57)	0,37 (0,27; 0,51)	NNT = 5 (4;6)	< 0,001	OR = 0,26 (0,14; 0,51) p-value < 0,001 (fixed model)
Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	72 h	67	31 (46,3)	(fixed model)				
	OXY _{IR_10}		67	48 (71,6)					
Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	31 (17,6)	1,41	-	0,247		
	OXY _{IR_8}		175	23 (13,1)	(0,79; 2,54)				
Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 h	275	34 (12)	0,38 (0,26; 0,56)	NNT = 7	< 0,001	OR = 0,20 (0,09; 0,46)	
	OXY _{IR_10}		279	48 (17)					

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparty jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p	Wynik porównania pośredniego
Zaparcia	Stegmann 2008	OXY _{IR_10}		279	72 (26)	0,56 (fixed model)	(5;11)	0,085	p-value <0,001 (fixed model)
		TAP _{IR_50}		67	11 (16,4)				
		OXY _{IR_10}		67	26 (38,8)				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	23 (13,1)	1,87 (0,92; 3,83)	-	0,085	
		OXY _{IR_8}		175	13 (7,4)				
		TAP _{IR_50}		275	22 (8)				
Daniels 2009a	OXY _{IR_10}		279	31 (11)	0,58 (0,35; 0,97) (fixed model)	NNT = 21 (11; 271)	0,037		
	TAP _{IR_50}	72 h	67	4 (6,0)					
	OXY _{IR_10}		67	12 (17,9)					
Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	0	-	-	-		
	OXY _{IR_8}		175	0					
	TAP _{IR_50}		275	41 (15)					
Zawroty głowy	Daniels 2009a	OXY _{IR_10}		279	65 (23)	0,51 (0,36; 0,74) (fixed model)	NNT = 9 (6; 19)	<0,001	OR = 0,73 (0,22; 2,48) p-value = 0,614 (fixed model)
		TAP _{IR_50}	72 h	67	22 (32,8)				
		OXY _{IR_10}		67	38 (56,7)				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	5 (2,8)	0,70 (0,22; 2,26)	-	0,552	
		OXY _{IR_8}		175	7 (4,0)				
		TAP _{IR_50}		275	56 (20)				
Ból głowy	Daniels 2009a	OXY _{IR_10}		279	73 (26)	0,74 (0,52; 1,06) (fixed model)	-	0,100	OR = 0,20 (0,07; 0,60) p-value = 0,004 (fixed model)
		TAP _{IR_50}	72 h	67	12 (17,9)				
		OXY _{IR_10}		67	14 (20,9)				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	17 (9,7)	3,64 (1,31; 10,08)	NNH = 15 (9; 56)	0,013	
		OXY _{IR_8}		175	5 (2,9)				
		TAP _{IR_50}		275	20 (7)				
Daniels 2009a	OXY _{IR_10}	72 h	279	33 (12)	0,73 (0,46; 1,16) (fixed model)	-	0,181	OR = 0,74 (0,10; 5,57) p-value = 0,766 (fixed model)	
	TAP _{IR_50}		67	19 (28,4)					
	OXY _{IR_10}		279	33 (12)					

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być wdrożony opóźniony jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p	Wynik porównania pośredniego
Świąd	Richards 2013	OXY _{IR_10}		67	18 (26,9)				
		MOR _{IR_12}	48 h	176	2 (1,1)	0,99 (0,14; 7,14)	-	0,995	
		OXY _{IR_8}		175	2 (1,1)				
	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}		275	14 (5)				
		OXY _{IR_10}	72 h	279	28 (10)	0,51 (0,28; 0,90)	NNT = 21 (12; 122)	0,021	OR = 1,54 (0,15; 16,11) p-value = 0,717 (fixed model)
		TAP _{IR_50}		67	5 (7,5)	(fixed model)			
Richards 2013	OXY _{IR_10}		67	8 (11,9)					
	MOR _{IR_12}	48 h	176	1 (0,6)	0,33 (0,03; 3,18)	-	0,336		
	OXY _{IR_8}		175	3 (1,7)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania TAP_{IR50} vs MOR_{IR12} wykazała istotnie statystycznie lepsze bezpieczeństwo tapentadolu IR względem morfiny IR w analizowanej populacji w okresie 48-72 h w ocenie następujących punktów końcowych: nudności (OR=0,26 (95% CI: 0,14; 0,51); p<0,001), wymiotów (OR=0,20 (95% CI: 0,09; 0,46); p<0,001) i bólu głowy (OR=0,20 (95% CI: 0,07; 0,60); p=0,004), przy czym dla nudności i wymiotów różnice były istotne klinicznie. W ocenie zaparcí prawdopodobnie uzyskanoby również istotność statystyczną na korzyść TAP_{IR50}, lecz z uwagi na „zerowe” zdarzenia w obu grupach w badaniu Richards 2013 nie przeprowadzono dalszych obliczeń statystycznych. W ocenie wszystkich pozostałych punktów końcowych (przerwanie badania, TEAEs ogółem, senność, zawroty głowy i świąd) wyniki dla porównania TAP_{IR50} vs MOR_{IR12} nie były statystycznie różne. Zatem na tej podstawie wnioskować można o nieco lepszym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji w porównaniu do morfiny IR w dawce 12 mg w okresie 2-3 dni w ocenianej populacji pacjentów.

Analizę bezpieczeństwa poprzez porównanie pośrednie dla pozostałych możliwych schematów dawkowania tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu tj. TAP_{IR_75} i TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_12} w tej populacji pacjentów przedstawiono w analizie wrażliwości w załączniku 15.9.

7. TAPENTADOL IR VS OKSYKODON ER (POJEDYNCZA DAWKA) W LECZENIU BÓLU O NASILENIU UMIARKOWANYM DO DUŻEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

W wyniku pierwotnego wyszukiwania dla tapentadolu IR nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z komparatorem – oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) u osób dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, zidentyfikowano natomiast badania RCT bezpośrednio porównujących tapentadol IR z oksykodonom IR, podawanym doustnie oraz placebo. W związku z powyższym rozpoczęto poszukiwania badań pozwalających na wykorzystanie danych z tych porównań w analizie pośredniej, stąd też podjęto próbę identyfikacji badań oceniających oksykodon ER z oksykodonom IR lub z PLC.

W toku prowadzonego wyszukiwania dla oksykodonu ER i selekcji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną pojedynczych dawek OXY_{ER} z OXY_{IR} w populacji chorych z bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego (brak informacji jaki to rodzaj bólu) – *Sunshine 1996* [37] oraz jedną randomizowaną próbę kliniczną - *Gammaitoni 2003* [36], spełniającą kryteria włączenia do analizy, porównującą efektywność kliniczną pojedynczej dawki oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu wynoszącej 20 mg z placebo.

7.1. Oksykodon ER vs Oksykodon IR (pojedyncza dawka) w leczeniu bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych

7.1.1. Wyniki wyszukiwania

Podczas wyszukiwania systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono jedno badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, porównujące efektywność kliniczną oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) w dawce 10 mg, 20 mg i 30 mg z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w dawce 15 mg oraz OXY_{IR} w dawce 10 mg w połączeniu z paracetamolem w dawce 650 mg i placebo, w populacji pacjentów z bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego (*Sunshine 1996* [37]). Pomimo, iż autorzy badania nie wskazali jednoznacznie czasu trwania bólu, określając go jako ból ostry, to autorzy przeglądu systematycznego *Gaskell 2009* [189] określili tą populację jako grupę pacjentów z bólem ostrym (ang. *acute pain*).

Badanie *Sunshine 1996* jest to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, jednodawkowe badanie kliniczne. Kryteria włączenia do badania obejmowały kobiety poddane leczeniu chirurgicznemu w obrębie jamy brzusznej lub operacji ginekologicznej, które doświadczyły bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do dużego. Interwencje podano drugiego dnia po przebytej operacji, następnie chorych obserwowano przez kolejnych 12 h. Co godzinę pacjenci dokonywali oceny bólu na 4-stopniowej skali (0- brak bólu, 1-umiarkowany, 2-duży, 3-pełny) oraz na 100 mm skali VAS (0-brak ulgi w bólu, 100- pełna ulga w bólu). Po 12 godzinach lub w przypadku ponownego podania środka przeciwbólowego pacjenci oceniali ulgę w bólu na 5-stopniowej skali (0-brak ulgi, 1-mała ulga, 2 dobra ulga, 3- bardzo dobra ulga, 4- znakomita ulga) oraz dokonywali całkowitej oceny skuteczności środka przeciwbólowego na 5-stopniowej skali (1-słaba, 2- umiarkowana, 3- dobra, 4 – bardzo dobra, 5- znakomita). Pacjenci mogli przyjąć kolejną dawkę środka przeciwbólowego w każdym momencie po 1 godzinie badania. Czas przyjęcia po raz pierwszy kolejnej dawki danego środka przeciwbólowego był monitorowany przez 24 h po podaniu badanego środka przeciwbólowego. W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki dla porównania OXY_{ER} w dawkach 10, 20 i 30 mg oraz dla OXY_{IR} w dawce 15 mg, pomijając wyniki dla ramienia leczenia kojarzonego oraz placebo, jako iż nie były one przedmiotem analizy.

Tapentodol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

7.1.2. Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na przeprowadzenie porównania bezpośredniego dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna dla porównania OXY_{ER} (10, 20 lub 30 mg) vs OXY_{IR} (15 mg) – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (5E)	MD (95% CI)	Wartość p
SPID-12 (Suma różnic w nasileniu bólu)	OXY _{ER_10}	12h	30	12,80 (1,98)	-0,70 (-5,8; 4,4)	0,788
	OXY _{IR_15}		30	13,50 (1,69)		
	OXY _{ER_20}		30	16,33 (2,01)	2,83 (-2,32; 7,98)	0,281
	OXY _{IR_15}		30	13,50 (1,69)		
	OXY _{ER_30}		30	16,80 (1,87)	3,30 (-1,64; 8,24)	0,190
	OXY _{IR_15}		30	13,50 (1,69)		
TOTPAR-6 (Całkowita redukcja bólu)	OXY _{ER_10}	6h	30	11,67 (1,44)	-3,76 (-7,82; 0,30)	0,070
	OXY _{IR_15}		30	15,43 (1,49)		
	OXY _{ER_20}		30	15,60 (1,15)	0,17 (-3,52; 3,86)	0,928
	OXY _{IR_15}		30	15,43 (1,49)		
	OXY _{ER_30}		30	16,27 (1,22)	0,84 (-2,93; 4,61)	0,663
	OXY _{IR_15}		30	15,43 (1,49)		
TOTPAR-12 (Całkowita redukcja bólu)	OXY _{ER_10}	12h	30	20,87 (2,86)	-1,40 (-8,91; 6,11)	0,715
	OXY _{IR_15}		30	22,27 (2,55)		
	OXY _{ER_20}		30	27,23 (2,81)	4,96 (-2,48; 12,40)	0,191
	OXY _{IR_15}		30	22,27 (2,55)		
	OXY _{ER_30}		30	27,07 (2,67)	4,80 (-2,44; 12,04)	0,194
	OXY _{IR_15}		30	22,27 (2,55)		
PPID (Wartość szczytowa („peak”) sumy różnicy w nasileniu bólu)	OXY _{ER_10}	12h	30	1,70 (0,20)	-0,40 (-0,95; 0,15)	0,157
	OXY _{IR_15}		30	2,10 (0,20)		
	OXY _{ER_20}		30	2,20 (0,15)	0,10 (-0,39; 0,59)	0,689
	OXY _{IR_15}		30	2,10 (0,20)		
	OXY _{ER_30}		30	2,23 (0,16)	0,13 (-0,37; 0,63)	0,612
	OXY _{IR_15}		30	2,10 (0,20)		

Bezpośrednie porównanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 10, 20 oraz 30 mg z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu podawanym w dawce 15 mg wykazało, że oceniane opioidy charakteryzują się porównywalną skutecznością kliniczną w zakresie wielkości redukcji nasilenia bólu w zakresie następujących punktów końcowych: SPID po 12h, TOTPAR po 6h, TOTPAR po 12h oraz PPID po 12h.

Tapentodol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

7.1.3. Bezpieczeństwo

Tabela 18. Bezpieczeństwo dla porównania OXY_{ER} (10, 20 lub 30 mg) vs OXY_{IR} (15 mg) przed podaniem kolejnej dawki środka przeciwbólowego**

Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p
Senność	OXY _{ER_10}	12h	30	7 (23)	0,55 (0,18; 1,70)	-	0,301
	OXY _{IR_15}		31	11 (35*)			
	OXY _{ER_20}		30	7 (23)	0,55 (0,18; 1,70)	-	0,301
	OXY _{IR_15}		31	11 (35*)			
	OXY _{ER_30}		30	10 (33)	0,91 (0,32; 2,62)	-	0,860
	OXY _{IR_15}		31	11 (35*)			
Gorączka	OXY _{ER_10}	12h	30	8 (27)	1,25 (0,39; 4,01)	-	0,711
	OXY _{IR_15}		31	7 (23)			
	OXY _{ER_20}		30	6 (20)	0,86 (0,25; 2,93)	-	0,806
	OXY _{IR_15}		31	7 (23)			
	OXY _{ER_30}		30	10 (33)	1,71 (0,55; 5,33)	-	0,351
	OXY _{IR_15}		31	7 (23)			
Zawroty głowy	OXY _{ER_10}	12h	30	1 (3)	0,50 (0,04; 5,82)	-	0,580
	OXY _{IR_15}		31	2 (6)			
	OXY _{ER_20}		30	3 (10)	1,61 (0,25; 10,0)	-	0,616
	OXY _{IR_15}		31	2 (6)			
	OXY _{ER_30}		30	0 (0)	0,19 (0,01; 4,21)	-	0,293
	OXY _{IR_15}		31	2 (6)			
Ból głowy	OXY _{ER_10}	12h	30	1 (3)	1,03 (0,06; 17,33)	-	0,981
	OXY _{IR_15}		31	1 (3)			
	OXY _{ER_20}		30	1 (3)	1,03 (0,06; 17,33)	-	0,981
	OXY _{IR_15}		31	1 (3)			
	OXY _{ER_30}		30	3 (10)	3,33 (0,33; 34,00)	-	0,310
	OXY _{IR_15}		31	1 (3)			
Ból (brzucha, pleców, klatki piersiowej, karku)	OXY _{ER_10}	12h	30	0 (0)	0,19 (0,01; 4,21)	-	0,293
	OXY _{IR_15}		31	2 (6)			
	OXY _{ER_20}		30	1 (3)	0,50 (0,04; 5,82)	-	0,580
	OXY _{IR_15}		31	2 (6)			
	OXY _{ER_30}		30	0 (0)	0,19 (0,01; 4,21)	-	0,293
	OXY _{IR_15}		31	2 (6)			
Nudności	OXY _{ER_10}	12h	30	0 (0)	0,33 (0,01; 8,48)	-	0,500
	OXY _{IR_15}		31	1 (3)			
	OXY _{ER_20}		30	0 (0)	0,33 (0,01; 8,48)	-	0,500
	OXY _{IR_15}		31	1 (3)			

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p
	OXY _{ER_30}		30	0 (0)	0,33 (0,01; 8,48)	-	0,500
	OXY _{IR_15}		31	1 (3)			
Kołatanie serca	OXY _{ER_10}	12h	30	1 (3)	3,14 (0,13; 78,72)	-	0,487
	OXY _{IR_15}		31	0 (0)			
	OXY _{ER_20}		30	0 (0)	-	-	-
	OXY _{IR_15}		31	0 (0)	-	-	-
	OXY _{ER_30}		30	0 (0)	-	-	-
	OXY _{IR_15}		31	0 (0)	-	-	-
Inne (astma, duszności, niedowidzenie, krwimocz)	OXY _{ER_10}	12h	30	1 (3)	0,50 (0,04; 5,82)	-	0,580
	OXY _{IR_15}		31	2 (6)			
	OXY _{ER_20}		30	0 (0)	0,19 (0,01; 4,21)	-	0,293
	OXY _{IR_15}		31	2 (6)			
	OXY _{ER_30}		30	0 (0)	0,19 (0,01; 4,21)	-	0,293
	OXY _{IR_15}		31	2 (6)			

*Autorzy badania *Sunshine 1996* prawdopodobnie popełnili błąd zamieniając miejscami liczbę określającą odsetek pacjentów oraz liczbę zdarzeń. Liczba pacjentów jednak jest prawidłowa, więc błąd ten nie wpływa na wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej; ** Pacjenci w grupie OXYER (10mg, 20mg, 30mg) przyjęli kolejną dawkę środka przeciwbólowego po 12h od podania oksykodonu ER, natomiast pacjenci w grupie OXYIR (15 mg) przyjęli kolejną dawkę środka przeciwbólowego po 9h od podania oksykodonu IR.

Przeprowadzona przez autorów raportu analiza statystyczna wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji, tj. oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 10, 20 oraz 30 mg oraz w omawianej populacji. Autorzy pracy podkreślają, iż nie odnotowano ciężkich TEAE, a wszystkie zaraportowane zdarzenia miały charakter przemijający lub ustępowały po wprowadzeniu leczenia objawowego.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (w dawce 10 mg, 20 mg oraz 30 mg), oraz oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (15 mg) cechuje porównywalna skuteczności w zakresie redukcji nasilenia bólu jak również zbliżony profil bezpieczeństwa. Różnice w technologii produkcji obu postaci opioidów sprawiły, iż oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) cechuje się dłuższym okresem działania, wynoszącym do 10-12 h, podczas gdy czas działania oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) wynosi około 7 h. Jednakże wyniki badania *Sunshine 1996* nie wskazują, aby wielkość redukcji nasilenia bólu po 12 h od podania dawki analgetyków różniła się znacząco pomiędzy dwiema postaciami leków.

Podobne wyniki uzyskali autorzy innego zidentyfikowanego badania *Etropolski 2011* [187], rozdział 9, gdzie pacjentom z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego doświadczającym bólu o nasileniu od umiarkowanego do dużego podawano przez pierwszy okres trwania badania oksykodon o natychmiastowym działaniu przez okres 14 dni, kontynuując leczenie analgetyczne postacią oksykodonu o przedłużonym działaniu (leczenie sekwencyjne) przez okres kolejnych 28 dni. Autorzy po przanalizowaniu wyników (dane nieopublikowane) wskazali, iż pacjenci doświadczali podobnej redukcji nasilenia bólu przyjmując oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg co 4-6 h oraz oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce odpowiadającej (ekwiwalentnej) dawkowaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Biorąc pod uwagę powyższe na potrzeby niniejszej analizy porównanie efektywności klinicznej tapentadolu IR z oksykodonom ER opiera się na wynikach bezpośredniego porównania efektów zdrowotnych tapentadolu IR oraz oksykodonu IR, przy założeniu porównywalnej efektywności klinicznej oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu oraz oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu.

7.2. Tapentadol IR vs Oksykodon ER (pojedyncza dawka) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u pacjentów dorosłych

7.2.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, nie odnaleziono opublikowanych prób klinicznych, w których bezpośrednio porównywano by efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) u osób dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego. Z tego powodu autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizę pośrednią dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{ER} w analizowanej populacji pacjentów.

Podczas wyszukiwania systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono jedno badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, porównujące efektywność kliniczną tapentadolu IR o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) w dawce 75 mg z placebo (*Kleinert 2008*) w docelowej populacji pacjentów. Zidentyfikowano również badanie *Yadav 2016* [70] porównujące tapentadol IR z placebo, w podaniu jednodawkowym, jednak nie włączono go do analizy głównej ze względu na nieodpowiednio zaprojektowane badanie/cel badania – podane leku przed operacją. Badanie to przedstawiono w rozdziale 11 dodatkowej oceny bezpieczeństwa dla tapentadolu IR.

Rezultatem wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego oddzielnie dla komparatora (OXY_{ER}) było odnalezienie jednego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego (*Gammaitoni 2003*), w którym porównano oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) w dawce 20 mg z placebo u pacjentów, którzy doświadczyli ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego (ból pooperacyjny). Obydwa badania dotyczyły bólu pooperacyjnego z powodu chirurgicznego usunięcia trzonowego zęba mądrości. Okres leczenia w badaniu wynosił 8 godzin w badaniu *Kleinert 2008*, natomiast w badaniu *Gammaitoni 2003* - 6 godzin.

Podejmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (TAP_{IR} vs OXY_{ER}), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz okresu obserwacji.

Pomimo małych różnic w okresach obserwacji pomiędzy badaniami włączonymi, nie stwierdzono istnienia istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań, dlatego też autorzy przeglądu postanowili przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu przez wspólną grupę referencyjną (placebo).

7.2.2. Ocena heterogeniczności

7.2.2.1. Heterogeniczność metodologiczna

Dwie próby kliniczne zakwalifikowane do porównania pośredniego były randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMIT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W badaniach nie został przedstawiony szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji. Obydwa włączone do analizy badania zostały przeprowadzone z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (typ *double-blind*).

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration (ocena ryzyka błędu systematycznego). Badanie *Kleinert 2008* włączone do analizy pośredniej charakteryzuje wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego), natomiast *Gammaitoni 2003* – średnia wiarygodność (umiarkowane ryzyko błędu systematycznego).

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Badanie kliniczne *Gammaitoni 2003* zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej porównanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (OXY ER) w dawce 20 mg z oksykodonom 10 mg/paracetamolem 325 mg oraz z placebo pod względem skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa. Porównanie pomiędzy poszczególnymi grupami zostało przeprowadzone za pomocą testów log-rank. Badanie kliniczne *Kleinert 2008* zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej porównanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP IR) z placebo. Porównanie różnych dawek tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP IR) z placebo zostało przeprowadzone przy użyciu testu Fisher'a.

7.2.2.2. Heterogeniczność kliniczna

Do obydwu badań włączono dorosłych pacjentów obu płci cierpiących na ostry ból pooperacyjny o nasileniu umiarkowanym do dużego z powodu chirurgicznego usunięcia trzonowego zęba mądrości. W obydwu badaniach przeważała rasa biała (60-98%). Średnia wieku była zbliżona i wynosiła od 19,1 do 23,6.

Liczebność populacji poddanej randomizacji we włączonych badaniach była podobna i wynosiła odpowiednio $TAP_{IR,75} = 50$ i placebo = 50 dla badania *Kleinert 2008* oraz $OXY_{ER,20} = 56$ i placebo = 30 dla badania *Gammaitoni 2003*.

Głównym kryterium włączenia była ocena natężenia bólu w okresie pooperacyjnym. W badaniu *Kleinert 2008* włączono pacjentów, którzy odczuwali ból umiarkowany do dużego w ciągu 6h od operacji oceniony na 3-stopniowej skali (0 – brak bólu, 1- umiarkowany, 2-duży) oraz na 100 mm skali VAS jako ≥ 50 mm (0 mm – brak bólu, 100 mm - najgorszy wyobraźalny ból). W badaniu *Gammaitoni 2003* włączano pacjentów, którzy odczuwali co najmniej umiarkowany ból oceniony na 100 mm skali VAS jako ≥ 50 mm.

Czas trwania leczenia w badaniach był podobny i wynosił 8h dla badania *Kleinert 2008* oraz 6h dla badania *Gammaitoni 2003*.

W obydwu badaniach włączonych do porównania pośredniego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo silnych leków opioidowych w leczeniu ostrego bólu (pooperacyjnego) o nasileniu od umiarkowanego do dużego u dorosłych pacjentów. W badaniach dopuszczono stosowanie terapii ratunkowej. W badaniu *Kleinert 2008* porównywane interwencje stanowiły tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 75 mg oraz placebo. W badaniu *Gammaitoni 2003* porównywane interwencje stanowiły oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce 20 mg oraz placebo.

Należy podkreślić, że w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji.

Wszystkie zidentyfikowane różnice w zakresie populacji, wspólnej interwencji (grupa referencyjna), okresu obserwacji i ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Ocena różnic w zakresie populacji, interwencji (w tym wspólnej grupy referencyjnej), okresu obserwacji oraz ocenianych punktów końcowych pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego TAP IR vs OXY ER

Zakres oceny	<i>Kleinert 2008</i>	<i>Gammaitoni 2003</i>	Komentarz odnośnie przeprowadzenia analizy pośredniej
Populacja	Dorośli z ostrym bólem (pooperacyjny ból z powodu chirurgicznego usunięcia trzonowego zęba mądrości) o nasileniu od umiarkowanego do dużego		Brak różnic w ocenie populacji – zasadne przeprowadzenie analizy pośredniej
Interwencje	$TAP_{IR,75}$ vs placebo	$OXY_{ER,20}$ vs placebo	Możliwe było przeprowadzenie analizy pośredniej dla porównań $TAP_{IR,75}$ vs $OXY_{ER,20}$
Wspólna grupa referencyjna	placebo	placebo	Brak różnic – zasadne przeprowadzenie analizy pośredniej

Tapentodol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Okres obserwacji	8 h	6 h	Mimo małych różnic w okresie obserwacji zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego
Oceniane punkty końcowe w ramach analizy skuteczności	TOTPAR-4	TOTPAR-6	Do przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano następujące punkty końcowe w ramach analizy skuteczności: TOTPAR-8 vs TOTPAR-6 SPID-8 vs SPID-6 SPRID-8 vs SPRID-6 PPID-8 vs PPID-6 Czas do wystąpienia znacznej ulgi w bólu (<i>Meaningful pain relief</i>) Czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (<i>Perceptible pain relief</i>) Czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (<i>Perceptible pain relief</i>) Czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (<i>Perceptible pain relief</i>) Czas do podania kolejnej dawki leku Ogólna redukcja bólu w ocenie pacjenta
	TOTPAR-8	SPID-6	
	SPID-4	SPRID-6	
	SPID-8	PPID-6	
	SPRID-4	PPAR	
	SPRID-8	Czas do wystąpienia znacznej ulgi w bólu (<i>Meaningful pain relief</i>)	
	PPR	Czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (<i>Perceptible pain relief</i>)	
	PPID-8	Mediana TPPAR	
	Odsetek pacjentów, którzy odczuwają 50% ulgę w bólu	Mediana TPPID	
	Czas do wystąpienia znacznej ulgi w bólu (<i>Meaningful pain relief</i>)	Odsetek pacjentów, którzy zastosowali lek ratunkowy	
Czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (<i>Perceptible pain relief</i>)	Czas do podania kolejnej dawki leku		
	Ogólna redukcja bólu w ocenie pacjenta		
Oceniane punkty końcowe w ramach bezpieczeństwa	TEAEs (zawroty głowy, nudności, wymioty, senność, niewydolność oddechowa, ból głowy, nadmierna potliwość, bradykardia, nadciśnienie, zmęczenie, drżenie, uczucie gorąca, ból ucha, astenia, złe samopoczucie, niepokój, ból gardła i krtani, osłabienie mięśni, świąd, ból brzucha)	TEAEs (wymioty, nudności, ból brzucha, ból głowy, omdlenia, nadmierna potliwość, niepokój)	Do przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano następujące punkty końcowe w ramach bezpieczeństwa: wymioty nudności ból głowy nadmierna potliwość

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie sześciu punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną:

- TOTPAR;
- SPID;
- SPRID;
- PPID;
- Czas do wystąpienia znacznej ulgi w bólu (*Meaningful pain relief*);
- Czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (*Perceptible pain relief*).

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo:

- Poszczególnych TEAEs (nudności; wymioty; ból głowy, nadmierna potliwość).

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

7.2.3. Skuteczność kliniczna – porównanie pośrednie

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla tapentadolu IR vs oksykodon ER.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (SD), pkt	MD [pkt.] (95% CI)	Wynik pośredniej MD (95%CI)	Wartość p
TOTPAR	Kleinert 2008	TAP _{IR_75}	8 godz.	50	9.7 (8.5)	5,00 (1,91; 8,10)	0,80 (-3,00; 4,60) (fixed model)	0,679
		PLC		51	4.7 (7.3)			
	Gammaitani 2003	OXY _{ER_20}	6 godz.	56	6.0 (6.6)	4,20 (2,00; 6,40)		
		PLC		30	1.8 (3.8)			
Suma różnic w nasileniu bólu (TOTPAR)								
SPID	Kleinert 2008	TAP _{IR_75}	8 godz.	50	3.0 (6.4)	1,80 (-0,60; 4,20)	-1,10 (-4,11; 1,91) (fixed model)	0,473
		PLC		51	1.2 (5.9)			
	Gammaitani 2003	OXY _{ER_20}	6 godz.	56	0.8 (5.1)	2,90 (1,09; 4,71)		
		PLC		30	-2.1 (3.4)			
Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID)								
SPRID	Kleinert 2008	TAP _{IR_75}	8 godz.	50	12.6 (14.3)	6,70 (1,46; 11,94)	-0,40 (-6,84; 6,04) (fixed model)	0,903
		PLC		51	5.9 (12.5)			
	Gammaitani 2003	OXY _{ER_20}	6 godz.	56	6.8 (11.3)	7,10 (3,36; 10,84)		
		PLC		30	-0.3 (6.4)			
Wartość szczytowa („peak”) sumy różnicy w nasileniu bólu (PPID)								
PPID	Kleinert 2008	TAP _{IR_75}	8 godz.	50	0.8 (0.8)	0,20 (-0,13; 0,53)	-0,40 (-0,83; 0,03) (fixed model)	0,069
		PLC		51	0.6 (0.9)			
	Gammaitani 2003	OXY _{ER_20}	6 godz.	56	0.8 (0.9)	0,60 (0,32; 0,88)		
		PLC		30	0.2 (0.4)			
Mediana czasu (h:min)								
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Mediana czasu (h:min)	HR (95% CI)	Wynik pośredniej HR (95%CI)	Wartość p
	Kleinert 2008	TAP _{IR_75}	8 godz	50	8:0*	-	-	-

Czas do wystąpienia znacznej ulgi w bólu (Meaningful pain relief)

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (SD), pkt	MD [pkt.] (95% CI)	Wynik pośredniej MD (95%CI)	Wartość p
GammaItani 2003	PLC			51		8:0*		
	OXY _{ER_20}		6 godz.	56		>6:0		
	PLC			30		>6:0		
Czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (Perceptible pain relief)								
Kleinert 2008	TAP _{IR_75}		8 godz.	50		0:48*		
	PLC			51		8:0*		
GammaItani 2003	OXY _{ER_20}		6 godz.	56		1:06 (0:37; > 6:0)		
	PLC			30		>6:0 (0:48; > 6:0)		

* wynik w godzinach

Pod względem głównego punktu końcowego czyli całkowitej redukcji bólu (TOTPAR) tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 75 mg okazał się lepszy od oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 20 mg jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Porównanie TAP_{IR_75} vs OXY_{ER_20} pod względem punktu końcowego SPID (suma różnic w nasileniu bólu), SPRID (całkowita redukcja bólu oraz różnica w nasileniu bólu), PPID (wartość szczytowa [„peak”] sumy różnicy w nasileniu bólu) również nie było istotne statystycznie. Czas do wystąpienia znacznej ulgi w bólu (*Meaningful pain relief*) wynosił 8h dla TAP_{IR_75} i również 8h dla placebo w badaniu Kleinert 2008, a w badaniu GammaItani 2003 wynosił on >6h dla OXY_{ER_20} i również >6h dla placebo. Czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (*Perceptible pain relief*) wynosił 0:48h dla TAP_{IR_75} i 8h dla placebo w badaniu Kleinert 2008, a w badaniu GammaItani 2003 wynosił on 1:06 dla OXY_{ER_20} i >6h dla placebo.

7.2.4. Bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale analizowano następujące punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa:

- Poszczególne TEAEs (nudności; wymioty; ból głowy, nadmierna potliwość).

Opublikowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii dla porównania pośredniego TAP_{IR_75} vs OXY_{ER_20} przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Bezpieczeństwo – analiza pośrednia TAP_{IR_75} vs OXY_{ER_20} okres obserwacji 6-8h

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik porównania pośredniego	Wartość p
Wymioty	Kleinert 2008	TAP _{IR_75}	8h	50	3(6)	3,19 (0,32; -	-	0,33 (0,02; 5,17)	0,428

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparty jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik porównania pośredniego	Wartość p
Nudności	Gammaitoni 2003	PLC		51	1 (2)	31,77)		(fixed model)	0,930
		OXY _{ER_20}	6h	61	25 (41)	9,72 (2,12; 44,57)	NNH = 3 (3; 6)		
		PLC		30	2 (6,7)				
Nudności	Kleinert 2008	TAP _{IR_75}	8h	50	8 (16)	9,52 (1,14; 79,26)	NNH = 8 (5; 32)	1,12 (0,08; 15,30) (fixed model)	0,930
		PLC		51	1 (2)				
		OXY _{ER_20}	6h	61	23 (38)	8,47 (1,84; 38,94)	NNH = 4 (3; 7)		
Ból głowy	Kleinert 2008	TAP _{IR_75}	8h	50	4 (8)	0,55 (0,15; 2,00)		2,28 (0,09; 58,17) (fixed model)	0,618
		PLC		51	7 (14)				
		OXY _{ER_20}	6h	61	0 (0)	0,24 (0,01; 4,67)			
Nadmierna potliwość	Kleinert 2008	TAP _{IR_75}	8h	50	2 (4)	5,25 (0,25; 110,79)		2,07 (0,02; 262,53) (fixed model)	0,768
		PLC		51	0 (0)				
		OXY _{ER_20}	6h	61	1 (1,6)	2,53 (0,06; 108,86)			
Nadmierna potliwość	Gammaitoni 2003	PLC		30	0 (0)			(fixed model)	0,768

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{ER_20} wykazała na brak istotnych statystycznie różnic dla analizowanych punktów końcowych zakresu bezpieczeństwa. Warto nadmienić, że przypadku zdarzeń niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym, analiza odsetków prezentujących częstość występowania wymiotów i nudności wskazuje, iż leczenie TAP_{IR} prowadzi do wystąpienia wymiotów i nudności odpowiednio u 6% oraz 16% badanych, podczas gdy w ramieniu OXY_{ER} odsetki są kilkakrotnie wyższe i wynoszą odpowiednio 41% oraz 38%.

8. TAPENTADOL IR VS OKSYKODON ER (WIELOKROTNA DAWKA) W LECZENIU BÓLU O NASILENIU UMIARKOWANYM DO DUŻEGO U PACJENTÓW DOROSŁYCH – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

W oparciu o dane przedstawione w rozdziale 7 zdecydowano o wykorzystaniu w niniejszym rozdziale (analiza efektywności klinicznej Tapentadol IR vs Oksykodon ER (wielokrotna dawka)) dostępnych badań RCT porównujących tapentadol IR z oksykodonom ER. Przyjęto założenie, iż efektywność kliniczna oksykodonu IR oraz ER jest porównywalna na podstawie wyników zidentyfikowanej próby klinicznej *Sunshine 1996*, porównującej efektywność kliniczną dwóch postaci oksykodonu ER oraz IR, której wyniki wskazują na porównywalną efektywność w zakresie redukcji nasilenia bólu oraz wyniki pracy *Etropolski 2011*, gdzie pacjentom z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego doświadczającym bólu o nasileniu od umiarkowanego do dużego podawano przez pierwszy okres trwania badania (14 dni) oksykodon o natychmiastowym działaniu, by w drugiej części badania kontynuować leczenie analgetyczne postacią oksykodonu o przedłużonym działaniu (leczenie sekwencyjne) przez okres kolejnych 28 dni. Autorzy po przeanalizowaniu wyników (dane nieopublikowane) wskazali, iż pacjenci doświadczali podobnej redukcji nasilenia bólu przyjmując oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg co 4-6 h oraz oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce odpowiadającej (ekwiwalentnej) dawkowaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

8.1. Elastyczny schemat dawkowania

Celem niniejszego podrozdziału jest zaprezentowanie danych dla tapentadolu IR oraz oksykodonu IR w elastycznym schemacie dawkowania, będącego najbardziej zbliżonym do postępowania odzwierciedlającego praktykę kliniczną leczenia bólu ostrego.

8.1.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań do przeglądu zidentyfikowano trzy badania, w których porównywano leczenie tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z leczeniem oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) - obie terapie stosowane w „elastycznym” schemacie dawkowania u pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego: *Biondi 2013* (ból dolnego odcinka kręgosłupa), *Vorsanger 2013a* (po artroskopowej operacji barku) oraz *Vorsanger 2013b* (ból z kompresyjnego złamania kręgow).

Wyniki analizowanych badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Biondi* z 2013 roku [44], *Vorsanger* (Klopfer) z 2013 roku [50] oraz *Vorsanger* (Farrell) z 2013 roku [47]). Odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące badań *Biondi 2013*, *Vorsanger 2013a* oraz *Vorsanger 2013b* w rejestrze *ClinicalTrials.gov*: *NCT00986180* [45], *NCT00814580* [51] oraz *NCT00771758* [48]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji pełnotekstowej, 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 pełnotekstowych publikacji *Biondi 2013*, *Vorsanger 2013a* oraz *Vorsanger 2013b*, chyba, że w analizie zaznaczono inaczej.

Wszystkie badania są wielośrodkowymi badaniami randomizowanymi z podwójnym zaślepieniem typu *double-blind*. Dwa badania *Biondi 2013* i *Vorsanger 2013b* obejmowały 2 fazy: jednodniową fazę skryningu/randomizacji oraz 10-dniowy okres podwójnie zaślepionego leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (tapentadol IR vs oksykodon IR). Eksperyment *Vorsanger 2013b* został przerwany z powodu powolnego procesu włączania pacjentów do badania (restrykcyjne kryteria włączenia i wykluczenia). Natomiast

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

próba kliniczna *Vorsanger 2013a* obejmowała 3 fazy: 21-dniowy okres skringingu (do 21 dni przed procedurą randomizacji); 7-dniowy okres podwójnie zaślepionego leczenia aktywnego (możliwość przedłużenia leczenia do 9 dni); okres *follow-up* (obserwacja telefoniczna) trwająca 3 dni po zakończeniu leczenia (możliwość przedłużenia o jeden dodatkowy dzień).

We wszystkich badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania tapentadolu (IR) z oksykodonem (IR), a dodatkowe porównanie z placebo przeprowadzono w eksperymencie *Vorsanger 2013b*, jednak nie stanowi ono przedmiotu niniejszej analizy (nie przedstawione). Głównym celem badań była porównawcza ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji TAP IR vs OXY IR podawanych w „elastycznym” schemacie dawkowania przez 10 dni (*Biondi 2013* oraz *Vorsanger 2013b*) lub 7 dni (*Vorsanger 2013a*) u pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Szczegółowe charakterystyki włączonych badań wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wyłączenia z poszczególnych badań oraz charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w załączniku 15.7.

8.1.2. Ocena heterogeniczności

8.1.2.1. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie trzy badania włączone do porównania tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR} vs OXY_{IR}) w „elastycznym” schemacie dawkowania zostały ocenione na badania wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego wg *Cochrane Collaboration*).

Wszystkie badania były wieloośrodkowe, randomizowane, w których zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. *double-blind*). Zastosowanie podwójnego maskowania próby, umożliwiło utrzymanie rodzaju interwencji w tajemnicy zarówno przed pacjentem jak i badaczem, zapewniając jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, oraz pozwalając na uniknięcie błędów i kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Pod względem zaślepienia próby *Biondi 2013* i *Vorsanger 2013b* są jednorodne, porównywane interwencje były identyczne wizualnie. W badaniu *Vorsanger 2013a* przeprowadzono zaślepienie procedury odnośnie rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników badania względem: pacjentów, personelu medycznego (lekarze, pielęgniarki), badaczy oraz analityków zajmujących się opracowywaniem danych.

Procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1 do dwóch grup: TAP_{IR} (50, 75 lub 100 mg) - 331 pacjentów lub OXY_{IR} (5, 10 lub 15 mg) - 333 pacjentów, poprzez komputerowo wygenerowany schemat randomizacji; przed randomizacją pacjenci byli stratyfikowani do dwóch warstw: I i II względem objawów klinicznych schorzeń kręgosłupa wg QTFC (*Biondi 2013*). W badaniu *Vorsanger 2013a* pacjentów rozdzielono również w stosunku 1:1 do dwóch grup: TAP_{IR} (50 lub 100 mg) - 194 pacjentów lub OXY_{IR} (5 lub 10 mg) - 188 pacjentów, jednak zastosowano inny rodzaj randomizacji - randomizację „prostą” (rzut monetą), w której przypisywanie do grup kolejnych włączanych chorych jest każdorazowo dziełem przypadku i jest niezależne od ich cech klinicznych, demograficznych itd. W badaniu *Vorsanger 2013b* pacjentów poddano randomizacji 2:2:1 do trzech grup: TAP_{IR} (50 lub 75 mg) - 44 pacjentów, OXY_{IR} (5 lub 10 mg) - 43 pacjentów lub PL - 21 pacjentów metodą losowo permutowanych bloków (wyniki dla ostatniej grupy - PLC niebędącej przedmiotem niniejszej analizy nie zostały przedstawione).

Główna hipoteza kliniczna w badaniu *Biondi 2013* oraz *Vorsanger 2013a* zakładała przeprowadzenie badania w metodyce *non-inferiority* umożliwiającej wykazanie, że testowana interwencja lekowa (TAP_{IR}) jest nie mniej skuteczna od technologii alternatywnej (OXY_{IR}). Autorzy eksperymentu *Vorsanger 2013b* nie sprecyzowali hipotezy badawczej dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{IR}. Powodem jest prawdopodobnie przerwanie eksperymentu - zbyt mała liczba pacjentów zrandomizowanych do grup terapeutycznych. W związku z powyższym, moc

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

statystyczna badania jest niewystarczająca do testowania statystycznych różnic w zakresie analizowanego porównania. Znacząco niższa, od planowanej, liczba pacjentów włączonych do badania *Vorsanger 2013b*, była spowodowana przerwaniem próby wskutek zbyt wolnego procesu włączania pacjentów do badania (planowano włączyć 625 pts. od września 2008r. do października 2009r., a włączono 108 pts. do grudnia 2009r.).

Badanie *Biondi 2013* i *Vorsanger 2013a* zaprojektowano tak, aby testem jednostronnym ($p = 0,025$) z mocą statystyczną wynoszącą 90% wykazać czy testowana interwencja (TAP_{IR}) jest nie mniej skuteczna od komparatora (OXY_{IR}) w ocenie SPID- 72 (*Vorsanger 2013a*) oraz SPID-120 (*Biondi 2013*). Oryginalnie w badaniu *Biondi 2013* ustalono 326 pacjentów w każdej warstwie, by uzyskać 292 pacjentów w populacji mITT (około 652 pacjentów należy przyjąć do badania by porównać obie terapie w każdej warstwie z osobna oraz łącznie dla obu warstw). Wielkość prób dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej została osiągnięta.

We wszystkich badaniach podstawowym zbiorem danych była populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku (*safety*) oraz dodatkowo z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (mITT: analiza skuteczności). Istotnym jest również fakt, iż we wszystkich trzech badaniach podano informacje na temat utraty pacjentów. W razie braku oceny pierwszorzędowego punktu końcowego lub przerwania badania przez pacjenta brakujący pomiar był uzupełniany przy użyciu metody LOCF (ang. *last-observation-carried-forward*).

W odniesieniu do okresu obserwacji, wyniki omawianych prób klinicznych podano po 2, 3, 5 lub 10 dniach leczenia w badaniach *Biondi 2013* oraz *Vorsanger 2013b*, natomiast wyniki omawianych prób klinicznych dla *Vorsangera 2013b* podano po 2,3 i 7 dniach. W metaanalizach uwzględniono wyniki trzech opisywanych badań w zbieżnych okresach obserwacji tj. po 2, 3, 5, 7 lub 10 dniu leczenia.

8.1.2.2. Heterogeniczność kliniczna

Ból występujący w analizowanych populacjach pacjentów dotyczył:

- dolnego odcinka kręgosłupa (LBP) i występował łącznie z bólem korzeniowym nogi („*index leg*”) – *Biondi 2013*,
- odcinka piersiowo-lędźwiowego i występował na skutek kompresyjnego złamania kręgow (VCF) związanego z osteoporozą – *Vorsanger 2013b*;
- po artroskopowej operacji barku - *Vorsanger 2013a*.

Proces włączania pacjentów do ww. prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów, które były bardzo precyzyjnie określone. Wszystkie populacje włączone obejmowały pacjentów ambulatoryjnych (*outpatients*) obu płci w wieku od 18 r.ż., u których wystąpił ostry ból o nasileniu umiarkowanym do dużego (NRS ≥ 5 pkt.). Nieznaczne różnice w opisanych kryteriach wynikały z różnic dotyczących schorzeń/urazów, a więc etiologii bólu ostrego rozpatrywanego w danej próbie klinicznej (szczegółowe opisy kryteriów pod względem rozpatrywanej populacji: LBP, VCF lub ESDJD).

Na podstawie charakterystyk osób włączonych do trzech analizowanych badań można wskazać pewne różnice pomiędzy badaniami, które mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki. Pierwszą różnicą, jest wiek pacjentów. Warto zauważyć, iż jedynie w badaniu *Biondi 2013* i *Vorsanger 2013a* populacja obejmowała młodszych pacjentów (średnia wieku odpowiednio ok. 45 lat i ok 53 lata) w porównaniu do populacji włączonych do próby klinicznej *Vorsanger 2013b* (średnia wieku ok. 69 - 70 lat). Różnice te wynikają z danej jednostki chorobowej, która dotyczyła pacjentów w każdym z badań (najczęściej starsi pacjenci są dotknięci osteoporozą oraz mogą być kandydatami do wymiany stawu biodrowego i kolanowego związanego z ESDJD). Można dodać, iż populacje starszych pacjentów biorących udział w badaniach mogą wpływać na wyniki takie jak *compliance*, jednak należy mieć na uwadze, że to właśnie w tych grupach starszych pacjentów zgodnie z wytycznymi leczenia bólu rekomendowane jest leczenie doustnymi analgetykami opioidowymi. Inną rozbieżność można zauważyć

odnośnie cech demograficznych: do badań *Biondi 2013* i *Vorsanger 2013a* największy odsetek pacjentów był rasy białej (70 – 86%), natomiast w badaniu *Vorsanger 2013b* duża część pacjentów była rasy białej (42 – 46%), ale również znaczna część była rasy azjatyckiej (30 – 37%). Dodatkowo w tym badaniu większy odsetek kobiet wzięło udział w eksperymencie (68 – 74%), a mniejszy w badaniu *Vorsanger 2013a* (31 – 36%), podczas gdy do badania *Biondi 2013* włączono podobne odsetki pacjentów obu płci. Jednak podsumowując, wskazane powyżej różnice nie uniemożliwiają przeprowadzenie metaanalizy wyników wszystkich trzech badań.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na zgodność populacji uwzględnionej w badaniu z populacją docelową objętą wnioskiem refundacyjnym, czyli: leczeniem dorosłych pacjentów z ostrym bólem, o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Powszechnie wiadome jest, że skala numeryczna NRS jest skalą subiektywnie ocenianą przez pacjenta. W próbach klinicznych *Biondi 2013* i *Vorsanger 2013b* średni stopień natężenia bólu ostrego LBP i pleców (VCF) wyniósł 7,1-7,4 punkty, natomiast bólu korzeniowego nogi: 6,3 - 6,4 punkty. W badaniu *Vorsanger 2013a* autorzy podają niższą ocenę nasilenia bólu w skali NRS, która wynosiła 5,0 – 5,8 punktów w zależności od rozpatrywanej populacji. Choć populacja uwzględniona w analizowanych badaniach dotyczy ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, a więc jest zgodna z populacją docelową, odnotowane różnice w średnim stopniu natężenia bólu pomiędzy badaniami należy wziąć pod uwagę.

Analizowane próby kliniczne nieznacznie różniły się pomiędzy sobą sposobem oraz dawkowaniem leków. Oceniane interwencje stosowano w postaci doustnych kapsulek przez okres 7 -10 dni, z uwzględnieniem pierwszego dnia miareczkowania dawki (stosowanie najniższych możliwych dawek). Należy mieć na uwadze, iż we wszystkich badaniach obie interwencje stosowane były w tzw. „elastycznym” schemacie dawkowania (50/75/100 mg TAP_{IR} oraz 5/10/15 mg OXY_{IR} w badaniu *Biondi 2013*; 50/75 mg TAP_{IR} oraz 5/10 mg OXY_{IR} w badaniu *Vorsanger 2013b*; 50/100 mg TAP_{IR} oraz 5/10 mg OXY_{IR} w badaniu *Vorsanger 2013a*), gdzie pacjenci w zależności od natężenia bólu mogli dostosowywać dawki (obniżyć w razie wystąpienia AEs lub zwiększać w celu uzyskania większego efektu).

Liczby pacjentów uczestniczących w badaniach *Biondi 2013* i *Vorsanger 2013a* były duże (664 pts i 382 pts), każde z ramion obejmowało ponad 320 pts w badaniu *Biondi 2013* i ponad 180 pts w drugiej próbie). Zatem obie próby kliniczne przeprowadzono na dużej populacji pacjentów w przeciwieństwie do badania *Vorsanger 2013b*, w którym z powodu przerwania badania w każdej z grup znalazło się ponad 40 pts.

Podczas dokonywania agregacji danych w ocenie skuteczności klinicznej autorzy niniejszego przeglądu przeprowadzili analizę oddzielnie dla 2-, 3-, 5- i 7-10-dniowego okresu leczenia i obserwacji. Podobnie w analizie bezpieczeństwa zagregowano dane dla 7-10 dniowego okresu obserwacji stanowiącego *de facto* całkowity okres obserwacji w włączonych badaniach.

Autorzy niniejszego przeglądu postanowili przeprowadzić statystyczną agregację danych w zakresie zbieżnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wszystkich trzech badań w zakresie porównania TAP_{IR} vs OXY_{IR}, mimo pewnych nieistotnych rozbieżności klinicznych. Podstawą takiego podejścia jest zbieżność głównych kryteriów włączenia (populacji badanej), okresów obserwacji oraz podobnych schematów dawkowania leków (elastyczny schemat), co wskazuje na brak istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników.

8.1.3. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną TAP_{IR} w porównaniu z OXY_{IR} analizowano w oparciu o punkty końcowe obejmujące ocenę natężenia bólu (SPID, TOTPAR i SPRID) w okresie -48 h, -72 h, -120 h, -168 h oraz -240 h, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (30% i 50%), „*index leg pain*” w czasie 48 h, 72h, 120 h i 240 h, BPI-SF po 10 dniach, SF-MPQ-2 po 10 dniach, ogólną ocenę korzyści z leczenia PGIC i CGIC dla 7-10 dni, ocenę satysfakcji pacjenta z leczenia, odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% i 50% redukcja natężenia bólu) w dniu 3, 5, 7 i 10, oraz ocenę jakości snu.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (SD)	Mediana* (95%CI)	HR	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności	Wartość p
TOTPAR-72	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}		158	98,5 (3,97) ⁺	5,60 (-5,47; 16,67)				I ² = 32,5%
		OXY _{IR}		154	92,9 (4,02) ⁺	p-value = 0,322				
TOTPAR-120	Vorsanger 2013b	TAP _{IR}		36	126,5 (57,98)	-11,80 (-36,40; 14,80)				
		OXY _{IR}	3 dni	41	138,3 (61,02)	p-value = 0,385				Cochran Q = 1,902 I ² = 47,4%
	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}		158	152,2 (5,99) ⁺	10,30 (-6,40; 27,00)				
	OXY _{IR}		154	141,9 (6,06) ⁺	p-value = 0,227					
TOTPAR-168	Biondi 2013**	TAP _{IR}		287	254,8 [^] (84,87*)#	-1,60 (-15,35; 12,15)				
		OXY _{IR}	5 dni	298	256,4 [^] (84,76*)#	p-value = 0,820				Cochran Q = 0,353 I ² = 0,0%
	Vorsanger 2013b	TAP _{IR}		36	216,8 (97,36)	-15,80 (-60,56; 28,96)				
	OXY _{IR}		41	232,6 (102,87)	p-value = 0,489					
TOTPAR-240 (216) ^{^^}	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	7 dni	158	301,6 (11,60) ⁺	26,30 (-6,05; 58,65)				
		OXY _{IR}		154	275,3 (11,74) ⁺					0,111
TOTPAR-240 (216) ^{^^}	Vorsanger 2013b	TAP _{IR}	10 dni	36	378,8 (167,27)	-35,60 (-115,49; 44,29)				
		OXY _{IR}		41	414,4 (190,38)					0,382
SPRID-48	Vorsanger 2013b	TAP _{IR}		36	168,6 (109,56)	-10,30 (-56,81; 36,21)				
		OXY _{IR}	2 dni	41	178,9 (97,04)	p-value = 0,664				Cochran Q = 0,121 I ² = 0,0%
	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}		158	107,3 (8,68) ⁺	-1,00 (-25,20; 23,20)				
	OXY _{IR}		154	108,3 (8,78) ⁺	p-value = 0,935					
SPRID-72	Vorsanger 2013b	TAP _{IR}	3 dni	36	265,5 (162,13)	-2,20 (-72,85; 68,45)				
		OXY _{IR}		41	267,7 (152,74)	p-value = 0,951				Cochran Q = 0,007 I ² = 0,0%
SPRID-120	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}		158	184,3 (13,31) ⁺	1,30 (-35,80; 38,80)				
		OXY _{IR}		154	183,0 (13,46) ⁺	p-value = 0,945				
SPRID-120	Vorsanger 2013b	TAP _{IR}	5 dni	36	469,5 (270,72)	9,80 (-110,47; 130,07)				
		OXY _{IR}		41	459,7 (266,29)					0,873
SPRID-168	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	7 dni	158	432,2 (26,89) ⁺	35,60 (-39,37; 110,57)				
		OXY _{IR}		154	396,6 (27,20) ⁺					0,352
SPRID-240(216) ^{^^}	Vorsanger 2013b	TAP _{IR}	10 dni	36	883,8 (482,19)	46,50 (-175,07; 268,07)				
		OXY _{IR}		41	837,3 (509,07)					0,681

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opianowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

		i		, HR (95% CI)		ności			
Czas do wystąpienia 30% odpowiedzi w h	Biondi 2013	TAP _{IR}	287	bd	42,93 (33,83; 48,97) [#]	-	-		
		OXY _{IR}	298	bd	44,27 (30,72; 54,97) [#]	-	-		
	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	158	bd	73,9 (54,5; 89,0) ^{###}	-	-		
		OXY _{IR}	154	bd	66,4 (46,0; 134,2) ^{###}	-	-		
Czas do wystąpienia 50% odpowiedzi w h	Biondi 2013	TAP _{IR}	287	bd	92,05 (71,93; 107,92) [#]	-	-		
		OXY _{IR}	298	bd	107,45 (78,65; 127,38) [#]	-	-		
	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	158	bd	125,3 (100,3; NA)	-	-		
		OXY _{IR}	154	bd	NA (99,9; NA)	-	-		
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Średnia[^] (SD)	MD[^] (95%CI)	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)	Ocena heterogeniczności	Wartość p	
SPID-48	Biondi 2013	TAP _{IR}	287	73,6 (73,52*)	1,50 (-10,42; 13,42)	-	0,805		
		OXY _{IR}	298	72,1 (73,54*)	-	-	-		
	Biondi 2013	TAP _{IR}	287	125,5 (112,32*)	2,50 (-15,71; 20,71)	-	0,788		
		OXY _{IR}	298	123,0 (112,38*)	-	-	-		
"index leg pain" #	Biondi 2013	TAP _{IR}	287	239,2 (191,26*)	5,10 (-25,90; 36,10)	-	0,747		
		OXY _{IR}	298	234,1 (191,27*)	-	-	-		
SPID-240	Biondi 2013	TAP _{IR}	287	488,0 (350,85*)	11,60 (-45,28; 68,48)	-	0,689		
		OXY _{IR}	298	476,4 (350,95*)	-	-	-		
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	baseline	Wartość końcowa	Średnia zmiana wzgl. baseline (SD)	MD (95%CI)	Ocena heterogeniczności	Wartość p
BPI-5F	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	8,4 (1,21)	4,7 (2,49)	-3,6 (2,49)	0,10 (-0,31; 0,51)	-	0,631
		OXY _{IR}	311	8,3 (1,29)	4,6 (2,65)	-3,7 (2,66)	0,31; 0,51)	-	-

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanyowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana wzgl. wartości wyjściowych (SD)	MD (95%CI)	Wynik metaanalizy, WMD (95% CI)	Ocena heterogeniczności	Wartość p
Najmniejsze natężenie bólu w ciągu ostatnich 24 h		TAP _{IR}		302	5,6 (1,93)	2,8 (2,13)	-0,10 (-0,50; 0,30)	-	0,625
		OXY _{IR}		311	5,7 (1,94)	2,9 (2,35)	-2,8 (2,60)	-	
Średnie natężenie bólu		TAP _{IR}		302	7,0 (1,40)	4,0 (2,17)	-3,0 (2,34)	-	1,000
		OXY _{IR}		311	7,0 (1,38)	3,9 (2,41)	-3,0 (2,42)	-	
Natężenie bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza		TAP _{IR}		302	7,0 (1,55)	3,5 (2,38)	-3,5 (2,53)	-	0,633
		OXY _{IR}		311	7,0 (1,54)	3,4 (2,55)	-3,6 (2,65)	-	
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana wzgl. wartości wyjściowych (SD)	MD (95%CI)	Wynik metaanalizy, WMD (95% CI)	Ocena heterogeniczności	Wartość p
Podskala: ból ciągły		TAP _{IR}		289	-3,1 (2,35)	-0,20 (-0,58; 0,18)	-	-	0,299
		OXY _{IR}		298	-2,9 (2,31)				
Ból przerywany		TAP _{IR}		289	-3,3 (2,46)	-0,10 (-0,49; 0,29)	-	-	0,610
		OXY _{IR}		298	-3,2 (2,29)				
Ocena bólu wg. SF-MPQ-2 #	Biondi 2013	TAP _{IR}	10 dni	289	-1,8 (1,94)	-0,20 (-0,52; 0,12)	-	-	0,218
		OXY _{IR}		298	-1,6 (1,99)				
Opis emocjonalny		TAP _{IR}		289	-2,4 (2,74)	-0,20 (-0,62; 0,22)	-	-	0,347
		OXY _{IR}		298	-2,2 (2,39)				
Ogółem		TAP _{IR}		290	-2,7 (2,04)	-0,20 (-0,52; 0,12)	-	-	0,220
		OXY _{IR}		298	-2,5 (1,91)				
PGIC	Biondi 2013	TAP _{IR}	10 dni	290	2,1 (1,04) [#]	0,0 (-0,16; 0,16)	-0,13 (-0,42; 0,16)	Cochran Q = 3,466 I ² = 71,1% p-value = 0,384 random model	1,000
		OXY _{IR}		298	2,1 (0,96) [#]				
Ogólna ocena korzyści z leczenia	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	7 dni	192	2,1 (1,15)	-0,30 (-0,57; -0,03)	-	-	0,030
		OXY _{IR}		186	2,4 (1,51)				
CGIC	Biondi 2013	TAP _{IR}	10 dni	290	2,1 (0,99) [#]	0,00 (-0,16; 0,16)	-0,13 (-0,42; 0,16)	Cochran Q = 3,690 I ² = 72,9% p-value = 0,381 random model	1,000
		OXY _{IR}		298	2,1 (0,93) [#]				
Ocena satysfakcji pacjenta z leczenia	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	7 dni	192	2,0 (1,06)	-0,30 (-0,57; -0,04)	-	-	0,026
		OXY _{IR}		186	2,3 (1,51)				
Ocena satysfakcji pacjenta z leczenia	Vorsanger 2013b	TAP _{IR}	2 dni	41	3,5 (1,58) ^{##}	0,50 (-0,20; 1,20)	-	-	0,161
		OXY _{IR}		43	3,0 (1,69) ^{##}				

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	OXY _{IR}	41	16* (39,0 ^{##})	fixed model	ncy) = 0,0%
2013b	OXY _{IR}	287	117* (40,77*)		
Odpowiedź na leczenie (≥30% zmniejszenie nasilenia bólu) bez nudności lub wymiotów	TAP _{IR}	298	104* (34,90*)	1,28 (0,92; 1,80)	- - 0,144
	OXY _{IR}	287	72* (25,09*)		
	TAP _{IR}	298	60* (20,13*)	1,33 (0,90; 1,96)	- - 0,153
	OXY _{IR}	287	81 (28,2)		
	OXY _{IR}	298	76 (25,5)	1,15 (0,80; 1,66)	p = 0,458
Biondi 2013	TAP _{IR}	36	9* (25,0 ^{##})		Cochrane Q = 1,18
Varsanger 2013b	OXY _{IR}	41	10* (24,4 ^{##})	1,03 (0,37; 2,92)	I ² (inconsiste ncy) = 0,0%
	TAP _{IR}	158	30* (19,0 ^{##})		fixed model
Varsanger 2013a	OXY _{IR}	154	35* (22,7 ^{##})	0,80 (0,46; 1,38)	p = 0,417
Biondi 2013	TAP _{IR}	287	98 (34,1)	1,13	
Varsanger 2013b	OXY _{IR}	298	94 (31,5)	(0,80; 1,59)	p = 0,503
	TAP _{IR}	36	9* (25,0 ^{##})		Cochrane Q = 0,150
Varsanger 2013b	OXY _{IR}	41	11* (26,8 ^{##})	0,91 (0,33; 2,53)	I ² (inconsiste ncy) = 0,0%
Varsanger 2013a	TAP _{IR}	158	56* (35,4 ^{##})		fixed model
Biondi 2013	OXY _{IR}	154	45* (29,2 ^{##})	1,33 (0,83; 2,14)	- - 0,241
	TAP _{IR}	287	130 (45,3)	0,97	
Varsanger 2013b	OXY _{IR}	298	137 (46,0)	(0,70; 1,35)	p = 0,869
	TAP _{IR}	36	11* (30,6 ^{##})		Cochrane Q = 0,16
Varsanger 2013b	OXY _{IR}	41	11* (26,8 ^{##})	(0,45; 3,23)	I ² (inconsiste ncy) = 0,0%
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	200 (66,2)	0,10	fixed model
Varsanger 2013b	OXY _{IR}	311	206 (66,2)	(0,72; 1,40)	p = 0,997
	TAP _{IR}	41	17* (41,5) ^{###}	0,90	Cochrane Q = 0,06
Varsanger 2013b	OXY _{IR}	43	19* (44,2) ^{###}	(0,38; 2,13)	I ² (inconsiste ncy) = 0,0%
Biondi 2013	TAP _{IR}	192	173* (90,1)		fixed model
Varsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8)	2,03	NNT = 12
	TAP _{IR}	302	89 (29,47*) [#]	(1,11; 3,72)	(7; 77)
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	89 (29,47*) [#]	1,03	p = 0,885
				1,08	Cochrane Q = 0,583

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

poprawa (ang. very much improved)	OXY _{IR}	311	90 (28,94)*#	(0,72; 1,45)	(95% CI:0,82; 1,41)	0,94
	TAP _{IR}	41	7* (17,1)##			I ² (inconsistency) = 0,0%
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	4* (9,3)##	2,01 (0,54;7,45)		fixed model
	TAP _{IR}	192	53* (27,6)###	1,09		
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	47* (26,0)###	(0,69; 1,72)		p = 0,72
	TAP _{IR}	302	111 (36,76)*#	0,98		
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	116 (37,30)*#	(0,70; 1,36)		p = 0,889
	TAP _{IR}	41	10* (24,4)##	0,60		
Znaczna poprawa (ang. much improved)	OXY _{IR}	43	15* (34,9)##	(0,23; 1,56)		p = 0,295
	TAP _{IR}	192	90* (46,9)###	1,19		
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	77* (42,5)###	(0,79; 1,79)		p = 0,400
	TAP _{IR}	302	59 (19,54)*#	0,88 (0,60; 1,31)		
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	67 (21,54)*#			p = 0,539
	TAP _{IR}	41	11* (26,8)##	0,68		
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	15* (34,9)##	(0,27; 1,74)		p = 0,426
	TAP _{IR}	192	30* (15,6)###	1,21		
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	24* (13,3)###	(0,68; 2,16)		p = 0,517
	TAP _{IR}	302	27 (8,94)*#	1,17		
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	24 (7,72)*#	(0,66; 2,09)		p = 0,584
	TAP _{IR}	41	11* (26,8)##	2,79		
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	5* (11,6)##	(0,87; 8,89)		p = 0,083
	TAP _{IR}	192	6* (3,1)###	0,39		
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	14* (7,7)###	(0,15; 1,02)		p = 0,056
	TAP _{IR}	302	2 (0,66)*#	5,09		
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*	(0,25; 104,68)		p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##	0,19		
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##	(0,01; 4,30)		p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###	0,94		
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###	(0,23; 3,82)		p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#	3,04		
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300
	TAP _{IR}	192	4* (2,1)###			
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2)###			p = 0,933
	TAP _{IR}	302	1 (0,33)*#			
Znaczne pogorszenie	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,494
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	0 (0,0)*			p = 0,291
	TAP _{IR}	41	0 (0,0)##			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	2* (4,7)##			p = 0,300

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

wg (ang. much worse)	OXY _{IR}	311	0 (0,0) [#]	(0,13; 73,77)	(95% CI: 0,39; 6,97)	1,30	I ² (inconsistent ncy) = 0,0%
	TAP _{IR}	41	0 (0,0) ^{##}	0,33			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	1* (2,3) ^{##}	(0,01; 8,57)		p = 0,505	fixed model
	TAP _{IR}	192	3* (1,6) ^{###}	2,86		p = 0,365	
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	1* (0,6) ^{###}	(0,29; 27,72)			
	TAP _{IR}	302	1 (0,33) [#]	1,03	0,26 (95% CI: 0,07; 0,92)		Cochrane Q = 1,17 I ² (inconsistent ncy) = 14,5% ^{\$}
Bardzo duże pogorszenie wg PGIC (ang. very much worse)	OXY _{IR}	311	1 (0,32) [#]	(0,06; 16,54)		p = 0,983	
	TAP _{IR}	41	0 (0,0) ^{##}	-			
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	0 (0,0) ^{##}	-			
	TAP _{IR}	192	2* (1,0) ^{###}	0,18		p = 0,028	model ^s NNT = 65 [34; 696]
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	10* (5,5) ^{###}	(0,04; 0,83)			
	TAP _{IR}	302	12 (3,97) [#]	0,95	0,95 (95% CI: 0,47; 1,90)	p = 0,897	Cochrane Q = 0,00 I ² (inconsistent ncy) = 0,0%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	13 (4,18) [#]	(0,43; 2,11)			
	TAP _{IR}	192	4* (2,1) ^{###}	0,94		p = 0,933	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	4* (2,2) ^{###}	(0,23; 3,82)			
	TAP _{IR}	302	205 (67,9)	1,06	1,07 (95% CI: 0,78; 1,46)	p = 0,728	Cochrane Q = 0,004 I ² (inconsistent ncy) = 0,0%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	207 (66,6)	(0,76; 1,49)			
	TAP _{IR}	41	20* (48,8) ^{###}	1,10		p = 0,835	fixed model
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	20* (46,5) ^{###}	(0,47; 2,58)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	3,23		p = 0,102	
Vorsanger 2013b	OXY _{IR}	43	3* (7,0) ^{##}	(0,79; 13,17)			
	TAP _{IR}	192	64* (33,3) ^{###}	1,21		p = 0,400	fixed model
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	53* (29,3) ^{###}	(0,78; 1,87)			
	TAP _{IR}	302	127 (42,05) [#]	1,01	1,09 (95% CI: 0,73; 1,39)	p = 0,950	Cochrane Q = 2,73
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	130 (41,80) [#]	(0,73; 1,39)			
	TAP _{IR}	192	177* (92,2) [*]	2,63		NNT = 10 (6; 28)	0,003
Vorsanger 2013a	OXY _{IR}	181	148* (81,8) [*]	(1,38; 5,03)			
	TAP _{IR}	302	78 (25,83) [#]	1,06	1,17 (95% CI: 0,89; 1,54)	p = 0,761	Cochrane Q = 2,32 I ² (inconsistent ncy) = 13,9%
Biondi 2013	OXY _{IR}	311	77 (24,76) [#]	(0,74; 1,52)			
	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}				

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem a nasileniu umiarkowanym da dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

<i>improved</i>	Varsanger 2013b	TAP _{IR}	41	12* (29,3) ^{##}	0,63 (0,26; 1,57)	p = 0,324	CI: 0,85; 1,38) fixed model	I ² (inconsiste ncy) = 26,8%
		OXY _{IR}	43	17* (39,5) ^{##}				
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	91* (47,4) ^{###}	1,36 (0,90; 2,06)	p = 0,139		
		OXY _{IR}	181	72* (39,8) ^{###}				
	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	60 (19,87) [#]	0,85 (0,58; 1,26)	p = 0,424	0,81 (95% CI: 0,59; 1,10) fixed model	Cochrane Q = 1,47 I ² (inconsiste ncy) = 0,0%
		OXY _{IR}	311	70 (22,51) [#]				
Minimalna poprawa (ang. <i>minimally improved</i>)	Varsanger 2013b	TAP _{IR}	41	8* (19,5) ^{##}	0,45 (0,17; 1,22)	p = 0,118		0,181 I ² (inconsiste ncy) = 0,0%
		OXY _{IR}	43	15* (34,9) ^{##}				
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	22* (11,5) ^{###}	0,89 (0,48; 1,66)	p = 0,711		
		OXY _{IR}	181	23* (12,7) ^{###}				
	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	21 (6,95) [#]	1,22 (0,64; 2,33)	p = 0,555	1,20 (95% CI: 0,46; 3,11) random model	Cochrane Q = 6,40 I ² (inconsiste ncy) = 68,8%
		OXY _{IR}	311	18 (5,79) [#]				
Brak zmian (ang. <i>not change</i>)	Varsanger 2013b	TAP _{IR}	41	11* (26,8) ^{##}	3,58 (1,04; 12,35)	NNT = 6 (3; 71) p = 0,044		0,707
		OXY _{IR}	43	4* (9,3) ^{##}				
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	7* (3,6) ^{###}	0,49 (0,19; 1,26)	p = 0,137		
		OXY _{IR}	181	13* (7,2) ^{###}				
	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	2 (0,66) [#]	2,07 (0,19; 22,91)	p = 0,554	0,59 (95% CI: 0,18; 1,90) fixed model	Cochrane Q = =1,61 I ² (inconsiste ncy) = 0,0%
		OXY _{IR}	311	1 (0,32) [#]				
Minimalne pogorszenie (ang. <i>minimally worse</i>)	Varsanger 2013b	TAP _{IR}	41	0 (0,0) ^{##}	0,19 (0,01; 4,30)	p = 0,300		0,375 I ² (inconsiste ncy) = 0,0%
		OXY _{IR}	43	2* (4,7) ^{##}				
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	2* (1,0) ^{###}	0,47 (0,08; 2,58)	p = 0,381		
		OXY _{IR}	181	4* (2,2) ^{###}				
Znaczne pogorszenie (ang. <i>much worse</i>)	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	2* (1,0) ^{###}	0,94 (0,13; 6,76)	-	-	0,953
		OXY _{IR}	181	2* (1,1) ^{###}				
	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	2 (0,66) [#]	5,09 (0,248; 104,678)	p = 0,291	0,77 (95% CI: 0,33; 17,88) random model [§]	Cochrane Q = 3,52 I ² (inconsiste ncy) = 71,6% [§]
		OXY _{IR}	311	0 (0,0) [#]				
Bardzo duże pogorszenie (ang. <i>very much worse</i>)	Varsanger 2013b	TAP _{IR}	41	0 (0,0) ^{##}	-	-	-	0,873 [§]
		OXY _{IR}	43	0 (0,0) ^{##}				
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	2* (1,0) ^{###}	0,20	p = 0,042	-	
		OXY _{IR}	181	2* (1,0) ^{###}				

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być wliczany jedynie do zastosowania opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

2013a		OXY _{IR}	181	9* (5,0) ^{***}	(0,04; 0,94)				
Brak danych (ang. missing)	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	2* (1,0) ^{***}	0,37	-	-	-	0,239
		OXY _{IR}	181	5* (2,8) ^{***}	(0,07; 1,93)				
Ogólna satysfakcja pacjentów z leczenia (ang. overall satisfaction)	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	147* (76,5)	1,15	-	-	-	0,571
		OXY _{IR}	181	134* (74,0)	(0,72; 1,84)				
Bardzo zadowolony (ang. very satisfied)	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	113 (37,42) [#]	1,42	NNT= 13	-	-	0,040
		OXY _{IR}	311	92 (29,58) [#]	(1,02; 1,99)	(7; 261)			
Bardzo zadowolony (ang. very satisfied)	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	112* (58,3) ^{***}	1,51	NNT= 10	1,19	0,899	0,172
		OXY _{IR}	181	87* (48,1) ^{***}	(1,01; 2,28)	(5; 536)	(95% CI: 0,93; 1,53)	Cochrane Q = 2,11	I ² (inconsistency) = 52,6%
Bardzo zadowolony (ang. very satisfied)	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	146 (48,34) [#]	1,03	p = 0,851	fixed model		
		OXY _{IR}	311	148 (47,59) [#]	(0,75; 1,42)				
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (wg. 7-punktowej skali)	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	102 (33,77) [#]	0,69	NNH=12 (7; 103)	-	-	0,027
		OXY _{IR}	311	132 (42,44) [#]	(0,49; 0,96)				
Trochę zadowolony (ang. somewhat satisfied)	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	30* (15,6) ^{***}	0,72	p = 0,227	0,899	0,96	0,479
		OXY _{IR}	181	37* (20,4) ^{***}	(0,42; 1,23)	(95% CI: 0,67; 1,21)	I ² (inconsistency) = 0,0%		
Trochę zadowolony (ang. somewhat satisfied)	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	84 (27,81) [#]	0,99	p = 0,965	fixed model		
		OXY _{IR}	311	87 (27,97) [#]	(0,70; 1,41)				
Nieznacznie zadowolony (ang. slightly satisfied)	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	31 (10,26) [#]	0,997	-	-	-	0,992
		OXY _{IR}	311	32 (10,29) [#]	(0,59; 1,68)				
Nieznacznie zadowolony (ang. slightly satisfied)	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	5* (2,6) ^{***}	0,46	p = 0,161	0,84	1,55	0,492
		OXY _{IR}	181	10* (5,5) ^{***}	(0,15; 1,37)	(95% CI: 0,52; 1,37)	I ² (inconsistency) = 35,6%		
Nieznacznie zadowolony (ang. slightly satisfied)	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	28 (9,27) [#]	0,99	p = 0,982	fixed model		
		OXY _{IR}	311	29 (9,32) [#]	(0,58; 1,71)				
Ani zadowolony ani niezadowolony (ang. neither satisfied nor dissatisfied)	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	16 (5,30) [#]	3,42	NNT= 28	-	-	0,018
		OXY _{IR}	311	5 (1,61) [#]	(1,24; 9,47)	(16; 125)			
Ani zadowolony ani niezadowolony (ang. neither satisfied nor dissatisfied)	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192	14* (7,3) ^{***}	1,50	p = 0,355	0,88	2,88	0,816
		OXY _{IR}	181	9* (5,0) ^{***}	(0,63; 3,56)	(95% CI: 0,30; 1,44)	I ² (inconsistency) = 52,6%		
Ani zadowolony ani niezadowolony (ang. neither satisfied nor dissatisfied)	Biondi 2013	TAP _{IR}	302	7 (2,32) [#]	0,50	p = 0,144			
		OXY _{IR}	311	5 (1,61) [#]	(0,63; 3,56)				

Topentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	OXY _{IR}	311	14 (4,50) [#]	(0,20; 1,27)	2,57) random model	ncy) = 65,3 %
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	8 (2,65) [#]	1,18	-	0,750
	OXY _{IR}	311	7 (2,25) [#]	(0,42; 3,30)	-	-
Nieznacznie niezadowolony (ang. slightly dissatisfied)	TAP _{IR}	192	7* (3,6) ^{###}	1,10	p = 0,862	Cochrane Q = 0,78
	OXY _{IR}	181	6* (3,3) ^{###}	(0,36; 3,35)		I ² (inconsistente ncy) = 0,0%
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	7 (2,32) [#]	2,44	p = 0,200	
	OXY _{IR}	311	3 (0,96) [#]	(0,62; 9,51)		fixed model
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	2 (0,66) [#]	0,41	-	0,286
	OXY _{IR}	311	5 (1,61) [#]	(0,08; 2,12)	-	-
Trochę niezadowolony (ang. somewhat dissatisfied)	TAP _{IR}	192	4* (2,1) ^{###}	1,26	p = 0,762	Cochrane Q = 0,26
	OXY _{IR}	181	3* (1,7) ^{###}	(0,28; 5,72)		I ² (inconsistente ncy) = 0,0%
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	8 (2,65) [#]	2,09	p = 0,233	
	OXY _{IR}	311	4 (1,29) [#]	(0,62; 7,01)		fixed model
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	3 (0,99) [#]	0,77	-	0,734
	OXY _{IR}	311	4 (1,29) [#]	(0,17; 3,47)	-	-
Bardzo niezadowolony (ang. very dissatisfied)	TAP _{IR}	192	19* (9,9) ^{###}	0,66	p = 0,188	Cochrane Q = 0,12
	OXY _{IR}	181	26* (14,4) ^{###}	(0,35; 1,23)		I ² (inconsistente ncy) = 0,0%
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	10 (3,31) [#]	0,79	p = 0,572	
	OXY _{IR}	311	13 (4,18) [#]	(0,34; 1,82)		fixed model
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	27 (8,94) [#]	0,80	-	0,411
	OXY _{IR}	311	34 (10,93) [#]	(0,47; 1,36)	-	-
Brak danych (ang. missing)	TAP _{IR}	192	1* (0,5) ^{###}	0,31	p = 0,313	Cochrane Q = 0,83
	OXY _{IR}	181	3* (1,7) ^{###}	(0,03; 3,01)		I ² (inconsistente ncy) = 0,0%
Biondi 2013	TAP _{IR}	302	12 (3,97) [#]	0,95 (0,43; 2,11)	p = 0,897	
	OXY _{IR}	311	13 (4,18) [#]			fixed model
Ocena jakości	TAP _{IR}	41	0 (0,0) ^{##}	-	-	-
	OXY _{IR}	43&	0 (0,0) ^{##}	-	-	-
Dobra (ang. good)	TAP _{IR}	41	12 (29,27) ^{##}	1,37	-	0,532

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

4- punktowej skali)	Zadawalająca (ang. fair)	OXY _{IR}	43& 10 (23,26*) ^{##}	(0,51; 3,63)	-	-	-
		TAP _{IR}	41 19 (46,34*) ^{##}	0,68	-	-	0,386
		OXY _{IR}	43& 24 (55,81*) ^{##}	(0,29; 1,62)	-	-	-
	Zła (ang. poor)	TAP _{IR}	41 10 (24,39*) ^{##}	1,41 (0,495; 4,02)	-	-	0,519
		OXY _{IR}	43& 8 (18,60*) ^{##}		-	-	-
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192 63 ^{###} (32,8*)	0,83	-	-	0,395
	0	OXY _{IR}	181 67 ^{###} (37,0*)	(0,54; 1,27)	-	-	-
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192 56 ^{###} (29,2*)	1,24	-	-	0,350
	1-2	OXY _{IR}	181 45 ^{###} (24,9*)	(0,79; 1,97)	-	-	-
	Trudności z zasypaniem	TAP _{IR}	192 35 ^{###} (18,2*)	1,00	-	-	0,999
	3-5	OXY _{IR}	181 33 ^{###} (18,2*)	(0,59; 1,69)	-	-	-
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192 35 ^{###} (18,2*)	1,04	-	-	0,890
	6-7	OXY _{IR}	181 32 ^{###} (17,8)	(0,61; 1,76)	-	-	-
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192 20 ^{###} (10,4*)	1,12	-	-	0,741
	0	OXY _{IR}	181 17 ^{###} (9,4*)	(0,57; 2,22)	-	-	-
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192 48 ^{###} (25,0*)	1,34	-	-	0,238
	1-2	OXY _{IR}	181 36 ^{###} (19,9*)	(0,82; 2,19)	-	-	-
	Budzenie się po kilka razy w nocy	TAP _{IR}	192 42 ^{###} (21,9*)	0,85	-	-	0,496
	3-5	OXY _{IR}	181 45 ^{###} (24,9*)	(0,52; 1,37)	-	-	-
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192 79 ^{###} (41,1*)	0,90 (0,598; 1,36)	-	-	0,625
	6-7	OXY _{IR}	181 79 ^{###} (43,6*)		-	-	-
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192 50 ^{###} (26,0*)	1,03	-	-	0,890
	0	OXY _{IR}	181 46 ^{###} (25,4*)	(0,65; 1,64)	-	-	-
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192 47 ^{###} (24,5*)	1,14	-	-	0,587
	1-2	OXY _{IR}	181 40 ^{###} (22,10*)	(0,71; 1,85)	-	-	-
	Trudności w utrzymaniu ciągłości snu	TAP _{IR}	192 45 ^{###} (23,4*)	1,32	-	-	0,272
	3-5	OXY _{IR}	181 34 ^{###} (18,8*)	(0,80; 2,18)	-	-	-
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}	192 47 ^{###} (24,5*)	0,71	-	-	0,132
	6-7	OXY _{IR}	181 57 ^{###} (31,5*)	(0,45; 1,11)	-	-	-

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być wdrożony jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

0	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	50 ^{###} (26,0)	2,01	NNH= 9	-	-	0,009
		OXY _{IR}	181	27 ^{###} (14,9)	(1,19; 3,38)	(6; 33)			
1-2	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	59 ^{###} (30,7)	1,10	-	-	-	0,673
		OXY _{IR}	181	52 ^{###} (28,7)	(0,71; 1,72)	-			
3-5	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	46 ^{###} (24,0)	0,83	-	-	-	0,419
		OXY _{IR}	181	50 ^{###} (27,6)	(0,52; 1,31)	-			
6-7	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	34 ^{###} (17,7)	0,596 (0,36; 0,98)	NNT = 12	-	-	0,041
		OXY _{IR}	181	48 ^{###} (26,5)	(0,596; 0,98)	(242; 6)			
0	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	53 ^{###} (27,6*)	0,97	-	-	-	0,902
		OXY _{IR}	181	51 ^{###} (28,2*)	(0,62; 1,53)	-			
1-2	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	51 ^{###} (26,6*)	1,06	-	-	-	0,801
		OXY _{IR}	181	46 ^{###} (25,4*)	(0,67; 1,69)	-			
3-5	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	47 ^{###} (24,5*)	1,01	-	-	-	0,970
		OXY _{IR}	181	44 ^{###} (24,3*)	(0,63; 1,62)	-			
6-7	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	38 ^{###} (19,8*)	0,99	-	-	-	0,981
		OXY _{IR}	181	36 ^{###} (19,9*)	(0,597; 1,65)	-			
0	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	16 ^{###} (8,3*)	0,595 (0,31; 1,16)	-	-	-	0,127
		OXY _{IR}	181	24 ^{###} (13,3*)	(0,595; 1,16)	-			
1-2	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	41 ^{###} (21,4*)	1,31	-	-	-	0,302
		OXY _{IR}	181	31 ^{###} (17,1*)	(0,78; 2,22)	-			
3-5	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	63 ^{###} (32,8*)	1,25	-	-	-	0,332
		OXY _{IR}	181	51 ^{###} (28,2*)	(0,80; 1,94)	-			
6-7	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	69 ^{###} (35,9*)	0,87	-	-	-	0,512
		OXY _{IR}	181	71 ^{###} (39,2*)	(0,57; 1,32)	-			
0	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	36 ^{###} (18,8*)	0,998 (0,59; 1,68)	-	-	-	0,993
		OXY _{IR}	181	34 ^{###} (18,8*)	(0,998; 1,68)	-			
1-2	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	35 ^{###} (18,2*)	0,69	-	-	-	0,152
		OXY _{IR}	181	44 ^{###} (24,3*)	(0,42; 1,14)	-			
3-5	Vorsanger 2013a	TAP _{IR}	192	59 ^{###} (30,7*)	1,34	-	-	-	0,207
		OXY _{IR}	181	45 ^{###} (24,9*)	(0,85; 2,12)	-			

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

6-7	Varsanger 2013a	TAP _{IR}		1,04 (0,67; 1,62)	-	-	0,851
			OXY _{IR}				
		192	59 ^{###} (30,7*)				
		181	54 ^{###} (29,8*)				

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

** Dotyczy bólu LBP w badaniu Biondi 2013; wyniki dla bólu nogi "index pain" zostały przedstawione osobno;

^ Korzystano z danych dla LSM (ang. *least-squares mean*) - średniej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów;

^^W badaniu Varsanger 2013b 10-dniowe SPID, TOTPAR i SPRID (zebrane w ciągu 214h, gdyż pacjenci 10 dnia o 8 wieczorem zakończyli badanie);

^^^ Różnica względem grupy kontrolnej obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (LSM - *least squares mean*). Należy zaznaczyć, że w badaniu obliczono różnicę LSM odwrotnie, niż autorzy raportu oraz autorzy pozostałych badań jako OXY IR minus TAP IR. Autorzy niniejszego raportu zmienili znaki otrzymanych wyników, celem zachowania spójności w interpretacji wyników;

Dane zaczerpnięte z rejestru ClinicalTrials.gov (NCT00986180);

Dane zaczerpnięte z rejestru ClinicalTrials.gov (NCT00771758);

Dane zaczerpnięte z rejestru ClinicalTrials.gov (NCT00814580);

& U 1 pacjenta w grupie oksykodonu IR brak danych odnośnie oceny jakości snu;

÷ obliczone metodą najmniejszych kwadratów (LSM) i błąd standardowy (SE)

b. d. - brak danych;

NA - *not applicable*;

LSM - średnie obliczane metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD (ang. *least squares mean difference*);

„index leg pain” - ocena nasilenia bólu nogi

S - metaanaliza uwzględniła wyniki z dwóch badań Varsanger 2013a oraz Biondi 2013

W ocenie nasilenia bólu w skali NRS (SPID, SPRID i TOTPAR) dla 48, 72, 120, 168 i 240 h przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{IR} w „elastycznym schemacie dawkowania” nie wykazała znamiennej różnicy statystycznej pomiędzy ocenianymi ramionami w populacji dorosłych z ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Mediana czasu do wystąpienia 30% i 50% odpowiedzi na leczenie była krótsza w badaniu Biondi 2013 wynosiła odpowiednio 43 h i 92 h w grupie TAP_{IR} oraz 44 h i 107 h w grupie OXY_{IR}, natomiast na podstawie badania Varsanger 2013a - mediana czasu do wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP_{IR} wynosiła 74 h i 125h odpowiednio a w grupie OXY_{IR} 66 h i nie została osiągnięta (dla 50% odpowiedzi). **Oznacza to, że stosowanie tapentadolu IR przyczynia się uzyskania szybszej poprawy stanu zdrowia pacjenta w porównaniu do chorych stosujących oksykodon IR.** W ocenie bólu wg BPI-SF i SF_MPG-2 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami, podobnie jak w przypadku ogólnej oceny korzyści z leczenia (PGIC i CGIC) w okresie 7 - 10 dni, oceny satysfakcji pacjenta z leczenia w okresie 2 - 10 dni oraz 30% i 50% odpowiedzi na leczenie w okresie 3, 5, 7 i 10 dni.

W ocenie bardzo dużej, znacznej lub minimalnej poprawy w PGIC (OR=2,03 (95% CI: 1,11; 3,72)) i bardzo dużej pogorszenia wg PGIC (OR=0,26 (95% CI: 0,07; 0,92)) uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść TAP_{IR}. Podobne wyniki uzyskano wg CGIC dla bardzo dużej, znacznej lub minimalnej poprawy (OR=2,63 (95% CI: 1,38; 5,03)) na korzyść TAP_{IR}. Pacjenci oceniając leczenie w 7-punktowej skali wskazali bardzo duże zadowolenie z leczenia TAP_{IR} (OR= 1,42 (95% CI: 1,02; 1,99)). Korzystne wyniki dla TAP_{IR} otrzymano też dla oceny jakości snu, gdzie pacjenci ocenili ból zakłócający sen na 0 (OR=2,01 (95% CI: 1,19; 3,38)) oraz na 6-7 punktów (OR=0,60 (95% CI: 0,36; 0,98)).

W ocenie innych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi ramionami.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Podsumowując, można stwierdzić, że tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu jest istotnie statystycznie lepszy od oksykodonu IR w ocenianej przez pacjentów poprawie będącej wynikiem leczenia (poprawa bardzo duża, znaczna lub minimalna) oraz ocenie zadowolenia z terapii (bardzo duże zadowolenie, ani zadowolenie-ani niezadowolenie) oraz wykazuje porównywalną skuteczność do oksykodonu IR w „elastycznym” schemacie podawania dawek w populacji pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego w pozostałych analizowanych punktach końcowych.

8.1.4. Bezpieczeństwo

Poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{IR} w „elastycznym” schemacie podawania dawek w czasie obserwacji 7 – 10 dni.

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa leczenia w „elastycznym” schemacie dawkowania TAP IR vs OXY IR; – porównanie bezpośrednie –okres obserwacji 7 – 10 dni

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI) p- value	Wynik metaanalizy; OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	Wartość p
Przerwanie badania ogółem	Bianchi 2013	TAP _{IR}		321	44 (13,7)	0,76 (0,5; 1,168)	p= 0,210	0,66 (95% CI: 0,48; 0,90) fixed model NNT = 17 [10; 68]	Cochrane Q= 0,897 I ² (inconsistency)=0,00 %	0,009
		OXY _{IR}		324	56 (17,3)					
	Varsanger 2013b	TAP _{IR}	10 dni	44	8 (18,2)**	0,57 (0,21; 1,59)	P= 0,284			
		OXY _{IR}		43	12 (27,9)**					
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}		192	29 (15,1)	0,56 (0,33; 0,94)	p= 0,027 NNT= 12 (90; 6)			
		OXY _{IR}	7 dni	186	45 (24,2)					
Przerwanie badania z powodu AEs	Bianchi 2013	TAP _{IR}		321	21 (6,5)	0,92 (0,50; 1,70)	p= 0,779	0,61 (95% CI: 0,38; 0,98) fixed model NNT = 33 [17; 604]	Cochrane Q= 4,45 I ² (inconsistency)= 55%	0,041
		OXY _{IR}		324	23 (7,1)					
	Varsanger 2013b	TAP _{IR}	10 dni	44	2 (4,5) **	0,21 (0,04; 1,05)	p= 0,057			
		OXY _{IR}		43	8 (18,6)**					
	Varsanger 2013a	TAP _{IR}		192	6 (3,1)	0,37 (0,14; 0,97)	p = 0,043 NNT = 21 (316; 11)			
		OXY _{IR}	7 dni	186	15 (8,1)					
Przerwanie badania z powodu braku skuteczności leczenia	Bianchi 2013	TAP _{IR}		321	4 (1,2)	1,35 (0,30; 6,08)	p = 0,696	0,69 (95% CI: 0,39; 1,23) fixed model NNT = 33 [17; 604]	Cochrane Q= 1,463 I ² (inconsistency)=0,0%	0,212
		OXY _{IR}	10 dni	324	3 (0,9)					
	TAP _{IR}		44	0 (0,0)**	0,19 (0,01; 0,285)	p = 0,285				

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI) p-value	Wynik metaanalizy; OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	Wartość p
	2013b	OXYIR		43	2 (4,7) **	4,00				
	<i>Vorsanger</i>	TAPIR	7 dni	192	18 (9,4)	0,67 (0,35; 1,27)	p = 0,215			
	2013a	OXYIR		186	25 (13,4)	1,27				
Ogółem		TAPIR		321	21 (6,5)	0,80 (0,44; 1,46)	-	-	-	0,470
		OXYIR		324	26 (8,0)					
Zaburzeń żołądkowo-jelitowych		TAPIR		321	11 (3,43)	0,79 (0,35; 1,76)	-	-	-	0,557
		OXYIR		324	14 (4,32)					
Nudności		TAPIR		321	6 (1,87)	0,67 (0,24; 1,90)	-	-	-	0,447
		OXYIR		324	9 (2,78)					
Przerwanie badania z powodu TEAEs^b		TAPIR		321	5 (1,56)	0,84 (0,25; 2,78)	-	-	-	0,773
	<i>Biondi</i>	OXYIR	10 dni	324	6 (1,85)					
Zaburzeń układu nerwowego		TAPIR		321	6 (1,87)	0,67 (0,24; 1,90)	-	-	-	0,447
		OXYIR		324	9 (2,78)					
Zawrotów głowy		TAPIR		321	3 (0,93)	1,01 (0,20; 5,04)	-	-	-	0,991
		OXYIR		324	3 (0,93)					
Zaburzeń skóry i tkanki		TAPIR		321	1 (0,31)	0,33 (0,04; 3,23)	-	-	-	0,344

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI) p-value	Wynik metaanalizy; OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	Wartość p
podskórnej										
Ciężkie TEAEs	Biondi 2013	OXYIR		324	3 (0,93)					
		TAPIR		321	2 (0,6) ^A	0,67 (0,11; 4,04)	p = 0,663			
	Vorsanger 2013b	OXYIR		324	3 (0,9) ^A					
		TAPIR	10 dni	44	1 (2,27**) ^A	0,98 (0,059; 16,131)	p = 0,987	0,46 (95% CI: 0,13; 1,643) fixed model	Cochrane Q= 1,08 I ² (inconsistency)= 0,0%	0,232
	Vorsanger 2013a	OXYIR		43	1 (2,33**) ^A					
		TAPIR	7 dni	192	0 (0,0) ^A	0,14 (0,01; 2,65)	p = 0,189			
TEAEs	Biondi 2013	OXYIR		186	3 (1,61*) ^A					
		TAPIR		321	168 ^A	0,79 (0,58; 1,08)	p = 0,147			
	Vorsanger 2013b	OXYIR	10 dni	324	188 ^A					
		TAPIR	10 dni	44	28 (63,6)	0,40 (0,15; 1,07)	p = 0,068	0,85 (95% CI: 0,53; 1,37) random model	Cochrane Q= 5,77 I ² (inconsistency)= 65,3%	0,500
	Vorsanger 2013a	OXYIR		43	35 (81,4)					
		TAPIR	7 dni	192	120 (62,5)	1,26 (0,83; 1,90)	p = 0,275			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe [#]	Biondi 2013	OXYIR		186	106 (57,0)					
		TAPIR		321	94 (29,3)	0,54 (0,39; 0,75)	p = <0,001 NNT = 8 (5; 16)			
	Vorsanger 2013b	OXYIR	10 dni	324	140 (43,2)					
		TAPIR	10 dni	44	19 (43,2)	0,60 (0,26; 1,40)	p = 0,240	0,73 (95% CI: 0,43; 1,26) random model	Cochrane Q= 7,636 I ² (inconsistency)= 73,8%	0,260
	Vorsanger 2013a	OXYIR		43	24 (55,8)					
		TAPIR	7 dni	192	76 (39,6)	1,14 (0,75; 1,72)	p = 0,545			
Wymioty	Biondi 2013	OXYIR	186	68 (36,6)						
	TAPIR	10 dni	321	51 (15,9)	0,58 (0,39; 0,84)	p = 0,006	0,84 (95% CI: 0,34; 1,37)	Cochrane	0,696	

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI) p-value	Wynik metaanalizy; OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	Wartość p
Nudności	2013	OXYIR		324	80 (24,7)	0,85)	NNT = 12 (38; 7)	2,05) random model	Q= 13,337 I ² (inconsistency)= 85,0%	
	<i>Vorsonger</i> 2013b	TAPIR OXYIR		44 43	12 (27,3) 19 (44,2)	0,47 (0,19; 1,16)	p = 0,102			
	<i>Vorsonger</i> 2013a	TAPIR OXYIR	7 dni	192 186	36 (18,8) 19 (10,2)	2,03 (1,12; 3,69)	12 (7; 67) p = 0,020			
	<i>Biondi</i> 2013	TAPIR OXYIR		321 324	51 (15,9) 67 (20,7)	0,73 (0,49; 1,08)	p = 0,116		Cochrane Q = 1,610 I ² (inconsistency) = 0,0%	0,171
	<i>Vorsonger</i> 2013b	TAPIR OXYIR	10 dni	44 43	15 (34,1) 19 (44,2)	0,65 (0,28; 1,55)	p = 0,336	0,81 (95% CI: 0,60; 1,10) fixed model		
	<i>Vorsonger</i> 2013a	TAPIR OXYIR	7 dni	192 186	33 (17,2) 30 (16,1)	1,08 (0,63; 1,86)	p = 0,783			
	<i>Biondi</i> 2013	TAPIR OXYIR		321 324	7 (2,2) 23 (7,1)	0,29 (0,12; 0,69)	p = 0,005 NNT = 21 (59; 13)	0,43 (95% CI: 0,26; 0,71) fixed model NNT = 20 [13; 44]	Cochrane Q= 1,610 I ² (inconsistency)= 0,0%	<0,001
	<i>Vorsonger</i> 2013b	TAPIR OXYIR	10 dni	44 43	1 (2,3) 3 (7,0)	0,31 (0,03; 3,12)	p = 0,319			
	<i>Vorsonger</i> 2013a	TAPIR OXYIR	7 dni	192 186	17 (8,9) 27 (14,5)	0,57 (0,30; 1,09)	p = 0,089			
	Zaburzenia układu nerwowego	<i>Biondi</i> 2013	TAPIR OXYIR		321 324	70 (21,8) 78 (24,1)	0,88 (0,61; 1,27)	p = 0,494		Cochrane Q = 0,535 I ² (inconsistency) = 0,0%
<i>Vorsonger</i> 2013b		TAPIR OXYIR	10 dni	44 43	14 (31,8) 12 (27,9)	1,21 (0,48; 3,03)	p = 0,690	0,95 (95% CI: 0,71; 1,27) fixed model		
<i>Vorsonger</i> 2013a		TAPIR OXYIR	7 dni	192 186	31 (16,1) 29 (15,6)	1,04 (0,60; 1,81)	p = 0,883			
<i>Biondi</i> 2013		TAPIR OXYIR		321 324	38 (11,8) 34 (10,5)	1,15 (0,70; 1,87)	p = 0,588	1,15 (95% CI: 0,73; 1,79) fixed model	Cochrane Q = 0,000 I ² (inconsistency) = 0,0%	0,555
Zawroty głowy	<i>Vorsonger</i> 2013b	TAPIR OXYIR	10 dni	44 43	8 (18,2) 7 (16,3)	1,14 (0,38; 3,48)	p = 0,814			
	<i>Biondi</i> 2013	TAPIR OXYIR	10 dni	321 324	26 (8,1) 26 (8,1)	1,21 (0,67; 2,11)	p = 0,527	1,13 (95% CI: 0,66; 1,71) fixed model	Cochrane Q = 0,000 I ² (inconsistency) = 0,0%	0,667

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI) p-value	Wynik metaanalizy; OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	Wartość p
Ból głowy	2013	OXYIR		324	22 (6,8)	2,18		1,94	= 0,365	
	<i>Vorsanger</i> 2013b	TAPIR		44	4 (9,1)	0,76 (0,19; 3,04)	p = 0,698	fixed model	I ² (inconsistency) = 0,0%	
		OXYIR		43	5 (11,6)					
	<i>Biondi</i> 2013	TAPIR		321	14 (4,4)	0,69 (0,34; 1,40)	p = 0,306		Cochrane Q = 2,106	
		OXYIR	10 dni	324	20 (6,2)				I ² (inconsistency) = 0,0%	
	<i>Vorsanger</i> 2013b	TAPIR		44	4 (9,1)	2,05 (0,36; 11,83)	p = 0,422	0,99 (95% CI: 0,61; 1,59)	fixed model	
		OXYIR		43	2 (4,7)					
	<i>Vorsanger</i> 2013a	TAPIR		192	18 (9,4)	1,27 (0,61; 2,64)	p = 0,519		Cochrane Q = 2,237	
		OXYIR	7 dni	186	14 (7,5)				I ² (inconsistency) = 5,0%	
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Biondi</i> 2013	TAPIR		321	31 (9,7)	0,98 (0,58; 1,64)	p = 0,925		
OXYIR			10 dni	324	32 (9,9)					
<i>Vorsanger</i> 2013b		TAPIR		44	1 (2,3)	0,23 (0,02; 2,12)	p = 0,193	0,78 (95% CI: 0,53; 1,14)	fixed model	
		OXYIR		43	4 (9,3)					
<i>Vorsanger</i> 2013a		TAPIR		192	23 (12,0)	0,66 (0,37; 1,17)	p = 0,152		Cochrane Q = 2,237	
		OXYIR	7 dni	186	32 (17,2)				I ² = 10,6%	
<i>Biondi</i> 2013		TAPIR		321	27 (8,4)	1,05 (0,60; 1,85)	p = 0,858			
		OXYIR		324	26 (8,0)					
<i>Vorsanger</i> 2013b		TAPIR		44	0 (0,0)	0,13 (0,01; 2,59)	p = 0,182	0,87 (95% CI: 0,56; 1,37)	fixed model	
		OXYIR	10 dni	43	3 (7,0)					
<i>Vorsanger</i> 2013a	TAPIR		192	12 (6,3)	0,76 (0,35; 1,67)	p = 0,495		Cochrane Q = 2,091		
	OXYIR	7 dni	186	15 (8,1)				I ² (inconsistency) = 4,4%		
Anoreksja (Zaburzenia metabolizmu i odżywiania) ^{^^}	<i>Vorsanger</i> 2013b	TAPIR		44	1 (2,3)	0,31 (0,03; 3,11)	-	-	-	
		OXYIR	10 dni	43	3 (7,0)					0,319

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

^ Pacjenci z co najmniej jednym TEAE;

** Dane z rejestru *ClinicalTrials.gov* (NCT00771758); A - Autorzy badania podsumowują, iż, te ciężkie zdarzenia niepożądane nie są związane z zastosowanym leczeniem;

^^Może obejmować także inne zdarzenia niepożądane występujące u mniej niż 5% pacjentów;

A - Autorzy badania podsumowują, iż te ciężkie zdarzenia niepożądane nie są związane z zastosowanym leczeniem; B – TEAEs występujących u >2 pacjentów co najmniej w jednej z grup

- autorzy publikacji *Vorsanger 2013b, Vorsanger 2013a* podali informację, że „Zaburzenia żołądkowo-jelitowe” obejmowały również zdarzenia niepożądane nie wymienione w tekście, występujące u mniej niż 5% pacjentów

W ocenie bezpieczeństwa wykazano istotnie lepszy i korzystniejszy profil dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do OXYIR podawanych w „elastycznym” schemacie dawkowania w ocenie przerwania badania ogółem (OR=0,66 (95% CI: 0,48; 0,90)), **NNT = 17 (95% CI: 10; 68)**, przerwania badania wskutek wystąpienia AEs (OR= 0,61 (95% CI: 0,38; 0,98), **NNT = 33 (5% CI: 17; 604)** oraz zaparć (OR=0,43 (95% CI: 0,26; 0,71)), **NNT = 20 (95% CI: 13; 44)**. W ocenie pozostałych punktów końcowych nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla porównywanych terapii. **Zatem podsumowując można twierdzić o lepszym ogólnym profilu bezpieczeństwa tapentadolu IR podawanego w schemacie „elastycznych” dawek w porównaniu do oksykodonu IR w 7 – 10 dniowym okresie obserwacji w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego.**

8.2. Schemat stałych dawek

Celem niniejszego podrozdziału jest zaprezentowanie danych dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu oraz oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu, które zostały użyte w analizie pośredniej dla tapentadol IR oraz morfiny IR, jak i z uwagi na zawężoną populację w badaniach odnalezionych po stronie komparatorów, dotyczącą ostrego bólu pooperacyjnego, przedstawienie analizy na podstawie licznych odnalezionych badań RCT dla porównania TAPIR vs OXYIR, co pozwoli na ukazanie efektywności klinicznej tapentadolu IR w całej docelowej populacji ostrego bólu.

8.2.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań do przeglądu zidentyfikowano dwa badania kliniczne III fazy: *Daniels 2009a* [39, 40] i *Daniels 2009b* [42, 43] oraz jedno badanie II fazy: *Stegmann 2008* [38] bezpośrednio porównujące leczenie tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) u osób dorosłych, które doświadczyły ostrego bólu (pooperacyjnego) o nasileniu umiarkowanym do dużego po przebytej bunionektomii. Operacja ta miała na celu usunięcie nadmiaru tkanki kostnej z okolicy bocznej stawu śródstopowo – palcowego pierwszego. Obie interwencje podawane były w stałych dawkach.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacja Stegmann z 2008 roku [38]). Wyniki badania *Daniels 2009a* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu w roku 2009 (*Daniels, Casson 2009*) [39], a dodatkowe dane odnaleziono w źródle niepublikowanym: rejestrze *ClinicalTrials.gov* [40]. Podobnie dane z badania *Daniels 2009b* zamieszczono w publikacji z 2009 roku (*Daniels, Upmalis 2009*) [42] oraz dodatkowe informacje umieszczono w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [43]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacjach, a dane ze źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacjach.

Badania włączone do niniejszego przeglądu zostały również włączone do przeglądu systematycznego *Xiao 2017* opisanego w rozdziale 4 i częściowo 11.

Wszystkie badania są wielośrodkowymi badaniami randomizowanymi z podwójnym zaślepieniem typu *double-blind*. W eksperymentach *Daniels 2009a*, *Daniels 2009b* oraz *Stegmann 2008* okres właściwego leczenia wynosił 72 godziny, od dnia po przeprowadzonej operacji. Pacjenci byli leczeni w warunkach szpitalnych. W przypadku badania *Daniels 2009a* okres monitorowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) przedłużono do 30 dni od podania ostatniej dawki leku. W badaniu *Daniels 2009b* pacjenci mieli możliwość przedłużenia leczenia o 9 dni w fazie *open-label*.

Autorzy badań wskazują na możliwe potencjalne ograniczenia badań wynikające w przypadku *Daniels 2009a* i *Daniels 2009b* z dokładnej opieki pielęgniarskiej, która może nie stanowić odzwierciedlenia warunków rzeczywistej praktyki klinicznej, skutkując wyższym odsetkiem TEAEs (od otrzymanego). Jak zauważyli autorzy badania *Stegmann 2008* potencjalnym utrudnieniem jest stosowanie przez pacjentów leków ratunkowych oraz niska istotność statystyczna w różnicach pomiędzy grupami zestawianymi w celu oceny tolerancji.

Prace badawcze miały na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji tapentadolu IR w dawkach 50 mg (TAP_{IR_50}) i 75 mg (TAP_{IR_75}) (*Daniels 2009a*); 50 mg (TAP_{IR_50}) i 100 mg (TAP_{IR_100}) (*Stegmann 2008*) w porównaniu z oksykodonom IR w dawce 10 mg (OXY_{IR_10}) oraz tapentadolu IR w trzech dawkach (50 mg, 75mg i 100 mg) w porównaniu z oksykodonom w dawce 15 mg (OXY_{IR_15}) (*Daniels 2009b*). Dodatkowo, we wszystkich próbach jednym z ramion terapeutycznych było placebo, które nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy.

Istotnym jest, aby wnioskowanie o wyższej skuteczności jednej interwencji nad drugą opierało się na wynikach badaniach porównujących ekwianalgetyczne dawki opioidów. O ile w przypadku porównania TAP vs MOR

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

podawane doustnie istnieje zwalidowany przelicznik, w oparciu o mediany modalnych dziennych dawek wynoszący TAP : MOR 2,5:1 (badanie Kress 2014 [20]), to przelicznik dawek OXY : MOR z którego można obliczyć przelicznik TAP : OXY nie został doświadczalnie wyznaczony [23]). Konsekwencją tego jest istnienie w literaturze kilku przeliczników OXY vs MOR. Przykładowymi zidentyfikowanymi przelicznikami dla morfiny i oksykodonu są 1:1,5 (Dzierżanowski 2017 [24]), 1:1,8 (Woroń 2011 [22]) oraz 1:1,75 (PTOK 2013 [21]). Jedynie dostępne informacje o ekwiwalentności opioidów (tapentadolu i oksykodonu) względem morfiny przedstawiono w wytycznych *Oregon Pain Guidance 2016* [19], gdzie według przedstawionych danych tapentadol 75 mg stanowi równoważną analgetycznie dawkę dla oksykodonu 20 mg. Jednakże w zidentyfikowanym zestawie badań włączonych do niniejszego porównania brak jest badań klinicznych w tym schemacie dawkowania.

Biorąc pod uwagę powyższe, autorzy analizy przedstawili wyniki dla wszystkich możliwych opcji porównawczych dostępnych we włączonych badaniach.

Szczegółowe charakterystyki włączonych badań wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wyłączenia z poszczególnych badań oraz charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w załączniku 15.7.4 i 15.7.5.

8.2.2. Ocena heterogeniczności

8.2.2.1. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT wg *Cochrane Collaboration*, wszystkie włączone do analizy badania charakteryzuje wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego).

Badania *Daniels 2009a* i *Stegmann 2008* były zaprojektowane w ten sam sposób, więc są identyczne z metodologicznego punktu widzenia. Oba stanowią wielośrodkowe próby kliniczne z randomizacją oraz maskowaniem. W badaniach zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*). Oznacza to utrzymanie rodzaju stosowanej 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.

Nie przedstawiono w badaniach *Stegmann 2008* i *Daniels 2009a* metody randomizacji, jak i nie uwzględniono informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniach mogą być obarczone niewielkim ryzykiem błędu systematycznego. Pacjentów przydzielono na drodze randomizacji do poszczególnych grup leczonych: tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu, oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu lub do grupy placebo (grupa niestanowiąca przedmiotu niniejszej analizy). W badaniu *Stegmann 2008* pacjentów poddano randomizacji do 4 grup interwencyjnych: TAP_{IR_50} (67 pacjentów) vs TAP_{IR_100} (68 pacjentów) vs OXY_{IR_10} (67 pacjentów) vs PLC (67 pacjentów) w stosunku 1:1:1:1. W badaniu *Stegmann 2008* podczas drugiego dnia badania (pierwszy dzień leczenia) pacjenci mogli przyjąć max. 7 dawek leku, podczas trzeciego (drugi dzień leczenia) i czwartego dnia badania (trzeci dzień leczenia) – max. 6 dawek. Ostatnia dawka ocenianych leków była przyjmowana piątego dnia badania o godzinie 6.00 rano. W badaniu *Daniels 2009a* pacjentów poddano randomizacji w stosunku 4:4:4:1 do czterech grup interwencyjnych: TAP_{IR_50} (275 pacjentów) vs TAP_{IR_75} (278 pacjentów) vs OXY_{IR_10} (279 pacjentów) vs PLC (69 pacjentów). Leki podawane były co 4-6 godzin przez okres 3 dni (72 godziny), po przeprowadzonej operacji bunionektomii.

Badanie *Daniels 2009b* również stanowi wielośrodkową próbę kliniczną z randomizacją oraz maskowaniem typu *double-blind*. W badaniu *Daniels 2009b* pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1:1:1 do pięciu grup interwencyjnych: TAP_{IR_50} (119 pacjentów) vs TAP_{IR_75} (120 pacjentów) vs TAP_{IR_100} (118 pacjentów) vs OXY_{IR_15} (125 pacjentów) vs PLC (121 pacjentów). Nie zamieszczono jednak informacji o zastosowanej metodzie

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

randomizacji. Lek podawano co 4-6 godzin przez okres 3 dni (72 godziny), po przeprowadzonej operacji bunionektomii. Badanie *Daniels 2009b* odbiega klinicznie od pozostałych, gdyż dawka oksykodonu stosowanego w badaniu wynosiła 15 mg, a nie 10 mg.

Analizowane badania różnią się między sobą pod względem liczby włączonych pacjentów, w badaniu *Daniels 2009a* w przybliżeniu 275 pacjentów należy do każdej z grup, podczas gdy w badaniu *Stegmann 2008* na grupę przypada około 67 pacjentów, a w badaniu *Daniels 2009b* około 120. Jednakże rozbieżność ta nie stanowi przeciwwskazania do wykonania metaanaliz, a połączenie wyników w metaanalizie pozwala zwiększyć moc wykrycia różnicy.

Wyniki wszystkich badań klinicznych dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji oraz pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku (*safety*). Istotnym jest również fakt, iż we wszystkich badaniach podano szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji – przerwanie leczenia z powodu AEs (*Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b*) i z powodu braku skuteczności leczenia (*Daniels 2009a, Daniels 2009b*). Dostępne są również dane o dostępności do terapii ratunkowej, której zastosowanie nie wiązało się z wyłączeniem pacjentów z leczenia w przypadku badań *Stegmann 2008* i *Daniels 2009a*. W eksperymencie *Daniels 2009b* pacjenci, którzy wymagali zastosowania terapii ratunkowej byli wykluczani z badania.

Podsumowując, nie zidentyfikowano znaczących różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano znaczącej heterogeniczności metodologicznej.

8.2.2.2. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 opublikowane, podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu – *Stegmann 2008, Daniels 2009a* oraz *Daniels 2009b* w których populacja obejmowała pacjentów dorosłych z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu od umiarkowanego do dużego (NRS \geq 4 pkt.), którzy przeszli bunionektomię. Populację zatem stanowiły osoby dorosłe z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego i wymagającym leczenia opioidowego.

Kryteria włączenia do badań były bardzo precyzyjne oraz w większości zbieżne zarówno w zakresie cech demograficznych, jak i klinicznych. Randomizacją w badaniu *Stegmann 2008, Daniels 2009a* i *Daniels 2009b* objęto łącznie odpowiednio: 269, 901 i 603 pacjentów spełniających kryteria. Do wszystkich badań włączono pacjentów powyżej 18 roku życia, średni wiek pacjentów w badaniach *Stegmann 2008, Daniels 2009a* i *Daniels 2009b* był zbliżony i wynosił od prawie 37 lat do ponad 46 lat.

Przeważającą część pacjentów stanowiły kobiety (powyżej 80%) oraz osoby rasy białej stanowiące około 50% wszystkich osób włączonych do badania. Wyjściowy stopień nasilenia bólu był umiarkowany u 21 – 30%, a duży u 70 – 79% uczestników badań *Daniels 2009a, Daniels 2009b*, natomiast w próbie *Stegmann 2008* umiarkowane nasilenie bólu odnotowano wyjściowo u 75 – 81%, a duże u 19 – 25% pacjentów.

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, u których ocena natężenia bólu w okresie pooperacyjnym w przypadku trzech badań (*Stegmann 2008, Daniels 2009a* i *Daniels 2009b*) wynosiła co najmniej 4 punkty w 11- punktowej skali numerycznej NRS. Ponadto w badaniu *Daniels 2009a* uczestniczyli pacjenci ze stanem fizycznym ocenianym w skali ASA wynoszącym odpowiednio 2 lub mniej.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem, ani nie odbiegały całkowitym okresem leczenia. Oceniane interwencje w badaniach *Stegmann 2008, Daniels 2009a* i *Daniels 2009b* stosowano przez okres 3 dni.

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

W badaniu *Stegmann 2008* pacjentów poddano randomizacji do grupy tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg (TAP_{IR_50}), tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 100 mg (TAP_{IR_100}) względem oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg (OXY_{IR_10}) oraz placebo. Podobnie w próbie klinicznej *Daniels 2009a*, pacjentów losowo przydzielono do grupy tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg (TAP_{IR_50}), tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 75 mg (TAP_{IR_75}) względem oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg (OXY_{IR_10}) oraz placebo. Natomiast w badaniu *Daniels 2009b* pacjentów poddano randomizacji do grupy tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg (TAP_{IR_50}), 75 mg (TAP_{IR_75}) oraz 100 mg (TAP_{IR_100}) względem oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 15 mg (OXY_{IR_15}) oraz placebo.

Autorzy badania *Stegmann 2008* zwrócili uwagę, że pewnym ograniczeniem badania może być możliwość zastosowania leków ratunkowych. W przypadku *Daniels 2009a*, pacjenci mogli stosować jedynie leki ratunkowe w postaci paracetamolu w ściśle określonych dawkach, w przeciwnym razie byli wykluczani z badania. W eksperymencie *Stegmann 2008* natomiast umożliwiono pacjentom dostęp do pierwszej, drugiej i trzeciej linii leków ratunkowych w ściśle określonych dawkach, które stanowiły odpowiednio paracetamol, ibuprofen lub ketorolak, hydrokodon z dodatkiem paracetamolu. W badaniu *Daniels 2009b* definitywnie zabraniano stosowania leków ratunkowych w okresie leczenia przewidzianego w badaniu, w przeciwnym razie pacjentów wykluczano z badania.

Na podstawie przeprowadzonej oceny heterogeniczności klinicznej włączonych badań odnotowano znaczące rozbieżności w dawkach oksykodonu IR w badaniu *Daniels 2009b*, gdzie podawano OXY_{IR} w dawce 15 mg. Podczas gdy w pozostałych badaniach stosowano dawki 10 mg OXY_{IR}. Zatem badanie *Daniels 2009b* nie zostanie uwzględnione w metaanalizach statystycznych, lecz zostanie analizowane oddzielnie. Statystyczna agregacja danych zostanie przeprowadzona jedynie w zakresie zbieżnych punktów końcowych ocenianych w tych samych/odobnych okresach obserwacji dla wszystkich możliwych porównań tj. TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} i TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}.

8.2.3. Skuteczność kliniczna

We włączonych pracach skuteczność kliniczną oceniano z zachowaniem populacji ITT definiowanej jako populacja pacjentów zrandomizowanych do leczenia, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę badanej interwencji. Maksymalna długość okresu obserwacji wynosiła 72 godziny dla badań *Stegmann 2008*, *Daniels 2009a* oraz *Daniels 2009b*. Oceniane punkty końcowe analizowano w okresach obserwacji 1, 2, 3 dni. Wszystkie analizowane punkty końcowe wraz z definicjami i sposobem przedstawienia wyników zestawiono w tabeli z charakterystyką badań w załączniku.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparty jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 23. Skuteczność kliniczna dla porównania TAP_{IR} (50mg, 75 mg, 100 mg) vs OXY_{IR} (10 mg, 15 mg) - schemat statycznych dawek – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji [mediana]	N	Mediana czasu (h:min)	HR (95% CI)	Wynik metaanalizy, HR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	P	
Czas do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu	Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	72 godz.	119	2:03	-	-	-	-	
		OXY _{IR_15}		125	1:17	-	-	-	-	
		TAP _{IR_75}		120	1:44	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_15}		125	1:17	-	-	-	-	-
		TAP _{IR_100}		118	1:34	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_15}		125	1:17	-	-	-	-	-
Czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu	Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	72 godz.	119	0:46	-	-	-	-	
		OXY _{IR_15}		125	0:30	-	-	-	-	
		TAP _{IR_75}		120	0:31	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_15}		125	0:31	-	-	-	-	-
		TAP _{IR_100}		118	0:36	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_15}		125	0:30	-	-	-	-	-
Czas do wystąpienia potwierdzonej, odczuwalnej redukcji nasilenia bólu	Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	72 godz.	119	0:46	-	-	-	-	
		OXY _{IR_15}		125	0:31	-	-	-	-	
		TAP _{IR_75}		120	0:32	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_15}		125	0:31	-	-	-	-	-
		TAP _{IR_100}		118	0:37	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_15}		125	0:31	-	-	-	-	-
Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	72 godz.	67	0:43	-	-	-	-	
		OXY _{IR_10}		67	0:31	-	-	-	-	
		TAP _{IR_100}		68	0:31	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_10}		67	0:31	-	-	-	-	-
		TAP _{IR_50}		67	7:31	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_10}		67	4:41	-	-	-	-	-
TAP _{IR_100}	68	8:31	-	-	-	-	-	-		
OXY _{IR_10}	67	4:41	-	-	-	-	-	-		

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanyowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wynik metaanalizy, WMD (95%)		Ocena heterogeniczności	P
							MD (95% CI)	WMD (95%)		
Czas do wystąpienia 50% redukcji nasilenia bólu	TAP _{IR_50}			67	2:01					
	OXY _{IR_10}			67	1:37					
	TAP _{IR_100}			68	1:02					
	OXY _{IR_10}			67	1:37					
SPID-12	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}		275	21,1 (21,89)*					
		OXY _{IR_10}		278	24,9 (22,8)*	-3,8 (-7,53; -0,08)				0,046
		TAP _{IR_75}		278	26 (23,11)*					
		OXY _{IR_10}		278	24,9 (22,8)*	1,1 (-2,72; 4,92)				0,572
		TAP _{IR_50}	12 godz.	119	23,2 (25,08)	-12,40				
		OXY _{IR_15}		125	35,6 (25,73)	(-18,78; -6,02)				<0,001
	Daniels 2009b	TAP _{IR_75}		120	30 (25,46)	-5,60				0,087
		OXY _{IR_15}		125	35,6 (25,73)	(-12,01; 0,81)				
SPID-24	Daniels 2009a	TAP _{IR_100}		118	35,5 (22,34)					
		OXY _{IR_15}		125	35,6 (25,73)	-0,10				0,974
		TAP _{IR_50}		275	45,4 (45,73)*					
		OXY _{IR_10}		278	53,8 (46,69)*	-8,4 (-16,1; -0,7)				0,033
		TAP _{IR_75}		278	58,1 (45,89)*	4,30				0,273
		OXY _{IR_10}		278	53,8 (46,69)*	(-3,40; 12,00)				
		TAP _{IR_50}	24 godz.	119	46,6 (53,39)	-26,70				<0,001
		OXY _{IR_15}		125	73,3 (52,73)	(-40,02; -13,38)				
SPID-48	Daniels 2009b	TAP _{IR_75}		120	60,5 (53,94)	-12,80				0,060
		OXY _{IR_15}		125	73,3 (52,73)	(-26,16; 0,56)				
		TAP _{IR_100}		118	73,3 (47,39)	0,00				1,000
		OXY _{IR_15}		125	73,3 (52,73)	(-12,59; 12,59)				
		TAP _{IR_50}		275	122,2 (98,66)*	-18,10				0,031
		OXY _{IR_10}		278	140,3 (99,52)*	(-34,57; -1,63)				
		TAP _{IR_75}	48 godz.	278	143,7 (96,52)*	3,40				0,683
		OXY _{IR_10}		278	140,3 (99,52)*	(-12,90; 19,70)				

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	119	119,1 (125,86)	-53,20	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	172,3 (110,86)	(-83,02; -23,38)	-	-	
	TAP _{IR_75}	120	139,1 (118,93)	-33,20	-	-	0,024
	OXY _{IR_15}	125	172,3 (110,86)	(-62,02; -4,38)	-	-	
	TAP _{IR_100}	118	167,2 (98,99)	-5,10	-	-	0,705
	OXY _{IR_15}	125	172,3 (110,86)	(-31,50; 21,30)	-	-	
Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	119	207,9 (207,57)	-80,40	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	288,3 (170,67)	(-128,21; -32,59)	-	-	
	TAP _{IR_75}	120	230,5 (189,36)	-57,80	-	-	0,012
	OXY _{IR_15}	125	288,3 (170,67)	(-103,00; -12,60)	-	-	
	TAP _{IR_100}	118	271,1 (154,57)	-17,20	-	-	0,410
	OXY _{IR_15}	125	288,3 (170,67)	(-58,10; 23,70)	-	-	
Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	119	43,3 (33,82)	-17,90	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	61,2 (33,34)	(-26,33; -9,47)	-	-	
	TAP _{IR_75}	120	54 (34,05)	-7,20	-	-	0,095
	OXY _{IR_15}	125	61,2 (33,34)	(-15,64; 1,24)	-	-	
	TAP _{IR_100}	118	61,5 (28,8)	0,30	-	-	0,940
	OXY _{IR_15}	125	61,2 (33,34)	(-7,52; 8,12)	-	-	
Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	119	88,1 (71,56)	-38,70	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	126,8 (68,73)	(-56,32; -21,08)	-	-	
	TAP _{IR_75}	120	110,1 (70,26)	-16,70	-	-	0,060
	OXY _{IR_15}	125	126,8 (68,73)	(-34,11; 0,71)	-	-	
	TAP _{IR_100}	118	127,8 (60,32)	1,00	-	-	0,904
	OXY _{IR_15}	125	126,8 (68,73)	(-15,24; 17,24)	-	-	
Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	119	212,4 (165,19)	-77,80	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	290,2 (144,16)	(-116,78; -38,82)	-	-	
	TAP _{IR_75}	120	247,3 (154)	-42,90	-	-	0,025
	OXY _{IR_15}	125	290,2 (144,16)	(-80,29; -5,51)	-	-	
	TAP _{IR_100}	118	284,5 (124,83)	-5,70	-	-	0,741
	OXY _{IR_15}	125	290,2 (144,16)	(-39,55; 28,15)	-	-	

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	119	359,3 (271,29)	-117,10	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	476,4 (222,56)	(-179,54; -54,66)	-	-	
SPRID-72	TAP _{IR_75}	120	401,8 (246,24)	-74,60	-	-	0,013
	OXY _{IR_15}	125	476,4 (222,56)	(-133,45; -15,75)	-	-	
72 godz.	TAP _{IR_100}	118	454 (194,59)	-22,40	-	-	0,403
	OXY _{IR_15}	125	476,4 (222,56)	(-74,88; 30,09)	-	-	
Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	275	379,0 (201,48)	-42,60	-	-	0,011
	OXY _{IR_10}	278	421,6 (191,39)	(-75,36; -9,84)	-	-	
	TAP _{IR_75}	278	424,7 (190,63)	3,10	-	-	0,848
	OXY _{IR_10}	278	421,6 (191,39)	(-28,66; 34,86)	-	-	
TOTPAR-12	TAP _{IR_50}	119	20,1 (10,57)	-5,50	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	25,6 (10,04)	(-8,09; -2,91)	-	-	
12 h	TAP _{IR_75}	120	24,0 (10,96)	-1,60	-	-	0,234
	OXY _{IR_15}	125	25,6 (10,04)	(-4,24; 1,04)	-	-	
	TAP _{IR_100}	118	26,0 (8,85)	0,40	-	-	0,741
	OXY _{IR_15}	125	25,6 (10,04)	(-1,98; 2,78)	-	-	
Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	119	41,5 (22,09)	-11,90	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	53,4 (20,59)	(-17,27; -6,54)	-	-	
24 h	TAP _{IR_75}	120	49,6 (21,28)	-3,80	-	-	0,156
	OXY _{IR_15}	125	53,4 (20,59)	(-9,05; 1,45)	-	-	
	TAP _{IR_100}	118	54,5 (17,82)	1,10	-	-	0,656
	OXY _{IR_15}	125	53,4 (20,59)	(-3,73; 5,93)	-	-	
Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	119	93,3 (47,85)	-24,60	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	117,9 (42,36)	(-35,96; -13,24)	-	-	
48 h	TAP _{IR_75}	120	108,2 (44,19)	-9,70	-	-	0,080
	OXY _{IR_15}	125	117,9 (42,36)	(-20,55; 1,15)	-	-	
	TAP _{IR_100}	118	117,3 (35,82)	-0,60	-	-	0,905
	OXY _{IR_15}	125	117,9 (42,36)	(-10,45; 9,25)	-	-	
Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	275	96,6 (37,39)*	-8,6	-	-	0,007
	OXY _{IR_10}	278	105,2 (37,4)*	(-14,83; -2,37)	-	-	

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opianowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

TOTPAR- 72	TAP _{IR_75}	278	107,5 (35,74)*	2,30	-	-	0,459
	OXY _{IR_10}	278	105,2 (37,4)*	(-3,78; 8,38)	-	-	
Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	119	151,3 (76,4)	-36,80	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	188,1 (66,26)	(-54,78; -18,82)	-	-	
	TAP _{IR_75}	120	171,3 (69,97)	-16,80	-	-	0,054
	OXY _{IR_15}	125	188,1 (66,26)	(-33,88; 0,28)	-	-	
	TAP _{IR_100}	118	182,8 (54,85)	-5,30	-	-	0,496
	OXY _{IR_15}	125	188,1 (66,26)	(-20,56; 9,96)	-	-	
TOTPAR-24	TAP _{IR_50}	67	39,9 (19,8)	4,40	-	-	0,189
	OXY _{IR_10}	67	35,5 (19)	(-2,17; 10,97)	-	-	
	TAP _{IR_100}	68	44,9 (21,5)	9,40 (2,56; 16,24)	-	-	0,007
	OXY _{IR_10}	67	35,5 (19)		-	-	
	TAP _{IR_50}	67	49,3 (24,6)	2,90	-	-	0,476
	OXY _{IR_10}	67	46,4 (22,5)	(-5,08; 10,88)	-	-	
Skala VRS	TAP _{IR_100}	68	56 (21,4)	9,60 (2,19; 17,01)	-	-	0,011
	OXY _{IR_10}	67	46,4 (22,5)		-	-	
	TAP _{IR_50}	67	57,9 (27,2)	-1,40	-	-	0,747
	OXY _{IR_10}	67	59,3 (22,9)	(-9,91; 7,11)	-	-	
	TAP _{IR_100}	68	63,4 (22,4)	4,10	-	-	0,293
	OXY _{IR_10}	67	59,3 (22,9)	(-3,54; 11,74)	-	-	
Skala NRS	TAP _{IR_50}	67	41,2 (16,1)	-2,10	-	-	0,456
	OXY _{IR_10}	67	43,3 (16,5)	(-7,62; 3,40)	-	-	
	TAP _{IR_100}	68	36,9 (15,6)	-6,40	-	-	0,021
	OXY _{IR_10}	67	43,3 (16,5)	(-11,82; -0,98)	-	-	
	TAP _{IR_50}	67	126,6 (58,3)	-6,10	-	-	0,551
	OXY _{IR_10}	67	132,7 (60)	(-26,13; 13,93)	-	-	
Skala VRS	TAP _{IR_100}	68	110,1 (58,8)	-22,60	-	-	0,027
	OXY _{IR_10}	67	132,7 (60)	(-42,64; -2,56)	-	-	
	TAP _{IR_50}	67	33,6 (19,7)	-2,10	-	-	0,511
	OXY _{IR_10}	67	35,7 (17,2)	(-8,36; 4,16)	-	-	

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy Populacja	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji [mediana]	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH	Wynik metaanalizy, (95% CI) *	Ocena heterogeniczności	Wartość p*		
											TAP _{IR} , ₁₀₀	OXY _{IR} , ₁₀
Skala NRS		TAP _{IR} , ₁₀₀		68	29,2 (15,2)	-6,50 (-11,98; -1,02)	-	-	-	0,020		
		OXY _{IR} , ₁₀		67	35,7 (17,2)							
		TAP _{IR} , ₅₀		67	101,9 (69,6)	-1,50 (-23,98; 20,98)				0,896		
		OXY _{IR} , ₁₀		67	103,4 (63)							
		TAP _{IR} , ₁₀₀		68	84,4 (55,2)	-19,00 (-38,99; 0,99)				0,063		
		OXY _{IR} , ₁₀		67	103,4 (63)							
Skala VR5		TAP _{IR} , ₅₀		67	24,9 (18,4)	-0,10 (-5,86; 5,66)				0,973		
		OXY _{IR} , ₁₀		67	25,0 (15,5)							
		TAP _{IR} , ₁₀₀		68	23,4 (15,2)	-1,60 (-6,78; 3,58)				0,545		
		OXY _{IR} , ₁₀		67	25,0 (15,5)							
		TAP _{IR} , ₅₀		67	68,8 (60,3)	1,30 (-17,99; 20,59)				0,895		
		OXY _{IR} , ₁₀		67	67,5 (53,4)							
Skala NRS		TAP _{IR} , ₁₀₀		68	65,7 (52,1)	-1,80 (-19,60; 16,00)				0,843		
		OXY _{IR} , ₁₀		67	67,5 (53,4)							
		3 dzień										
		TAP _{IR} , ₅₀		67	68,8 (60,3)	1,30 (-17,99; 20,59)					0,895	
		OXY _{IR} , ₁₀		67	67,5 (53,4)							
		TAP _{IR} , ₁₀₀		68	65,7 (52,1)	-1,80 (-19,60; 16,00)					0,843	
OXY _{IR} , ₁₀		67	67,5 (53,4)									
Odpowiedź na leczenie: (zmniejszenie nasilenia bólu o ≥30%)	Daniels 2009a	TAP _{IR} , ₅₀		275	213# (77,5)					0,529		
		OXY _{IR} , ₁₀		278	209# (75,2)	1,13 (0,77; 1,68)						
		TAP _{IR} , ₇₅		278	212# (76,3)							
		OXY _{IR} , ₁₀		278	209# (75,2)	1,06 (0,72; 1,56)				0,767		
		TAP _{IR} , ₅₀		119	77# (64,7)							
		OXY _{IR} , ₁₅		125	98# (78,4)	0,51 (0,29; 0,89)	NNH = 8 (5; 41)			0,018		
	Daniels 2009b	TAP _{IR} , ₇₅		120	82# (68,3)	0,60 (0,34; 1,06)				0,076		
		OXY _{IR} , ₁₅		125	98# (78,4)							
		TAP _{IR} , ₁₀₀		118	93# (78,8)	1,03 (0,56; 1,89)				0,937		
		OXY _{IR} , ₁₅		125	98# (78,4)							
		TAP _{IR} , ₅₀		275	178# (64,7)							
		OXY _{IR} , ₁₀		278	179# (64,4)	1,02 (0,72; 1,44)				0,934		
Odpowiedź na leczenie: (zmniejszenie nasilenia bólu o ≥50%)	Daniels 2009a	TAP _{IR} , ₇₅		278	179# (64,0)	1,00 (0,71; 1,42)				1,000		

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	OXY _{IR_10}	278	179# (64,4)						
	TAP _{IR_50}	119	69# (58,0)	0,52 (0,30; 0,88)	NNH = 7 (4; 34)	-	-	-	0,015
	OXY _{IR_15}	125	91# (72,8)						
Daniels 2009b	TAP _{IR_75}	120	68# (56,7)	0,49 (0,29; 0,83)	NNH = 7 (4; 24)	-	-	-	0,009
	OXY _{IR_15}	125	91# (72,8)						
	TAP _{IR_100}	118	83# (70,3)	0,89 (0,51; 1,55)	-	-	-	-	0,671
	OXY _{IR_15}	125	91# (72,8)						
	TAP _{IR_50}	275	228# (83)	0,79 (0,50; 1,26)	-	-	-	-	0,321
	OXY _{IR_10}	278	239# (86)						
Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	278	245# (88)	1,21 (0,74; 1,99)	-	-	-	-	0,449
	OXY _{IR_10}	278	239# (86)						
PGIC	TAP _{IR_50}	119	80# (67)	0,28 (0,14; 0,54)	NNH = 5 (4; 10)	-	-	-	<0,001
	OXY _{IR_15}	125	110# (88)						
	TAP _{IR_75}	120	92# (77)	0,45 (0,23; 0,89)	NNH = 9 (5; 54)	-	-	-	0,022
	OXY _{IR_15}	125	110# (88)						
	TAP _{IR_100}	118	105# (89)	1,10 (0,50; 2,43)	-	-	-	-	0,810
	OXY _{IR_15}	125	110# (88)						
Zastosowanie leków ratunkowych (innych niż paracetamol);	TAP _{IR_50}	275	17# (6,2)	1,97 (0,86; 4,50)	-	-	-	-	0,108
	OXY _{IR_10}	278	9# (3,2)						
	TAP _{IR_75}	278	4# (1,4)	0,44 (0,13; 1,43)	-	-	-	-	0,172
	OXY _{IR_10}	278	9# (3,2)						
Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	275	100# (36,4)	1,21 (0,85; 1,73)	1,18 (0,85; 1,63)	-	-	-	0,319
	OXY _{IR_10}	278	89# (32,0)		[fixed model]	-	-	-	
Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	67	54 (80,6)	1,00 (0,43; 2,35)	-	-	-	-	
	OXY _{IR_10}	67	54 (80,6)						
Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	278	76# (27,3)	0,80 (0,56; 1,15)	-	-	-	-	0,228
	OXY _{IR_10}	278	89# (32,0)						
Stegmann 2008	TAP _{IR_100}	68	52 (76,5)	0,78 (0,34; 1,79)	-	-	-	-	0,560
	OXY _{IR_10}	67	54 (80,6)						

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Doskonała, bardzo dobra	TAP _{IR_50}	67	43# (64,1)	0,61 (0,29; 1,28)	-	-	0,191
	OXY _{IR_10}	67	50# (74,2)				
	TAP _{IR_100}	68	59# (86,4)	2,23 (0,91; 5,44)	-	-	0,078
	OXY _{IR_10}	67	50# (74,2)				
Słaba lub dostateczna	TAP _{IR_50}	67	11# (16,7)	1,00 (0,40; 2,50)	-	-	1,000
	OXY _{IR_10}	67	11# (16,9)				
	TAP _{IR_100}	68	6# (9,4)	0,49 (0,17; 1,42)	-	-	0,190
	OXY _{IR_10}	67	11# (16,9)				
Doskonała, bardzo dobra	TAP _{IR_50}	67	56# (83,3)	1,00 (0,40; 2,50)	-	-	1,000
	OXY _{IR_10}	67	56# (83,2)				
	TAP _{IR_100}	68	62# (90,7)	2,03 (0,70; 5,85)	-	-	0,190
	OXY _{IR_10}	67	56# (83,2)				
Słaba lub dostateczna	TAP _{IR_50}	67	11# (16,9)	1,27 (0,49; 3,29)	-	-	0,628
	OXY _{IR_10}	67	9# (12,9)				
	TAP _{IR_100}	68	6# (9,4)	0,62 (0,21; 1,86)	-	-	0,397
	OXY _{IR_10}	67	9# (12,9)				
Doskonała, bardzo dobra	TAP _{IR_50}	67	56# (83,1)	0,79 (0,30; 2,05)	-	-	0,628
	OXY _{IR_10}	67	58# (87,0)				
	TAP _{IR_100}	68	62# (90,6)	1,60 (0,54; 4,79)	-	-	0,397
	OXY _{IR_10}	67	58# (87,0)				
Słaba lub dostateczna	TAP _{IR_50}	67	14# (20,3)	0,67 (0,30; 1,48)	-	-	0,318
	OXY _{IR_10}	67	19# (27,7)				
	TAP _{IR_100}	68	4# (6,0)	0,16 (0,05; 0,49)	NNT = 5 (3; 10)	-	0,002
	OXY _{IR_10}	67	19# (27,7)				
Doskonała, bardzo dobra	TAP _{IR_50}	67	53# (79,7)	1,39 (0,63; 3,09)	-	-	0,419
	OXY _{IR_10}	67	49# (72,4)				
	TAP _{IR_100}	68	64# (94,0)	5,88 (1,87; 18,48)	NNH = 5 (4; 12)	-	0,002
	OXY _{IR_10}	67	49# (72,4)				

* dane z rejestru clinical trials NTC00613938

obliczone na podstawie danych

@ Na podstawie informacji zawartej w rekordzie ClinicalTrials w próbie klinicznej Daniels 2009a nie przeprowadzono analizy statystycznej dla punktu końcowego: czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

× Pierwszy, drugi oraz trzeci dzień przyjmowania leków (odpowiadający drugiemu, trzeciemu oraz czwartemu dniu badania). Pacjenci otrzymywali pierwszą dawkę leku następnego dnia po operacji
 ∞ Drugi, trzeci oraz czwarty dzień przyjmowania leków (odpowiadający trzeciemu, czwartemu oraz piątemu dniu badania). Pacjenci otrzymywali pierwszą dawkę leku następnego dnia po operacji. W czwartym dniu leczenia (piąty dzień badania) pacjenci mogli przyjąć tylko 1 dawkę leku (koniec badania: piąty dzień, godz. 6:00 rano)
 ^ paracetamol brany pod uwagę jako pierwsza linia leków ratunkowych

- Ocena natężenia bólu

Średnia liczba punktów dla 24-godzinnej sumy nasilenia bólu – SPI-24 (Stegmann 2008) pierwszego, drugiego oraz trzeciego dnia przyjmowania leków, była niższa w grupie tapentadolu IR (w obu analizowanych dawkach tj. 50 mg oraz 100 mg) niż w grupie oksykodonu IR w dawce 10 mg, wskazując na mniejsze nasilenie bólu, bez względu na zastosowaną skalę (tj. VRS oraz NRS). Znamienność statystyczną dla omawianego punktu końcowego wykazano w przypadku porównania TAP_{IR_100} z OXY_{IR_10} pierwszego (dla obu skal; p<0,05) oraz drugiego dnia (tylko wg skali VRS; p=0,02) przyjmowania leków (tj. drugiego oraz trzeciego dnia badania). A zatem, tapentadol IR w dawce 100 mg powoduje istotnie większe obniżenie nasilenia bólu względem oksykodonu IR w dawce 10 mg dla pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. 24-SPI trzeciego dnia badania). W przypadku oceny **TOTPAR-24** wykazano, że średnia liczba punktów była wyższa w grupie ocenianej interwencji (obie dawki) niż w grupie kontrolnej, wskazując na większą redukcję bólu w grupie leczonych tapentadolem IR. Znamienność statystyczną uzyskano, w przypadku porównania TAP_{IR_100} z OXY_{IR_10} pierwszego oraz drugiego dnia przyjmowania leków. Na podstawie powyższych danych, autorzy publikacji *Stegmann 2008* stwierdzili, że TAP_{IR_100} wykazuje lepszą (większą) analgezę niż OXY_{IR_10} w populacji pacjentów z ostrym bólem po bunionektomii.

Wyniki badania *Daniels 2009a* wskazują, że wraz ze wzrostem dawki tapentadolu IR, wzrasta liczba uzyskanych punktów w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. SPID-48), wskazując na większą ulgę w bólu (TAP_{IR_50} – 122,2 pkt. oraz TAP_{IR_75} – 143,7 pkt.). Obliczona różnica średnich zmian pomiędzy grupą TAP_{IR_50} a OXY_{IR_10} oraz TAP_{IR_75} a OXY_{IR_10} wynosi odpowiednio -18,1 (95% CI: -34,57; -1,63) oraz 3,4 (95% CI: -12,9; 19,7). W związku z faktem, iż dolna granica przedziału ufności dla SPID-48 nie przekracza wartości margin (< 48 pkt.), możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. A zatem, terapia tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu zarówno w dawce 50 mg, jak i 75 mg jest terapią nie mniej skuteczną niż technologia alternatywna (OXY_{IR_10}) w ocenie SPID-48. Należy jednak podkreślić, iż w zakresie pozostałych punktów końcowych tj. oceniających natężenie bólu (SPID-12, SPID-24, TOTPAR-48) uzyskano znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej w zakresie porównania TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} (wyższa analgeza oksykodonu IR, może być spowodowana jest brakiem zwalidowanego przelicznika ekwianalgetyczności pomiędzy porównywanymi dawkami leków). W przypadku porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} – brak znamienności statystycznej w ocenie SPID-12, SPID-24 oraz TOTPAR-48.

W badaniu *Daniels 2009b* przeprowadzono porównanie tapentadolu IR w dawce 50 mg, 75 mg oraz 100 mg względem oksykodonu IR w dawce 15 mg. Na podstawie wykonanej analizy statystycznej można stwierdzić, że jedynie najwyższa dawka tapentadolu - TAP_{IR_100} jest terapią nie mniej skuteczną (*non-inferiority*) niż technologia alternatywna – OXY_{IR_15} w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, SPID-48. Dolna granica przedziału ufności uzyskanej różnicy [MD=-5,1 (95% CI: -31,50; 21,30)] wynosi -31,50, a zatem nie przekracza założonej wartości margin (<48 pkt.). W przypadku porównań TAP_{IR_50} i TAP_{IR_75} z OXY_{IR_15} nie została spełniona hipoteza *non-inferiority* w ocenie SPID-48. Analiza statystyczna dla pozostałych punktów końcowych oceniających natężenie bólu (SPID-12, SPID-24, SPID-72, TOTPAR-12, TOTPAR-24, TOTPAR-48, TOTPAR-72, SPRID-12, SPRID-24, SPRID-48, SPRID-72) wykazała podobne wyniki. Brak wytycznych potwierdzających, iż dawka 50 mg tapentadolu IR jest ekwianalgetyczna względem oksykodonu IR 15 mg co może przekładać się na różnice istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej w ocenie większości parametrów. Natomiast w przypadku porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15} znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej wykazano jedynie w przypadku SPID oraz SPRID w czasie 48 oraz 72 godzin.

W przypadku porównania TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_15} otrzymane różnice oceniające natężenia bólu nie wykazują różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Należy podkreślić, iż spełnienie hipotezy *non-inferiority* nie stanowi dowodu w zakresie dawek równoważnych (dawki ekwianalgetyczne) dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu względem oksykodonu

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

o natychmiastowym uwalnianiu. Mówi jedynie, że oceniana interwencja jest nie gorsza (nie mniej skuteczna) niż technologia alternatywna. Z drugiej strony, tego typu. W każdym przypadku zmiany silnego opioidu rekomendowane jest ściśle monitorowanie pacjenta.

Na podstawie danych dotyczących oceny natężenia bólu możemy stwierdzić, iż najwyższa dawka tapentadolu IR tj. 100 mg podawana, co 4-6 godzin jest terapią nie mniej skuteczną niż oksykodon IR w dawce 15 mg. Z drugiej strony wykazano, że tapentadol IR w dawce 100 mg wykazuje istotnie wyższą analgezję względem oksykodonu IR w dawce 10 mg. Wykazano również, że TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75} jest terapią nie gorszą względem OXY_{IR_10}.

- Odpowiedź na leczenie (≥30% lub ≥50% poprawa w zakresie redukcji natężenia bólu)

W czasie 48 godzin leczenia tapentadolem lub oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu, u ponad 75% pacjentów uzyskano co najmniej 30% poprawę tj. ulgę w bólu (za wyjątkiem grup otrzymujących TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75} w badaniu *Daniels 2009b*, gdzie odsetki pacjentów wyniosły odpowiednio: 64,7% oraz 68,3%). Odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50% w badaniu *Daniels 2009a* były zbliżone pomiędzy grupami i wynosiły ok. 64%, a w badaniu *Daniels 2009b* były wyższe lub nieznacznie wyższe w grupach pacjentów poddanych terapii oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR_15}: 72,8%) w porównaniu do grup leczonych tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR_50}: 58%, TAP_{IR_75}: 56,7%, TAP_{IR_100}: 70,3%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia ≥30% poprawy w zakresie redukcji natężenia bólu dla porównania TAP_{IR_50} z OXY_{IR_15} w badaniu *Daniels 2009b* wynosi 0,51 (95% CI: 0,29; 0,89), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie TAP_{IR} w dawce 50 mg stanowi 51% analogicznej szansy w grupie kontrolnej (OXY_{IR} w dawce 15 mg). Należy jednak zauważyć, że oszacowana wartość NNH [8 (95% CI: 5; 41)].

Dla pozostałych analizowanych porównań obliczone ilorazy szans ≥30% poprawy w zakresie redukcji natężenia bólu nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

W przypadku uzyskania znaczącej ulgi w bólu (≥50% poprawa) w czasie 48 godz. leczenia wykazano znamienność statystyczną na korzyść OXY_{IR_15} w porównaniu z grupą otrzymującą TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75}. Obliczone ilorazy szans dla omawianego punktu końcowego wynoszą odpowiednio 0,52 (95% CI: 0,30; 0,88) dla porównania TAP_{IR_50} z OXY_{IR_15} oraz 0,49 (95% CI: 0,29; 0,83) dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15}. A zatem szansy wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75} stanowią odpowiednio 52% oraz 49% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Oszacowane wartości NNH wskazują jednak na umiarkowaną korzyść bezwzględna otrzymanych różnic.

- Ogólna ocena korzyści z leczenia

Na podstawie danych zawartych w tabeli można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których odnotowano bardzo dużą lub znaczną poprawę w ocenie ogólnych korzyści z leczenia na podstawie kwestionariusza PGIC są bardzo wysokie i wynoszą w obu grupach ponad 80%. Jedynie przy porównaniu TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75} z OXY_{IR_15} odsetki te były nieco niższe i wynosiły odpowiednio: 67% oraz 77% w grupie TAP_{IR}. Jedynie na podstawie wyników z badania *Daniels 2009b* wykazano znamienność statystyczną w zakresie omawianego punktu końcowego. Szansa wystąpienia bardzo dużej lub znaczącej poprawy w skali PGIC po 3 dniach leczenia w grupie TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75} stanowi odpowiednio 28% oraz 45% analogicznych szans w grupie OXY_{IR_15}. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Jednakże brak jest wytycznych określających, czy badane dawki są względem siebie ekwianalgetyczne, co obniża wiarygodność otrzymanych wyników.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- Poprawa leczenia według pacjenta (PGE)

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można zauważyć, że odsetki pacjentów, którzy uzyskali doskonałą, bardzo dobrą lub dobrą poprawę leczenia w opinii pacjentów, po leczeniu tapentadolem lub oksykodonem, we wszystkich analizowanych okresach były bardzo wysokie i wynosiły 64,1%-94,0%.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia doskonałej, bardzo dobrej lub dobrej poprawy nie wykazały znamienności statystycznej, z wyjątkiem porównania TAP_{IR_100} z OXY_{IR_10} w okresie *follow-up* badania *Stegmann 2008*. Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 5,88 (95% CI: 1,87; 18,48), a zatem szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących TAP_{IR_100} jest 5,88 razy większa od analogicznej szansy w grupie otrzymującej OXY_{IR_10}. Otrzymany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 12). Zatem lecząc 5 pacjentów tapentadolem IR w dawce 100 mg, zamiast oksykodonem IR w dawce 10 mg przez okres *follow-up*, uzyska się 1 dodatkowy przypadek doskonałej, bardzo dobrej lub dobrej poprawy. Obliczona wartość NNT wskazuje na istotność statystyczną uzyskanej różnicy.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia słabej lub dostatecznej poprawy w oparciu o opinię pacjenta również nie wykazały istotności statystycznej dla większości porównań. Istotność statystyczną osiągnęła przewaga TAP_{IR_100} w porównaniu z OXY_{IR_10} dla okresu *follow-up*. Obliczony iloraz szans wynosi 0,16 (95% CI: 0,05; 0,49), a zatem szansa wystąpienia słabej lub dostatecznej poprawy jest mniejsza w grupie TAP_{IR_100} i stanowi 16% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10}. Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 10), co oznacza, że lecząc 5 pacjentów TAP_{IR_100} zamiast OXY_{IR_10} przez okres *follow-up*, uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowej słabej lub dostatecznej poprawy leczenia. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy. Jednakże brak jest wytycznych określających, czy badane dawki są względem siebie ekwianalgetyczne, co obniża wiarygodność otrzymanych wyników.

- Zastosowanie leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowej)

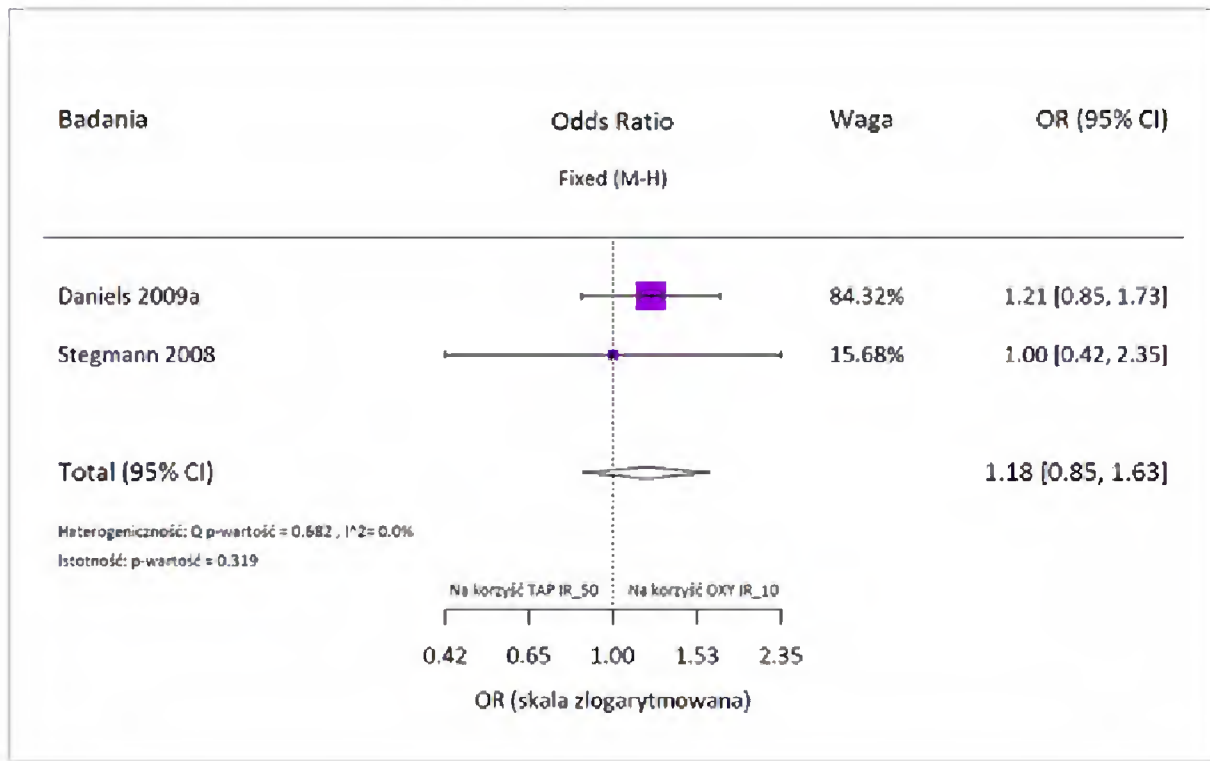
W badaniu *Stegmann 2008* odsetki pacjentów, przyjmujących leczenie ratunkowe w postaci paracetamolu (I linia) były wysokie we wszystkich analizowanych grupach i wynosiły ok. 80%. Natomiast w badaniu *Daniels 2009a* odsetki te były dużo niższe i wynosiły 27%-36%.

W badaniu *Daniels 2009a* przedstawione zostały również odsetki pacjentów stosujących leki ratunkowe inne niż 2 dozwolone dawki paracetamolu – częstość ich zastosowania była zbliżona w obu porównywanych grupach i nie przekroczyła 7%. Obliczone ilorazy szans nie wykazały istotności statystycznej. Częstość zastosowania leków ratunkowych w badaniu *Daniels 2009b* była niska w analizowanych grupach, jednak odsetek pacjentów, którzy przyjęli leki ratunkowe był wyższy w grupach otrzymujących TAP_{IR} w porównaniu do grupy otrzymującej OXY_{IR}. Znamienność statystyczną uzyskano jedynie dla porównania TAP_{IR_50} z OXY_{IR_15}. Obliczony iloraz szans zastosowania leków ratunkowych dla porównania TAP_{IR_50} z OXY_{IR_15} wynosi 2,48 (95% CI: 1,15; 5,35), a zatem szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie tapentadolu IR w dawce 50 mg jest 2,48 razy większa od tej szansy w grupie otrzymującej oksykodon IR w dawce 15 mg. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Należy jednak podkreślić, iż oszacowana wartość NNH [10 (95% CI: 6; 54)] wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną otrzymanej różnicy.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy wyników badań Stegmann 2008 i Daniels 2009a dla porównania bezpośredniego tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10mg w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zastosowali leki ratunkowe w postaci paracetamolu 1 lub 2 dawki w czasie trwania badania – 72 godziny; TAP_{IR_50} VS OXY_{IR_10}



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dla zastosowania leków ratunkowych w postaci paracetamolu (1 lub 2 dawki) w 72-godzinny okres obserwacji wynosi 1,18 (95% CI: 0,85; 1,63) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,319). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

- Czas do wystąpienia zdarzenia (ang. time-to-event)

W badaniu Stegmann 2008 mediany czasu do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego były dłuższe w grupie pacjentów otrzymujących TAP_{IR_50} (7h:31min) oraz TAP_{IR_50} (8h:31min) względem grupy otrzymującej OXY_{IR_10} 4h:41min). W badaniu Daniels 2009b czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego był zbliżony pomiędzy porównywanymi grupami, przy czym nieznacznie dłuższy w grupie otrzymującej TAP_{IR_100} oraz OXY_{IR_15}. W badaniach wykazano zależność efektu od dawki, wraz ze wzrostem dawki tapentadolu IR obserwowano dłuższy czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego.

Mediany czasu do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu, czasu do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu oraz czasu do wystąpienia potwierdzonej, odczuwalnej redukcji nasilenia bólu były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami lub nieco krótsze w grupach otrzymujących OXY_{IR}.

W przypadku mediany czasu do wystąpienia 50% redukcji nasilenia bólu, odnotowany czas był krótszy w grupie TAP_{IR_100} (1h:02min) w porównaniu do grupy OXY_{IR_10} (1h:37min). W badaniach nie oszacowano wartości HR ani innych wyników statystycznego porównania grup dla tego punktu końcowego, z uwagi na brak wystarczających danych.

Pomimo przedstawienia wszelkich dostępnych porównań wyników pomiędzy wszystkimi uwzględnionymi w badaniach Daniels 2009a, Daniels 2009b i Stegmann 2008 dawkami autorzy analizy biorąc pod uwagę fakt,

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

iz brak jest badań porównujących dawkowanie TAP 75 mg vs OXY 20 mg (dawki określone przez wytyczne OPG 2016 jako ekwiwalentne) a zarazem brak ujednoliconego zwalidowanego przelicznika OXY względem MOR autorzy analizy uznali, iż opieranie się wynikach ww badań przeprowadzonych dla dawek prawdopodobnie nieekwianagletycznych z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do wyciągnięcia niewłaściwych konkluzji.

8.2.4. Bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale oddzielnie przedstawiono bezpieczeństwo terapii dla ocenianych badań: *Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b*.

Profil bezpieczeństwa analizowano dla następujących punktów końcowych:

- zgon (*Daniels 2009a, Daniels 2009b*);
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), i przerwania badania ogółem oraz wskutek braku skuteczności leczenia (*Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b*);
- ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe na skutek leczenia (*Daniels 2009a, Daniels 2009b*);
- TEAEs ogółem (*Daniels 2009a, Daniels 2009b*);
- TEAEs występujące u $\geq 5\%$ (*Daniels 2009a, Daniels 2009b*) lub u $\geq 10\%$ (*Stegmann 2008*) pacjentów z co najmniej jednej analizowanej grupy: nudności i/lub wymioty, nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, senność, bóle głowy, świąd, uczucie gorąca, podwyższony poziom ALT, zmniejszona saturacja krwi tlenem, nadmierne pocenie się, gorączka, zmęczenie, biegunka.

W próbie klinicznej *Stegmann 2008* analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS (*full analysis set*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli jakąkolwiek dawkę leku. Należy podkreślić, iż populacja FAS pokrywa się z populacją ITT (pacjentów poddanych randomizacji).

W badaniu *Daniels 2009a* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o populację *safety analyses*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (od inicjacji badania do 48h po przyjęciu ostatniej dawki). W tym przypadku, również populacja *safety analyses* pokrywa się z populacją ITT.

Natomiast w badaniu *Daniels 2009a* analiza bezpieczeństwa uwzględniła populację wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (zbieżna z populacją ITT).

Podsumowując, we wszystkich włączonych do analizy badaniach (*Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b*) wyniki analizy bezpieczeństwa zachowują analizę ITT (ang. *intention-to-treat*).

We wszystkich włączonych badaniach (*Stegmann 2008, Daniels 2009a oraz Daniels 2009b*) poddano ocenie zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs – *treatment-emergent adverse events*).

Autorzy badania *Daniels 2009b* zaznaczyli, że podczas fazy leczenia *open-label* profil bezpieczeństwa był zbliżony do fazy leczenia *double-blind*. Najczęściej wystąpiły takie zdarzenia niepożądane jak: nudności (7%), wymioty (3%), ból głowy (6%), zawroty głowy (4%) i zmęczenie (3%). Istotnym jest, iż w fazie *open-label* nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania.

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.

W badaniu *Daniels 2009a, Daniels 2009b* w analizowanej populacji pacjentów nie odnotowano zgonów. Natomiast w publikacji *Stegmann 2008* nie przedstawiono danych dotyczących omawianego punktu

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

końcowego.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia tapentadolem IR vs oksykodonem IR u dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa; TAP IR (50 mg, 75 mg, 100 mg) vs OXY IR (10 mg, 15 mg) – schemat stałych dawek – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	P						
Przerwanie leczenia powodu AE	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 godz.	275	4 (1,5) [#]	0,81 (0,22; 3,05)	-	0,53 (0,17; 1,67) (fixed model)	Cochran Q= 1,186 I ² (inconsistency) =15,7 %	0,279						
		OXY _{IR_10}		279	5 (1,8) [#]											
	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}		67	0 (0,0)											
		OXY _{IR_10}		67	3 (4,5) [#]											
	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}		278	8 (2,9) [#]						1,62 (0,53; 5,02)	-	-	-	-	0,400
		OXY _{IR_10}		279	5 (1,8) [#]						0,65 (0,11; 4,00)	-	-	-	-	0,639
Stegmann 2008	TAP _{IR_100}	68	2 (2,94) [#]													
	OXY _{IR_10}	67	3 (4,5) [#]													
Przerwanie badania ogółem	Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	72 godz.	119	4 (3,4) [#]	3,24 (0,64; 16,36)	-	0,98 (0,57; 1,67) (fixed model)	Cochran Q= 1,730 I ² (inconsistency) = 42,2 %	0,934						
		OXY _{IR_15}		125	2 (1,6) [#]											
	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}		120	6 (5,0) [#]						0,20 (0,01; 4,39)	-	-	-	-	0,308
		OXY _{IR_15}		125	2 (1,6) [#]											
	Daniels 2009a	TAP _{IR_100}		118	0 (0,0) [#]						1,10 (0,63; 1,94)	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_15}		125	2 (1,6) [#]											
Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	275	28 (10,2) [#]	0,24 (0,03; 2,19)	-	-	-	-	-							
	OXY _{IR_10}	279	26 (9,3) [#]													
Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	278	23 (8,3) [#]	0,88 (0,49; 1,58)	-	-	-	-	0,663							
	OXY _{IR_10}	279	26 (9,3) [#]													
Stegmann 2008	TAP _{IR_100}	68	5 (7,4) [#]	1,25 (0,32; 4,87)	-	-	-	-	0,748							
	OXY _{IR_10}	67	4 (6,0) [#]													
Daniels 2009b	TAP _{IR_50}	119	28 (23,5) [#]	1,83 (0,95; 3,52)	-	-	-	-	0,071							
	OXY _{IR_15}	125	18 (14,4) [#]													
TAP _{IR_75}	120	24 (20,0) [#]	1,49 (0,76; 2,91)	-	-	-	-	-	0,247							

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	p	
Przerwanie badania z powodu braku skuteczności	Daniels 2009a	OXY _{IR_15}		125	18 (14,4) [#]						
		TAP _{IR_100}		118	13 (11,0) [#]	0,74 (0,34; 1,58)	-	-	-	0,431	
		OXY _{IR_15}		125	18 (14,4) [#]						
	Daniels 2009b	TAP _{IR_50}		275	18 (6,5) [#]						
		OXY _{IR_10}		279	9 (3,2) [#]	2,10 (0,93; 4,76)	-	-	-	0,075	
		TAP _{IR_75}		278	5 (1,8) [#]	0,55 (0,18; 1,66)	-	-	-	0,289	
		OXY _{IR_10}		279	9 (3,2) [#]						
	Ciężkie TEAES	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}		119	23 (19,3) [#]	2,48 (1,15; 5,35)	NNH = 10 (6; 54)	-	-	0,020
			OXY _{IR_15}	72 godz.	125	11 (8,8) [#]					
			TAP _{IR_75}		120	17 (14,2) [#]	1,71 (0,77; 3,82)	-	-	-	0,191
Daniels 2009b		OXY _{IR_15}		125	11 (8,8) [#]						
		TAP _{IR_100}		118	12 (10,2) [#]	1,17 (0,50; 2,78)	-	-	-	0,716	
		OXY _{IR_15}		125	11 (8,8) [#]						
TEAES ogółem	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}		275	0 (0,0)	0,33 (0,01; 8,29)	-	-	-	0,503	
		OXY _{IR_10}		279	1 ^{&} (0,36) [#]						
		TAP _{IR_75}	72 godz.	278	0 (0,0)	0,33 (0,1; 8,21)	-	-	-	0,501	
	Daniels 2009b	OXY _{IR_10}		279	1 ^{&} (0,36) [#]						
		TAP _{IR_50}		119	1 [†] (1,0) [#]	3,08 (0,13; 74,34)	-	-	-	0,489	
		OXY _{IR_15}		125	0 (0,0)						
Daniels 2009b	TAP _{IR_75}		120	1 [±] (1,0) [#]	3,07 (0,13; 74,44)	-	-	-	0,491		
	OXY _{IR_15}	72 godz.	125	0 (0,0)							
	TAP _{IR_100}		118	0 (0,0)							
Daniels 2009a	Daniels 2009b	OXY _{IR_15}		125	0 (0,0)						
		TAP _{IR_50}	72 godz.	275	187 [#] (68,0)	0,43 (0,29; 0,63)	NNT = 7 (5; 13)	-	-	< 0,001	

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	P
Nudności	Poszczególne TEAEs	OXY _{IR_10}		279	232* (83,0)	0,64				
		TAP _{IR_75}		278	209* (75,0)	0,61 (0,40; 0,93)	NNT = 13 (7;80)	-	-	0,021
		OXY _{IR_10}		279	232* (83,0)					
		TAP _{IR_50}		119	83* (70,0)	0,34 (0,18; 0,65)	NNT = 6 (4; 14)	-	-	0,001
		OXY _{IR_15}		125	109* (87,0)					
		TAP _{IR_75}	72 godz.	120	90* (75,0)	0,44 (0,23; 0,86)	NNT = 9 (5; 41)	-	-	0,016
		OXY _{IR_15}		125	109* (87,0)					
		TAP _{IR_100}		118	100* (85,0)	0,82 (0,40; 1,69)	-	-	-	0,582
		OXY _{IR_15}		125	109* (87,0)					
		TAP _{IR_50}		275	93 (34)	0,38 (0,27; 0,54)	NNT = 5 (4;7)	0,37 (0,27; 0,51) (fixed model)	Cochran Q= 0,072 I ² (inconsistency) =0,0%	< 0,001
		OXY _{IR_10}		279	160 (57)		p-value <0,001	NNT= 5 (4;6)		
		TAP _{IR_50}		67	31 (46,3)	0,34 (0,17; 0,70)	NNT = 4 (3;12)			
OXY _{IR_10}		67	48 (71,6)		p-value = 0,003					
Danieis 2009a	TAP _{IR_75}		278	127 (46)	0,63 (0,45; 0,87)	NNT = 9 (6; 30)	-	-	0,006	
	OXY _{IR_10}		279	160 (57)						
Stegmann 2008	TAP _{IR_100}		68	45 (66,2)	0,77 (0,37; 1,61)	-	-	-	0,493	
	OXY _{IR_10}	72 godz.	67	48 (71,6)						
Danieis 2009b	TAP _{IR_50}		119	42 (35)	0,27 (0,16; 0,45)	NNT = 4 (3; 5)	-	-	<0,001	
	OXY _{IR_15}		125	84 (67)						
	TAP _{IR_75}		120	45 (38)	0,29 (0,17; 0,50)	NNT = 4 (3; 6)	-	-	<0,001	
	OXY _{IR_15}		125	84 (67)						
Danieis 2009a	TAP _{IR_100}		118	58 (49)	0,47 (0,28; 0,79)	NNT = 6 (4; 18)	-	-	0,005	
	OXY _{IR_15}		125	84 (67)						
Wymioty	TAP _{IR_50}		275	34 (12)	0,41 (0,26; 0,64)	NNT= 8 (6; 15)	0,38 (0,26; 0,56) (fixed model)	Cochran Q= 0,325 I ² (inconsistency) = 0,0%	< 0,001	
	OXY _{IR_10}	72 godz.	279	72 (26)		p-value <0,001	NNT = 7 (5;11)			
	TAP _{IR_50}		67	11 (16,4)	0,31 (0,14; 0,64)	NNT = 5 (3; 14)				

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	P
Zaparcia	2008	OXY_IR_10		67	26 (38,8)	0,70)	p-value = 0,005			
		TAP_IR_75		278	77 (28)	1,10 (0,76; 1,60)				0,614
	Daniels 2009a	OXY_IR_10		279	72 (26)					
		TAP_IR_100		68	24 (35,3)	0,86 (0,43; 1,73)				0,673
	Stegmann 2008	OXY_IR_10		67	26 (38,8)					
		TAP_IR_50		119	22 (18)	0,32 (0,18; 0,57)	NNT = 5 (3; 9)			<0,001
	Daniels 2009b	OXY_IR_15		125	52 (42)					
		TAP_IR_75		120	25 (21)	0,37 (0,21; 0,65)	NNT = 5 (4; 11)			<0,001
	Daniels 2009a	OXY_IR_15		125	52 (42)					
		TAP_IR_100		118	38 (32)	0,67 (0,39; 1,13)				0,130
	Daniels 2009a	OXY_IR_15		125	52 (42)					
		TAP_IR_50		275	22 (8)	0,70 (0,39; 1,24)	p-value = 0,215	0,58 (0,35; 0,97) (fixed model)	Cochran Q= 1,680 I ² (inconsistency) = 40,5%	0,037
Stegmann 2008	OXY_IR_10		279	31 (11)						
	TAP_IR_50		67	4 (6,0)	0,29 (0,09; 0,96)	NNT= 9 (5; 130) p-value = 0,042	NNT = 21 (11; 271)			
Daniels 2009a	OXY_IR_10		67	12 (17,9)						
	TAP_IR_75		278	15 (5)	0,46 (0,24; 0,87)	NNT = 18 (10; 86)			0,016	
Stegmann 2008	OXY_IR_10		279	31 (11)						
	TAP_IR_100		68	5 (7,4)	0,36 (0,12; 1,10)				0,073	
Daniels 2009b	OXY_IR_10	72 godz.	67	12 (17,9)						
	TAP_IR_50		119	8 (7)	0,40 (0,17; 0,96)	NNT = 12 (7; 136)			0,040	
Daniels 2009b	OXY_IR_15		125	19 (15)						
	TAP_IR_75		120	1 (1)	0,05 (0,01; 0,36)	NNT = 7 (5; 13)			0,003	
Daniels 2009a	OXY_IR_15		125	19 (15)						
	TAP_IR_100		118	12 (10)	0,63 (0,29; 1,37)				0,243	
Zawroty głowy	OXY_IR_15		125	19 (15)						
	TAP_IR_50		275	41 (15)	0,58 (0,37; 0,89)	NNT = 12 (7; 55) p-value = 0,013	0,51 (0,35; 0,74) (fixed model)	Cochran Q= 1,072 I ² (inconsistency)	< 0,001	
Daniels 2009a	OXY_IR_10		279	65 (23)						

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	p
Stegmann 2008		TAP _{IR_50}		67	22 (32,8)	0,37 (0,19; 0,75)	NNT = 5 (3; 15) p-value = 0,006	NNT = 9 (6; 19)	= 6,7%	
		OXY _{IR_10}		67	38 (56,7)					
Daniels 2009a		TAP _{IR_75}		278	69 (25)	1,09 (0,74; 1,60)				0,674
		OXY _{IR_10}		279	65 (23)					
Stegmann 2008		TAP _{IR_100}		68	44 (64,7)	1,40 (0,70; 2,80)				0,343
		OXY _{IR_10}		67	38 (56,7)					
Daniels 2009b		TAP _{IR_50}		119	19 (16)	0,45 (0,24; 0,84)	NNT = 8 (5; 31)			0,012
		OXY _{IR_15}		125	37 (30)					
		TAP _{IR_75}		120	26 (22)					
		OXY _{IR_15}		125	37 (30)					
		TAP _{IR_100}		118	37 (31)	1,09 (0,63; 1,88)				0,766
		OXY _{IR_15}		125	37 (30)					
Daniels 2009a		TAP _{IR_50}		275	20 (7)	0,58 (0,34; 1,04)			Cochran Q= 1,573 I ² (inconsistency) = 36,4%	0,181
		OXY _{IR_10}		279	33 (12)					
Stegmann 2008		TAP _{IR_50}		67	19 (28,4)	1,08 (0,51; 2,29)				0,73 (0,46; 1,16) (fixed model)
		OXY _{IR_10}		67	18 (26,9)					
Daniels 2009a		TAP _{IR_75}	72 godz.	278	37 (13)	1,14 (0,69; 1,89)				0,598
		OXY _{IR_10}		279	33 (12)					
Stegmann 2008		TAP _{IR_100}		68	25 (36,8)	1,58 (0,76; 3,29)				0,219
		OXY _{IR_10}		67	18 (26,9)					
		TAP _{IR_50}		119	14 (12)	1,15 (0,52; 2,56)				0,734
		OXY _{IR_15}		125	13 (10)					
Daniels 2009b		TAP _{IR_75}	72 godz.	120	16 (13)	1,33 (0,61; 2,89)				0,478
		OXY _{IR_15}		125	13 (10)					
Senność		TAP _{IR_100}		118	25 (21)	2,32 (1,12; 4,78)	NNH = 10 (6; 60)			0,023
		OXY _{IR_15}		125	13 (10)					

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	p	
Ból głowy	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 godz.	275	56 (20)	0,72 (0,49; 1,07)	-	0,74 (0,52; 1,06) (fixed model)	Cochran Q= 0,078 I ² (inconsistency) = 0,0%	0,100	
		OXY _{IR_10}		279	73 (26)						
	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}		67	12 (17,9)	0,83 (0,35; 1,95)	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_10}		67	14 (20,9)						
	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}		278	52 (19)	0,65 (0,43; 0,97)	-	NNT= 14 (7;192)	-	-	0,036
		OXY _{IR_10}		279	73 (26)						
	Stegmann 2008	TAP _{IR_100}		68	15 (22,1)	1,07 (0,47; 2,37)	-	-	-	-	0,869
		OXY _{IR_10}		67	14 (20,9)						
	Daniels 2009b	TAP _{IR_50}		119	14 (12)	0,85 (0,40; 1,81)	-	-	-	-	0,667
		OXY _{IR_15}		125	17 (14)						
	Daniels 2009b	TAP _{IR_75}		120	13 (11)	0,77 (0,36; 1,67)	-	-	-	-	0,510
		OXY _{IR_15}		125	17 (14)						
Daniels 2009a	TAP _{IR_100}	118	14 (12)	0,86 (0,40; 1,82)	-	-	-	-	0,685		
	OXY _{IR_15}	125	17 (14)								
Świąd	Daniels 2009a	TAP _{IR_50}	72 godz.	275	14 (5)	0,48 (0,25; 0,94)	NNT= 21 (11; 198)	0,51 (0,28; 0,90) (fixed model)	Cochran Q= 0,096 I ² (inconsistency) = 0,0%	0,021	
		OXY _{IR_10}		279	28 (10)						
	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}		67	5 (7,5)	0,60 (0,18; 1,92)	-	-	-	-	-
		OXY _{IR_10}		67	8 (11,9)						
	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}		278	23 (8)	0,81 (0,45; 1,44)	-	-	-	-	0,471
		OXY _{IR_10}		279	28 (10)						
	Stegmann 2008	TAP _{IR_100}		68	5 (7,4)	0,59 (0,18; 1,89)	-	-	-	-	0,371
		OXY _{IR_10}		67	8 (11,9)						
	Daniels 2009b	TAP _{IR_50}		119	4 (3)	0,26 (0,08; 0,79)	-	NNT = 12 (7; 48)	-	-	0,018
		OXY _{IR_15}		125	15 (12)						
	Daniels 2009b	TAP _{IR_75}		120	11 (9)	0,74 (0,33; 1,68)	-	-	-	-	0,473
		OXY _{IR_15}		125	15 (12)						
Daniels 2009b	TAP _{IR_100}	118	20 (17)	1,50 (0,73; 3,08)	-	-	-	-	0,274		
	OXY _{IR_15}	125	15 (12)								

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	P
Świąd uogólniony	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}		67	5 (7,5)					
		OXY _{IR_10}		67	7 (10,4)	0,69 (0,21; 2,30)	-	-	-	0,547
		TAP _{IR_100}		68	9 (13,2)	1,31 (0,46; 3,74)	-	-	-	0,617
		OXY _{IR_10}		67	7 (10,4)					
Uczucie gorąca	Daniels 2009b	TAP _{IR_50}		119	2 (2)	0,15 (0,03; 0,67)	NNT = 12 (7; 35)	-	-	0,013
		OXY _{IR_15}		125	13 (10)					
		TAP _{IR_75}		120	5 (4)					
		OXY _{IR_15}		125	13 (10)	0,38 (0,13; 1,09)	-	-	-	0,070
Zmniejszona saturacja tlenem	Stegmann 2008	TAP _{IR_100}		118	8 (7)	0,63 (0,25; 1,57)	-	-	-	0,319
		OXY _{IR_15}		125	13 (10)					
		TAP _{IR_50}	72 godz.	67	5 (7,5)	0,69 (0,21; 2,30)	-	-	-	0,547
		OXY _{IR_10}		67	7 (10,4)					
Nadmierne pocenie się	Stegmann 2008	TAP _{IR_100}		68	2 (2,9)	0,26 (0,05; 1,30)	-	-	-	0,101
		OXY _{IR_10}		67	7 (10,4)					
		TAP _{IR_50}		67	2 (3,0*)	1,00 (0,14; 7,32)	-	-	-	1,000
		OXY _{IR_10}		67	2 (3,0*)					
Nadmierne pocenie się	Daniels 2009b	TAP _{IR_100}		68	3 (4,4*)	1,50 (0,24; 9,28)	-	-	-	0,663
		OXY _{IR_10}		67	2 (3,0*)					
		TAP _{IR_50}		67	4 (6,0)	0,54 (0,15; 1,95)	-	-	-	0,351
		OXY _{IR_10}		67	7 (10,4)					
Nadmierne pocenie się	Daniels 2009b	TAP _{IR_100}		68	6 (8,8)	0,83 (0,26; 2,61)	-	-	-	0,749
		OXY _{IR_10}		67	7 (10,4)					
		TAP _{IR_50}	72 godz.	119	0 (0,0)	0,06 (0,00; 1,02)	-	-	-	0,052
		OXY _{IR_15}		125	8 (6)					
Nadmierne pocenie się	Daniels 2009b	TAP _{IR_75}		120	6 (5)	0,77 (0,26; 2,29)	-	-	-	0,638
		OXY _{IR_15}		125	8 (6)					
		TAP _{IR_100}		118	5 (4)	0,65 (0,21; 2,04)	-	-	-	0,457
		OXY _{IR_15}		125	8 (6)					

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	p
Gorączka	Daniels 2009b	TAP_IR_50	72 godz.	119	1 (1)	0,52 (0,05; 5,83)	-	-	-	0,597
		OXY_IR_15		125	2 (2)					
		TAP_IR_75		120	7 (6)					
		OXY_IR_15		125	2 (2)					
Podwyższony poziom ALT	Daniels 2009a	TAP_IR_100	72 godz.	118	0 (0)	0,20 (0,01; 4,39)	-	-	-	0,308
		OXY_IR_15		125	2 (2)					
		TAP_IR_50		275	8 (3,0)					
		OXY_IR_10		279	14 (5,0)					
Nudności i/lub wymioty	Daniels 2009a	TAP_IR_75	72 godz.	278	7 (3,0)	0,49 (0,19; 1,23)	-	-	-	0,129
		OXY_IR_10		279	14 (5,0)					
		TAP_IR_50		275	96* (35)					
		OXY_IR_10		279	165* (59)					
Nudności i/lub wymioty	Daniels 2009b	TAP_IR_75	72 godz.	278	142* (51)	0,37 (0,26; 0,52)	NNT = 5 (4; 7)	-	-	<0,001
		OXY_IR_10		279	165* (59)					
		TAP_IR_50		119	±					
		OXY_IR_15		125	88* (70)					
Nudności i/lub wymioty	Daniels 2009b	TAP_IR_75	72 godz.	120	49* (41)	0,29 (0,17; 0,49)	NNT = 4 (3; 6)	-	-	<0,001
		OXY_IR_15		125	88* (70)					
		TAP_IR_100		118	63* (53)					
		OXY_IR_15		125	88* (70)					

obliczone na podstawie dostępnych danych

* & 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku u pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*);

† W 4. dniu leczenia u pacjenta odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci niedrożności jelita cienkiego;

‡ W chwili zakończenia badania u pacjenta odnotowano wirusowe zapalenie mięśnia sercowego z zastoinową niewydolnością serca oraz zapaleniem płuc;

** Dane z rejestru ClinicalTrials.gov (NCT00771758);

^ Autorzy badania podsumowują, iż, te ciężkie zdarzenia niepożądane nie są związane z zastosowanym leczeniem;

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z trzech badań (*Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. tapentadolu IR w porównaniu do oksykodonu IR, w ocenie TEAEs ogółem oraz poszczególnych TEAEs tj. nudności, wymiotów, nudności i/lub wymiotów, zaparc i świądu w populacji osób dorosłych z ostrym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych:

- Przerwania udziału w badaniu

W dwóch włączonych badaniach (*Stegmann 2008, Daniels 2009a*) częstość wystąpienia przerwania udziału w badaniu ogółem była stosunkowo niska (<10,2%) oraz zbliżona w porównywanych grupach terapeutycznych. Jedynie w badaniu *Daniels 2009b* częstość wystąpienia omawianego punktu końcowego była numerycznie wyższa w grupie TAP_{IR_50} (23,5%) oraz TAP_{IR_75} (20%) względem grupy OXY_{IR_15} (14,4%). Obliczone ilorazy szans dla wszystkich omawianych porównań (TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_15}; TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15}; TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_15}) nie wykazują istotności statystycznej. A zatem, bez względu na zastosowaną dawkę ocenianej interwencji (TAP_{IR_50}, TAP_{IR_75}, TAP_{IR_100}) nie odnotowano istotnych różnic względem technologii alternatywnej (OXY_{IR_10}, OXY_{IR_15}) w ocenie częstości wystąpienia przerwania z badania ogółem.

Należy zwrócić uwagę, iż rozbieżności w częstości wystąpienia przerwania udziału w badaniu mogą być podyktowane protokołem poszczególnych badań.

Również częstości wystąpienia przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) była zbliżona we wszystkich porównywanych grupach, a obliczone ilorazy szansy nie wykazują znamienności statystycznej. Należy podkreślić, iż zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i grupie oksykodonu IR częstość wystąpienia omawianego punktu końcowego była bardzo niska, nieprzekraczająca 5%. W badaniu *Stegmann 2008* zaznaczono, iż : 1) w grupie TAP_{IR_50} nie wystąpiły przypadki przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych; 2) w grupie TAP_{IR_100} dwóch pacjentów zrezygnowało z badania z powodu AEs (jeden z powodu nudności oraz drugi z powodu świądu, nudności, zmęczenia i wymiotów); 3) w grupie OXY_{IR_10} u 3 pacjentów wystąpił omawiany punkt końcowy (2 pacjentów zrezygnowało z powodu nudności i wymiotów oraz 1 pacjent zrezygnował z powodu uderzenia gorąca i nudności). Istotnym jest również fakt, iż jak słusznie zaznaczyli autorzy badania *Daniels 2009b*, większość odnotowanych AEs będących powodem rezygnacji z badania to typowe zdarzenia niepożądane występujących u chorych leczonych silnymi opioidami (tj. agonistami receptora opioidowego μ).

Jedynie w ocenie przerwania udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia wykazano różnice znamienne statystycznie pomiędzy TAP_{IR_50} a OXY_{IR_15}. Obliczony iloraz szans na podstawie badania *Daniels 2009b* wynosi 2,48 (95% CI: 1,15; 5,35) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść OXY_{IR_15}. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP_{IR_50} jest 2,48 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNH wynosi 10 (95% CI: 6; 54). Jednakże brak jest wytycznych określających, czy badane dawki są względem siebie ekwianalgetyczne, co obniża wiarygodność otrzymanych wyników.

- Ciężkie zdarzenia niepożądane

Informacje dotyczące wystąpienia u pacjentów ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w dwóch badaniach (*Daniels 2009a, Daniels 2009b*). Ciężkie zdarzenia niepożądane miały miejsce u jednostkowej liczby pacjentów (po 1 pacjencie z grupy TAP_{IR_50}, TAP_{IR_75} oraz OXY_{IR_10}). Obliczone ilorazy szans w zakresie analizowanych porównań (tj. TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_15}; TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15}) nie wykazują znamienności statystycznej.

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

○ Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)

Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie pacjentów leczonych tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu zarówno w dawce 50 mg, jak i 75 mg była istotnie niższa (dla TAP_{IR_50}: 68-70% oraz TAP_{IR_75}: 75%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących OXY_{IR} w dawce 10 mg (83%) lub 15 mg (87%). Jedynie w zakresie porównania TAP_{IR_100} z OXY_{IR_15} częstość wystąpienia omawianego punktu końcowego była zbliżona w obu grupach, a obliczony iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej [(OR = 0,82 (95% CI: 0,40; 1,69)].

Dane powyżej świadczą, iż wraz ze wzrostem dawki tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu wzrasta częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem.

W ramach analizowanych porównań obliczone ilorazy szans dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynoszą:

- TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} → OR=0,43 (95% CI: 0,29; 0,64), a zatem szansa wystąpienia TEAEs ogółem jest mniejsza w grupie TAP_{IR_50} i stanowi 43% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 13), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_50} zamiast OXY_{IR_10}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy;
- TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} → OR=0,61 (95% CI: 0,40; 0,93), a zatem szansa wystąpienia TEAEs ogółem jest mniejsza w grupie TAP_{IR_75} i stanowi 61% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 13 (95% CI: 7; 80), co oznacza, iż lecząc 13 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_75} zamiast OXY_{IR_10}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem;
- TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_15} → OR=0,34 (95% CI: 0,18; 0,65), a zatem szansa wystąpienia TEAEs ogółem jest mniejsza w grupie TAP_{IR_50} i stanowi 34% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_15}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 14), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_50} zamiast OXY_{IR_15}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy;
- TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15} → OR=0,44 (95% CI: 0,23; 0,86), a zatem szansa wystąpienia TEAEs ogółem jest mniejsza w grupie TAP_{IR_75} i stanowi 44% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_15}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 41), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_75} zamiast OXY_{IR_15}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem.

Do najczęściej występujących w badaniach *Daniels 2009a* i *Daniels 2009b* zdarzeń niepożądanych (≥5% w jednej z grup) zaliczono: nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy oraz senność. Autorzy włączonych badań stwierdzili jednak, że większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

• Nudności i/lub wymioty

Częstość wystąpienia nudności i/lub wymiotów w okresie 72 godzin leczenia (*Daniles 2009a* i *Daniles 2009b*) była istotnie niższa zarówno w grupie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg (35%) względem oksykodonu IR w dawce 10 mg (59%), jak i w przypadku tapentadolu IR w dawce 75 mg (41%) oraz 100 mg (53%) względem grupy oksykodonu IR w dawce 15 mg (70%). Jedynie w zakresie porównania TAP_{IR_75}

Topentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

vs OXY_{IR_10} obliczony iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej, wskazując na brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami [OR=0,72 (95% CI: 0,51; 1,02)].

Interpretacja otrzymanych wyników (na podstawie pojedynczych badań) z podziałem na analizowane porównania jest następująca:

- Dla porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} obliczony iloraz szans wynosi 0,37 (95% CI: 0,26; 0,52), a zatem szansa wystąpienia nudności i/lub wymiotów jest mniejsza w grupie TAP_{IR_75} i stanowi 37% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_75} zamiast OXY_{IR_10}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności i/lub wymiotów. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy;
- Dla porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15} obliczony iloraz szans wynosi 0,29 (95% CI: 0,17; 0,49), a zatem szansa wystąpienia nudności i/lub wymiotów w grupie TAP_{IR_75} stanowi 29% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_15}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_75} zamiast OXY_{IR_15}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności i/lub wymiotów. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy;
- Dla porównania TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_15} obliczony iloraz szans wynosi 0,48 (95% CI: 0,28; 0,82), a zatem szansa wystąpienia nudności i/lub wymiotów jest mniejsza w grupie TAP_{IR_100} i stanowi 48% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_15}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 21), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_75} zamiast OXY_{IR_15}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności i/lub wymiotów.
- TEAE: Nudności.

Odsetki pacjentów, u których po 3 dniach leczenia wystąpiły nudności były niższe w grupie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu, niż w grupie oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu, bez względu na zastosowaną dawkę zarówno ocenianej interwencji, jak i grupy kontrolnej.

Dla większości analizowanych porównań obliczone ilorazy szans wykazują znamienność statystyczną oraz kliniczną na korzyść tapentadolu. Poniżej interpretacja otrzymanych wyników (na podstawie pojedynczych badań) z podziałem na analizowane porównania:

- Dla porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} obliczony iloraz szans wynosi 0,63 (95% CI: 0,45; 0,87), a zatem szansa wystąpienia nudności jest mniejsza w grupie TAP_{IR_75} i stanowi 63% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 30), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_75} zamiast OXY_{IR_10}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności;
- Dla porównania TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_10} obliczony iloraz szans wynosi 0,77 (95% CI: 0,37; 1,61) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy w grupie TAP_{IR_100} były wprawdzie numerycznie niższe (46%) względem grupy OXY_{IR_10}, ale szeroki przedział ufności, obejmujący wartość „1” wskazuje na brak znamienności statystycznej uzyskanej różnicy;
- Dla porównania TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_15} obliczony iloraz szans wynosi 0,27 (95% CI: 0,16; 0,45), a zatem szansa wystąpienia nudności w grupie TAP_{IR_50} stanowi 27% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_15}.

Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_50} zamiast OXY_{IR_15}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy;

- Dla porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15} obliczony iloraz szans wynosi 0,29 (95% CI: 0,17; 0,50), a zatem szansa wystąpienia nudności jest mniejsza w grupie TAP_{IR_75} i stanowi 29% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_15}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_75} zamiast OXY_{IR_15}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy;
- Dla porównania TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_15} obliczony iloraz szans wynosi 0,47 (95% CI: 0,28; 0,79), a zatem szansa wystąpienia nudności w grupie w grupie TAP_{IR_100} stanowi 47% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_15}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 18), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_100} zamiast OXY_{IR_15}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nudności.
- TEAE: Wymioty.

Częstość wystąpienia wymiotów była istotnie niższa w grupie TAP_{IR_50} (12%-18%) niż w grupie OXY_{IR_10} (26-38,8%) po 3 dniach leczenia. W oparciu o badanie *Daniels 2009b* można zauważyć, że wraz ze wzrostem dawki tapentadolu IR, wzrasta częstość nudności, które pomimo obserwowanego wzrostu są nadal niższe niż w grupie OXY_{IR_15}.

Dla 3 analizowanych porównań tj. TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_15} obliczone ilorazy szans na podstawie pojedynczych badań (*Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b*) nie wykazują znamienności statystycznej. A zatem pomiędzy wskazanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic.

Jedynie w przypadku dla porównań TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_15} oraz TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15} obliczone ilorazy szans wykazały istotność statystyczną i wynoszą odpowiednio 0,32 (95% CI: 0,18; 0,57) oraz 0,37 (95% CI: 0,21; 0,65). A zatem szanse wystąpienia wymiotów w grupie TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75} stanowią odpowiednio 32% oraz 37% analogicznych szans w grupie OXY_{IR_15}. Oszacowane wartości NNT wskazują na istotność kliniczną obserwowanych różnic.

- TEAE: Zaparcia.

Podobnie, jak w przypadku innych poddanych ocenie zdarzeń żołądkowo-jelitowych, również częstość wystąpienia zaparć była niższa w ocenianej interwencji względem grupy kontrolnej, bez względu na zastosowaną w badaniach dawkę i czas leczenia. Najniższa częstość odnotowanych zaparć miała miejsce w przypadku dwóch najniższych dawek tapentadolu (tj. 50 mg oraz 75 mg podawane co 4-6h), nie przekraczając 8%. W przypadku dawki TAP_{IR_100} częstość obserwowanych zaparć była również stosunkowo niska i wahała się w granicy 7,4%-10%. Natomiast w grupie oksykodonu (obie analizowane dawki) częstość wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosiła od 11% do 17,9%. Nie stwierdzono zależności efektu od dawki.

Dla 2 analizowanych porównań tj. TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_10} i TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_15} obliczone ilorazy szans na podstawie pojedynczych badań (odpowiednio *Stegmann 2008, Daniels 2009b*) nie wykazały znamienności statystycznej. A zatem pomiędzy wskazanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic.

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Natomiast w przypadku porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} oraz TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15} obliczone ilorazy szans wykazują znamienność statystyczną na korzyść TAP_{IR_75}. Szanse wystąpienia zapać w grupie TAP_{IR_75} stanowią odpowiednio 46% oraz 5% analogicznych szans odpowiednio w grupie OXY_{IR_10} oraz OXY_{IR_15}.

- TEAE: Zawroty głowy.

Częstość wystąpienia omawianego punktu końcowego zarówno w grupie ocenianej interwencji (TAP_{IR_50}: 32,8%; TAP_{IR_100}: 64,7%) jak i grupie kontrolnej (OXY_{IR_10}: 56,7%) była najwyższa w badaniu *Stegmann 2008*. Rozbieżności względem trzech pozostałych badań (*Daniel 2009a*, *Daniels 2009b*), gdzie odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie omawianego punktu końcowego były znacznie niższe, mogą być podyktowane niemożnością stosowania (lub możliwością, ale w bardzo ograniczonym zakresie) w ww. badaniach leków dodatkowych. Dane z badania *Daniels 2009b* wskazują, że wraz ze wzrostem zastosowanej dawki tapentadolu wzrasta częstość zawrotów głowy, osiągając najwyższą wartość 31% dla TAP_{IR_100}. Istotnym jest fakt, iż odsetki pacjentów z grupy tapentadolu 50 mg (16%) były prawie dwukrotnie niższe względem grupy oksykodonu 15 mg (30%).

Na podstawie pojedynczego badania (*Daniels 2009b*), jedynie obliczony iloraz szans [OR = 0,45 (95% CI: 0,24; 0,84)] dla porównania TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_15} wykazuje istotność statystyczną. Szansa wystąpienia zawrotów głowy w grupie TAP_{IR_50} stanowi 45% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_15}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 31), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_50} zamiast OXY_{IR_15}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zawrotów głowy.

W przypadku pozostałych porównań (TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15}; TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_15}) dla 3 – dniowego okresu leczenia obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

- TEAE: Senność.

Częstość wystąpienia omawianego punktu końcowego zarówno w grupie ocenianej interwencji (TAP_{IR_50}: 28,4%; TAP_{IR_100}: 36,8%) jak i grupie kontrolnej (OXY_{IR_10}: 26,9%) była najwyższa w badaniu *Stegmann 2008*. Rozbieżności względem dwóch pozostałych badań (*Daniel 2009a*, *Daniels 2009b*), gdzie odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie omawianego punktu końcowego były znacznie niższe, mogą być podyktowane niemożnością stosowania (lub możliwością, ale w bardzo ograniczonym zakresie) w ww. badaniach leków dodatkowych. W zakresie porównywanych dawek częstość wystąpienia senności była zbliżona. Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_10}; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_15}; TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_15}; TAP_{IR_100} vs OXY_{IR_15}) dla 3 – dniowego okresu leczenia oraz porównań dla 10 – dniowego okresu (TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} i TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}) nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie (szeroki przedział ufności, obejmujący wartość „1” wskazuje na brak znamienności statystycznej uzyskanych różnic w oparciu o parametr OR).

- TEAE: Ból głowy.

Dane wskazują, że dla większości analizowanych dawek pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano zbliżoną częstość wystąpienia bólu głowy w 3 – dniowym okresie leczenia.

Jedynie szansa wystąpienia bólu głowy w grupie TAP_{IR_75} (w oparciu o dane z badania *Daniels 2009a*) stanowi 65% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10}. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. W przypadku pozostałych rozpatrywanych porównań dla 3 – dniowego okresu leczenia, nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- TEAE: Świąd i świąd uogólniony.

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia świądu oraz świądu uogólnionego była mniejsza w grupie tapentadolu (dla większości analizowanych dawek), niż w grupie oksykodonu.

- TEAE: uczucie gorąca.

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania odnotowano wystąpienie uczucia gorąca (*Stegmann 2008*) były numerycznie mniejsze w grupie tapentadolu IR (bez względu na zastosowaną dawkę) niż w grupie OXY_{IR_10}. Obliczone ilorazy szans dla omawianego punktu końcowego nie wykazują jednak znamienności statystycznej.

- TEAE: Zmniejszona saturacja tlenem.

Siedem pacjentów (2 pacjentów z TAP_{IR_50}; 3 pacjentów TAP_{IR_100} oraz 2 pacjentów z OXY_{IR_10}) biorących udział w badaniu *Stegmann 2008* doświadczyło saturacji tlenem <90%. U pacjentów odnotowano wystąpienie jednego do kilku przerywanych, sporadycznych epizodów zmniejszenia nasycenia krwi tlenem. Epizody obniżonej saturacji trwały u pacjentów od 60 sekund do 24h. Należy podkreślić, iż żaden z obserwowanych epizodów obniżonej saturacji nie wykazywał u pacjentów oznak dyskomfortu lub innych objawów klinicznych. Omawiane zdarzenie niepożądane było o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, które na podstawie opinii badaczy najprawdopodobniej nie było związane z ocenianym lekiem. Istotnym jest fakt, iż żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zmniejszonej saturacji tlenem.

- Zdarzenia niepożądane powstałe na skutek leczenia (TEAE): Nadmierne pocenie się.

Z danych powyżej wynika, że częstość wystąpienia nadmiernego pocenia się była zbliżona w zakresie większości porównywanych grup (*Stegmann 2008, Daniels 2009b*). Obliczone ilorazy szans dla omawianego punktu końcowego nie wykazują jednak znamienności statystycznej.

- TEAE: Gorączka.

W badaniu *Daniels 2009b* analizowano także częstość wystąpienia gorączki. Dla analizowanego zdarzenia niepożądanego nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (szeroki przedział ufności parametru OR obejmował wartość „1”).

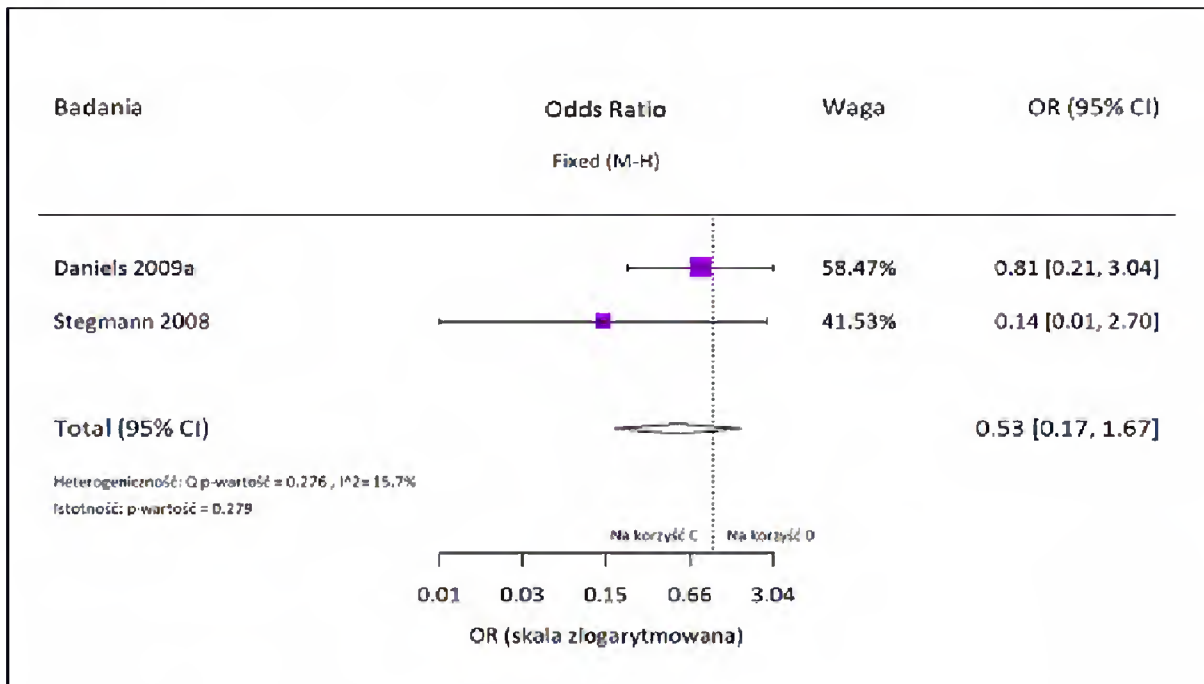
- TEAE: Podwyższony poziom ALT.

W badaniu *Daniels 2009a* analizowano także częstość wystąpienia podwyższonego poziomu ALT. Nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (szeroki przedział ufności parametru OR obejmował wartość „1”).

Poniżej przedstawiono wyniki metaanaliz wyników badań *Stegmann 2008* i *Daniels 2009a* dla porównania bezpośredniego tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg (TAP_{IR_50}) z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10mg (OXY_{IR_10}) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

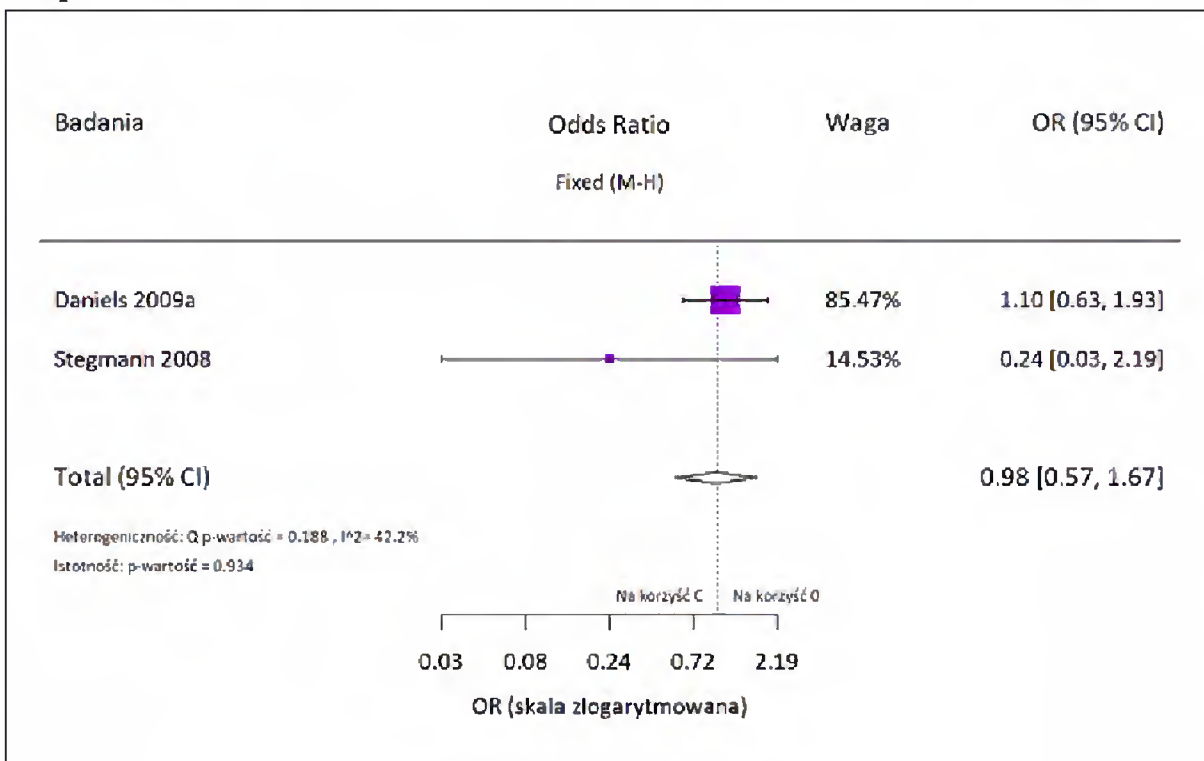
Topentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 2. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwanie leczenie z powodu AEs w okresie obserwacji 72h; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}



Obliczony w wyniku metaanalizy (Stegmann 2008, Daniels 2009a) ilorz szans przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 0,53 (95% CI: 0,17; 1,67). Wynik nie jest statystycznie znamieny (p= 0,279). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

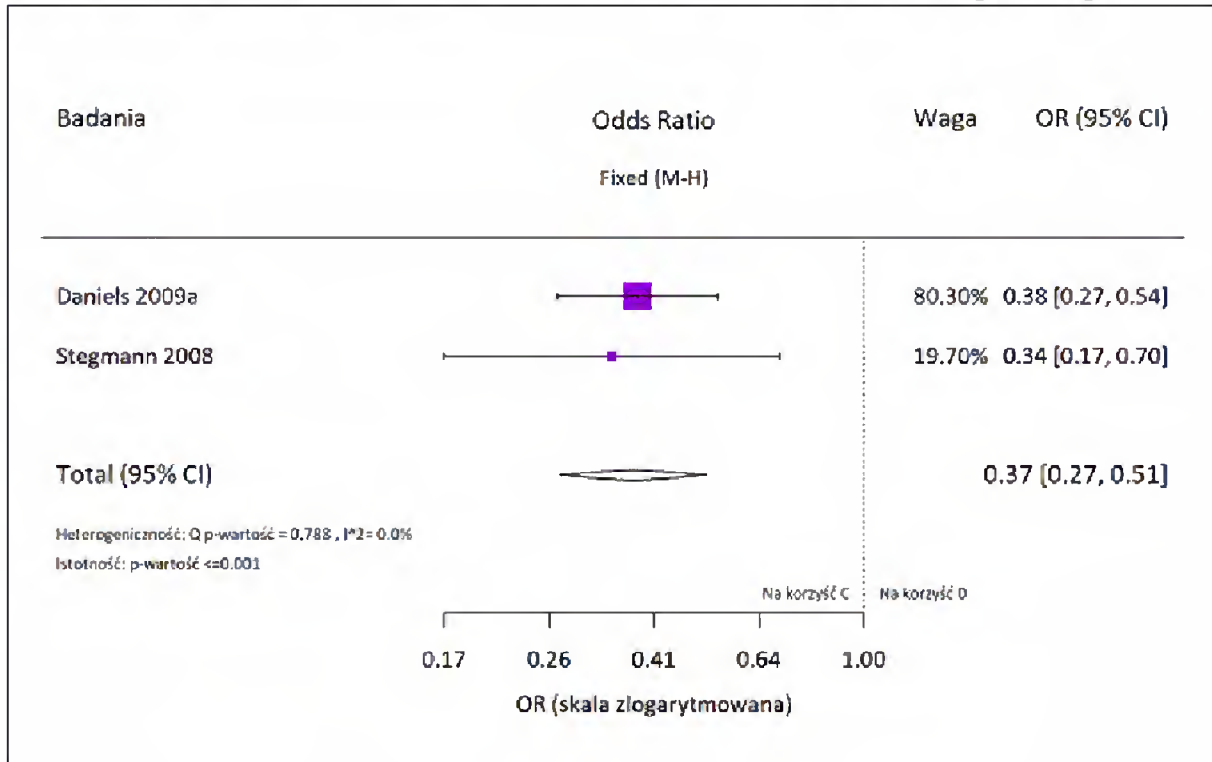
Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu ogółem – 72 godziny; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}



Topentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Obliczony w wyniku metaanalizy (Stegmann 2008, Daniels 2009a) iloraz szans przerwania udziału w badaniu ogółem wynosi 0,98 (95% CI: 0,57; 1,67). Wynik nie jest statystycznie znamienny ($p = 0,934$). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

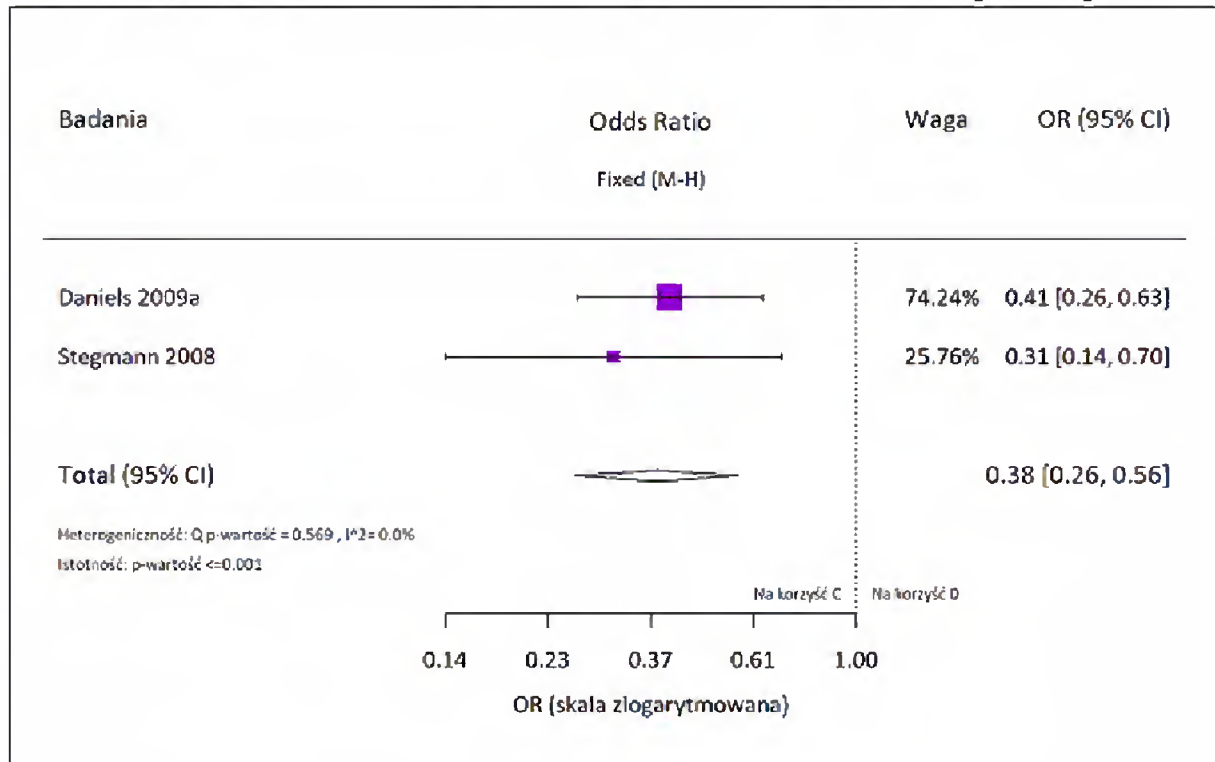
Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności – 72 godziny; TAP_{IR,50} vs OXY_{IR,10}



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy (Stegmann 2008, Daniels 2009a) obliczony iloraz szans wystąpienia nudności wynosi 0,37 (95% CI: 0,27; 0,51), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg stanowi 37% analogicznej szansy w grupie kontrolnej (OXY_{IR,10}). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP_{IR,50} ($p < 0,001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [5 (95% CI: 4; 6)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

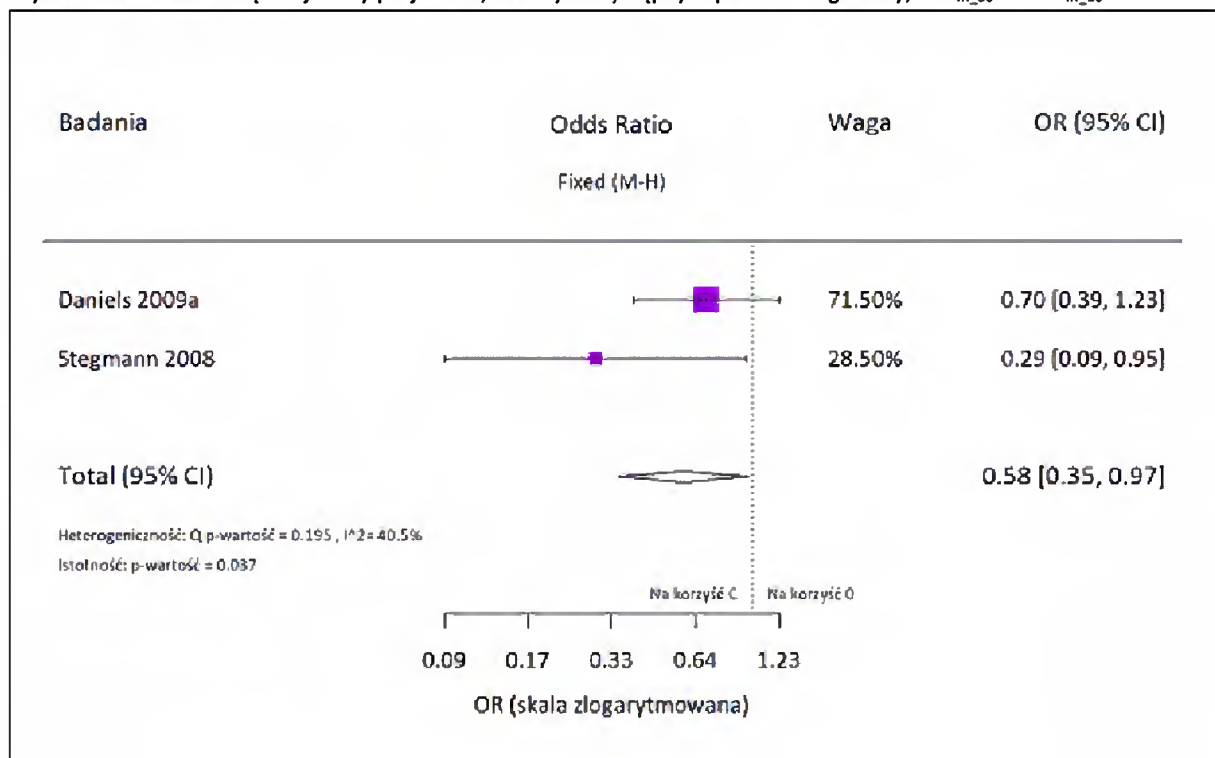
Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apaanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły wymioty – 72 godziny; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy (Stegmann 2008, Daniels 2009a) obliczony iloraz szans wystąpienia wymiotów wynosi 0,38 (95% CI: 0,26; 0,56). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP_{IR_50} stanowi 38% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10}. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP_{IR_50} (p<0,001). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [7 (95% CI: 5; 11)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

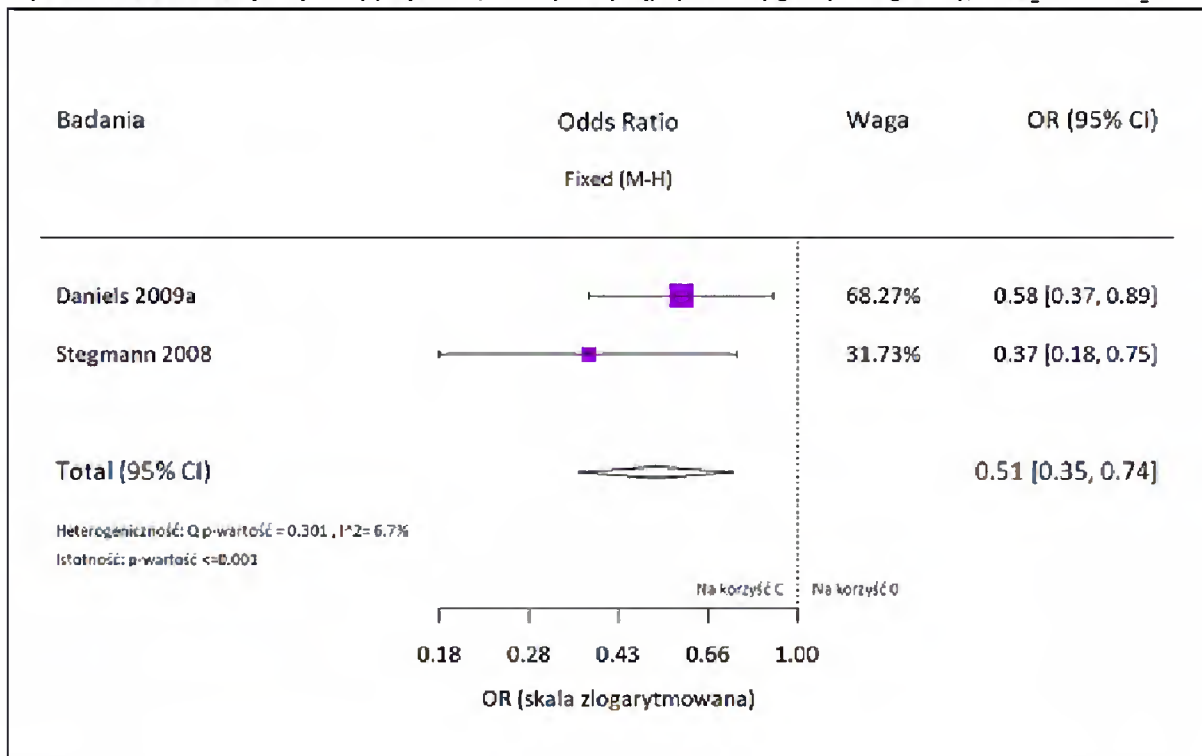
Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaparcia – 72 godziny; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}



Topentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy (Stegmann 2008, Daniels 2009a) obliczony iloraz szans wystąpienia zaparć wynosi 0,58 (95% CI: 0,35; 0,97). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie TAP_{IR_50} stanowi 58% analogicznej szansy w grupie OXY_{IR_10}. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP_{IR_50} (p=0,037). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników

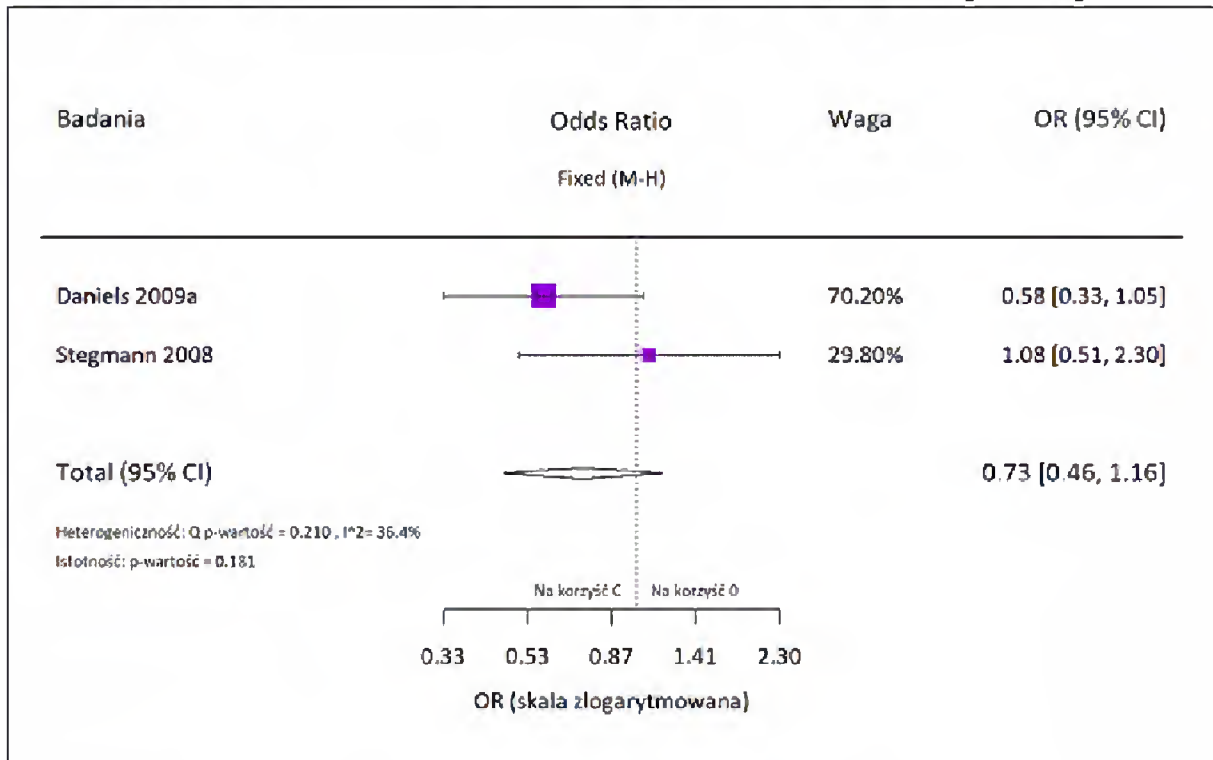
Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy – 72 godziny; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans (Stegmann 2008, Daniels 2009a) wystąpienia zawrotów głowy wynosi 0,51 (95% CI: 0,35; 0,74). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (TAP_{IR_50}) jest 0,51 razy mniejsza od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (OXY_{IR_10}). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść TAP_{IR_50} (p < 0,001). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

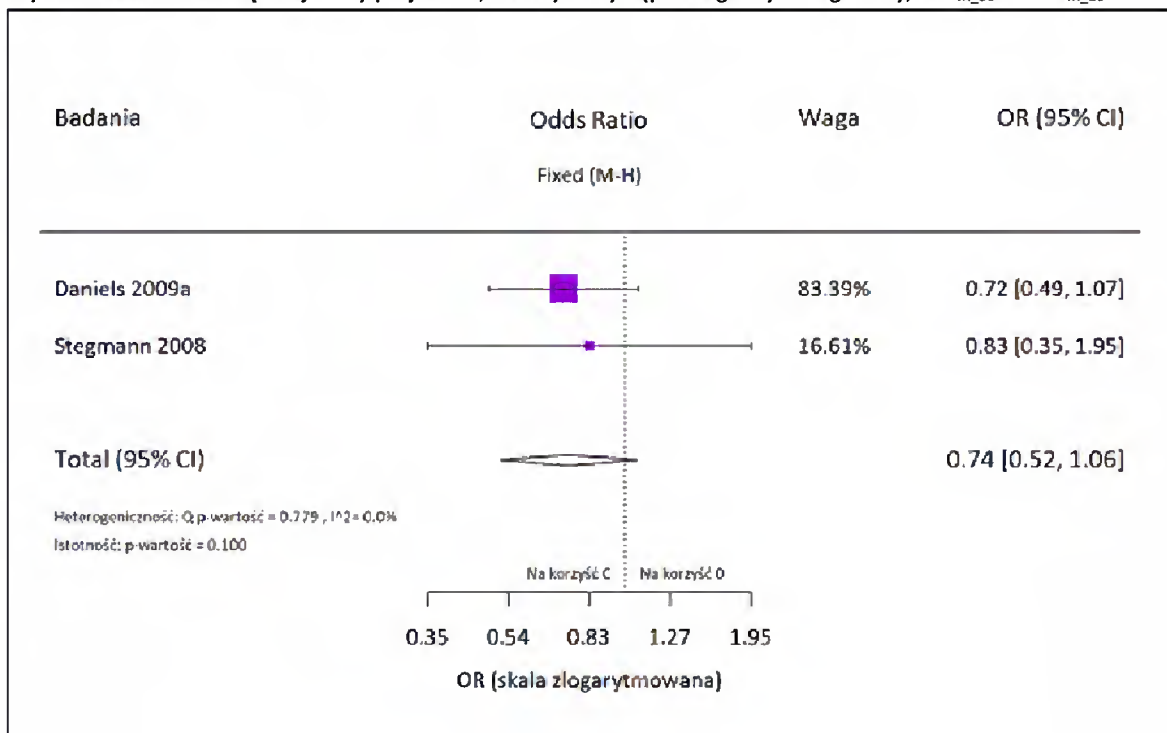
Topentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła senność – 72 godziny; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy, obliczony iloraz szans wystąpienia senności wynosi 0,73 (95% CI: 0,46; 1,16) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,181). Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanych wyników.

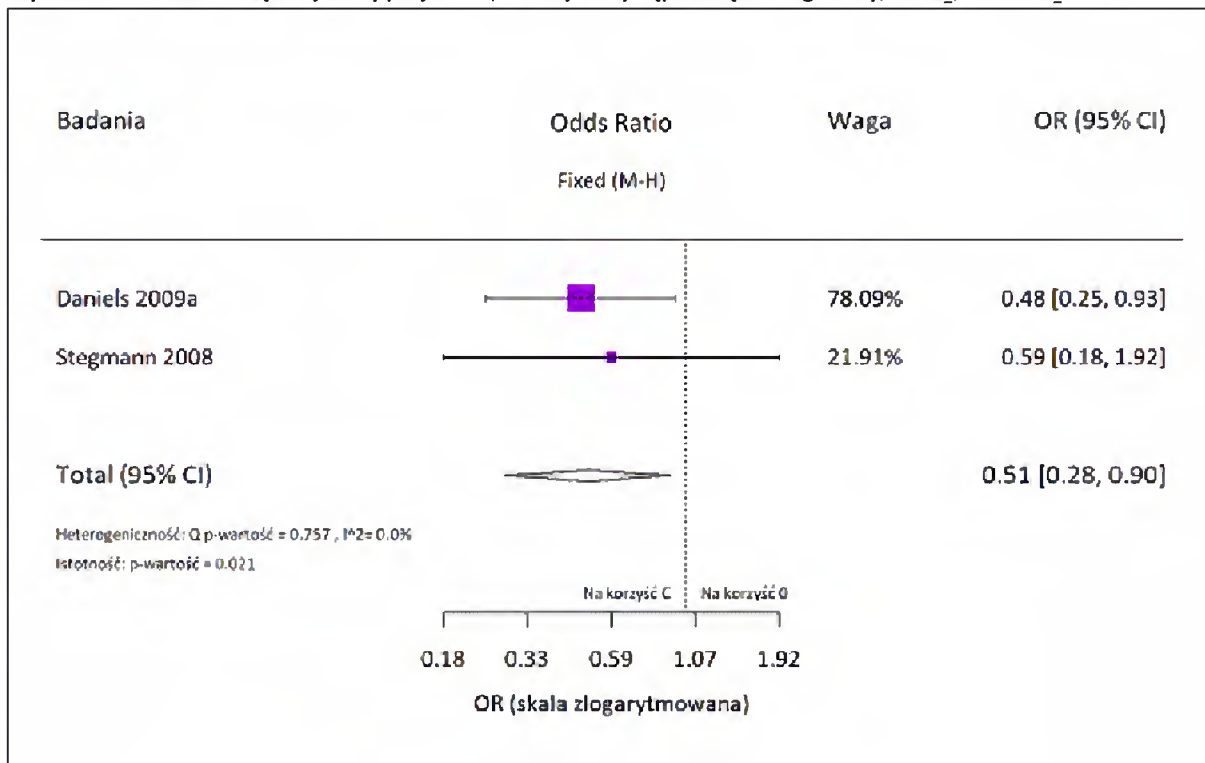
Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – 72 godziny; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}



Topentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu głowy dla porównania TAP_{IR_50} z OXY_{IR_10} wynosi 0,74 (95% CI: 0,52; 1,06). Wynik nie jest istotny statystycznie (p=0,100). Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanych wyników.

Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił świąd – 72 godziny; TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy, obliczony iloraz szans wystąpienia świądu wynosi 0,51 (95% CI: 0,28; 0,90) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy TAP_{IR_50} (p=0,021). Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 51% analogicznej szansy w grupie interwencji alternatywnej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT wynosi 21 (95% CI: 12; 122) i wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną. A zatem lecząc 20 pacjentów przez 3 dni (72h) TAP_{IR_50} zamiast OXY_{IR_10}, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku świądu.

9. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ W POPULACJI Z BÓLEM UMIARKOWANYM DO DUŻEGO U DOROSŁYCH KWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO OPERACJI: TAP IR VS OXY IR

9.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania badań do przeglądu odnaleziono dwa badania randomizowane III fazy *Hartrick 2009* [53] i *Etropolski 2011* [55] bezpośrednio porównujące leczenie tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY IR) u osób dorosłych, które doświadczyły bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, który związany był ze schyłkową chorobą zwyrodnieniową stawów (ang. *end-stage degenerative joint disease*), kwalifikującą pacjentów do operacji. Wyniki badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Hartrick* z 2009 [53] i *Etropolski* z 2011 [55]), natomiast dodatkowe dane dla obu publikacji odnaleziono w źródle niepublikowanym: rejestrze *ClinicalTrials.gov* [54, 56]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacjach, a dane ze źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacjach.

Badanie *Hartrick 2009* włączone do niniejszego przeglądu zostało również włączone do przeglądu systematycznego *Xiao 2017* opisanego w rozdziale 4 i 11.4.2.

Oba badania są wielośrodkowymi badaniami randomizowanymi z podwójnym zaśleniem typu *double-blind*. W badaniu *Hartrick 2009* próba kliniczna składała się z 4 faz: skryningu (21 dni), *run-in* (7 dni), leczenia opioidami IR *double-blind* (10 dni), *follow-up* (5 dni), natomiast badanie *Etropolski 2011* 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.

Prace badawcze miały na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji tapentadolu IR w dawkach 50 mg (TAP_{IR_50}) i 75 mg (TAP_{IR_75}) (*Hartrick 2009*, *Etropolski 2011*) w porównaniu z oksykodonom IR w dawce 10 mg (OXY_{IR_10}). Dodatkowo w obu badaniach jednym z ramion terapeutycznych było placebo, które nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy.

Szczegółowe charakterystyki włączonych badań wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wyłączenia z poszczególnych badań oraz charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w załączniku .

9.2. Ocena heterogeniczności

9.2.1. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT wg Cochrane Collaboration, oba włączone do analizy badania charakteryzuje wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędów systematycznego).

W badaniu *Hartrick 2009* pacjentów rozdzielono w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup terapeutycznych: TAP_{IR_50}, TAP_{IR_75}, OXY_{IR_10} lub PLC metodą losowo permutowanych bloków ze stratyfikacją względem ośrodka. Czas

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

trwania leczenia był ograniczony do 10 dni ze względu na wyznaczony termin operacji wymiany stawów. Natomiast w eksperymencie *Etropolski 2011* przeprowadzono komputerową procedurę randomizacji w stosunku 1:1:1:1, za pomocą automatycznego, interaktywnego systemu odpowiedzi, z warstwowaniem pod względem ośrodka. Okres stosowania TAP_{IR} vs OXY_{IR} wynosił 14 dni, natomiast w zakresie porównania TAP_{ER} vs OXY_{ER} 28 dni, jednak wyniki badania dla opioidów o kontrolowanym uwalnianiu nie będą stanowić przedmiotu niniejszej analizy. Zarówno w badaniu *Hartrick 2009* jak i w *Etropolski 2011* leki podawano doustnie co 4-6 godzin.

Analizowane badania nieznacznie różnią się między sobą pod względem liczby włączonych pacjentów, w badaniu *Hartrick 2009* na każdą grupę przypada około 160 pacjentów, podczas gdy w eksperymencie *Etropolski 2011* około 150 chorych.

Wyniki badania klinicznego *Hartrick 2009* dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji oraz pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku. W przypadku *Etropolski 2011* wyniki dla skuteczności obejmowały pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których uzyskano jeden wynik w okresie wyjściowym, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa odnoszą się do wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku w fazie *double-blind*. W obu badaniach podana została informacja o utracie pacjentów z badania, wraz z przyczyną rezygnacji. W eksperymencie *Hartrick 2009* pacjenci, którzy wymagali zastosowania terapii ratunkowej byli wykluczani z badania.

Podsumowując, nie zidentyfikowano znaczących różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano znaczącej heterogeniczności metodologicznej.

9.2.2. Heterogeniczność kliniczna

W obu badaniach populacja obejmowała pacjentów dorosłych z bólem kości i stawów o nasileniu od umiarkowanego do dużego (NR5 \geq 5 pkt.), zakwalifikowanych do operacji. Zarówno w badaniu *Hartrick 2009*, jak i *Etropolski 2011* kryteria włączenia do badań były precyzyjne sformułowane oraz zbieżne zarówno w zakresie cech demograficznych, jak i klinicznych. Dodatkowo pierwsza faza leczenia w badaniu *Etropolski 2011* (uwzględniona w analizie), w której podawano tapentadol lub oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu co 4-6 godzin w zależności od nasilenia bólu była identyczna jak dawki i interwencja stosowana w badaniu *Hartrick 2009* (cały okres trwania badania). Randomizacji w badaniu *Hartrick 2009* i *Etropolski 2011* poddano łącznie 674 i 598 pacjentów, średnia wieku w badaniu *Etropolski 2011* wynosiła 59 lat, natomiast w eksperymencie *Hartrick 2009* mediana wieku wynosiła około 60 lat.

Przeważającą część pacjentów stanowiły kobiety, których w każdym z ramion badania było około 60% w publikacji *Etropolski 2011*, tymczasem w drugim badaniu kobiet było nieznacznie więcej od mężczyzn (59%). W obu eksperymentach większa część pacjentów odczuwała ból o nasileniu dużym (≥ 6 w skali NRS).

W obydwu badaniach chorych przypisano do grup tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg (TAP_{IR_50}) oraz 75 mg (TAP_{IR_75}) względem oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg (OXY_{IR_10}) oraz placebo. W badaniu *Hartrick 2009* definitywnie zabraniano stosowania leków ratunkowych w okresie leczenia przewidzianego w badaniu w przeciwnym razie pacjentów wykluczano z badania, natomiast w *Etropolski 2011* pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych (ibuprofen, paracetamol, kwas acetylosalicylowy, naproksen, meloksykam, celekoksyb) stosowanych przed rozpoczęciem leczenia opioidami.

Na podstawie przeprowadzonej oceny heterogeniczności klinicznej włączonych badań nie identyfikowano istotnych rozbieżności, w związku z tym postanowiono przeprowadzić metaanalizę na podstawie wyników

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

badania *Hartrick 2009* i *Etopolski 2011*. Statystyczna agregacja danych zostanie przeprowadzona jedynie w zakresie zbieżnych punktów końcowych ocenianych w podobnych okresach obserwacji dla wszystkich możliwych porównań tj. TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} i TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}.

9.3. Skuteczność kliniczna

Poniżej w tabeli zebrano dostępne wyniki dotyczące punktów końcowych dla porównania tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu w populacji osób dorosłych, które doświadczyły bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Tapentodol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 25. Skuteczność kliniczna dla porównania TAP_{IR} (50mg, 75 mg) vs OXY_{IR} (10 mg).

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wynik porównania pośrodkowego MD (95%)	Ocena heterogeniczności	Wartość p
SPRID-48	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	48h	151	164,0 (123,12)	-14,10 (-41,86; 13,66)	-	-	0,319
		OXY _{IR_10}		164	178,1 (128,20)				
		TAP _{IR_75}		164	164,0 (116,87)				
		OXY _{IR_10}		164	178,1 (128,20)				
SPRID-120	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	120 h	151	434,4 (333,04)	-28,20 (-99,15; 42,75)	-	-	0,436
		OXY _{IR_10}		164	462,6 (307,26)				
		TAP _{IR_75}		164	434,1 (306,99)				
		OXY _{IR_10}		164	462,6 (307,26)				
SPRID-240	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	240 h	151	853,5 (640,36)	-0,20 (-134,83; 134,43)	-	-	0,998
		OXY _{IR_10}		164	853,7 (573,10)				
		TAP _{IR_75}		164	817,6 (595,96)				
		OXY _{IR_10}		164	853,7 (573,10)				
SPID- 120	Etropolski 2011	TAP _{IR_50}	120 h	150	153,1 (184,07) [@]	-65,30 (-110,44; -20,17)	-	-	0,005
		OXY _{IR_10}		143	218,4 (208,64) [@]				
		TAP _{IR_75}		154	161,8 (187,31) [@]				
		OXY _{IR_10}		143	218,4 (208,64) [@]				
TOTPAR- 48	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	48 h	151	82,0 (52,04)	-4,70 (-16,20; 6,80)	-	-	0,423
		OXY _{IR_10}		164	86,7 (52,03)				
		TAP _{IR_75}		164	80,3 (45,87)				
		OXY _{IR_10}		164	86,7 (52,03)				
TOTPAR- 120	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	120 h	151	202,2 (122,32)	-13,80 (-40,27; 12,67)	-	-	0,307
		OXY _{IR_10}		164	216,0 (116,85)				
		TAP _{IR_75}		164	207,6 (108,48)				
		OXY _{IR_10}		164	216,0 (116,85)				
TOTPAR- 240	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	240 h	151	376,6 (228,37)	-15,30 (-64,14; 33,54)	-	-	0,539
		OXY _{IR_10}		164	391,9 (212,55)				

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy Populacja	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH	Wynik				
								porównania pośredniego (95% CI)	Ocena heterogeniczności p			
		TAP _{IR_75}		164	384,5 (211,09)	-7,40				0,752		
		OXY _{IR_10}		164	391,9 (212,55)	(-53,25; 38,45)						
Odpowiedź na leczenie: (zmniejszenie nasilenia bólu o ≥30%)	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}		153	66 (43)						0,539	
		OXY _{IR_10}	120 h	171	68 (40)	1,15 (0,74; 1,79)						
		TAP _{IR_75}		166	68 (41)							0,823
		OXY _{IR_10}		171	68 (40)	1,05 (0,68; 1,62)						
Odpowiedź na leczenie: (zmniejszenie nasilenia bólu o ≥50%)	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}		153	42 (27)						0,554	
		OXY _{IR_10}	120 h	171	42 (25)	1,16 (0,71; 1,91)						
		TAP _{IR_75}		166	43 (26)							0,777
		OXY _{IR_10}		171	42 (25)	1,07 (0,66; 1,76)						
PGIC	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}		149	73 (49)						0,172	
		OXY _{IR_10}	10 dni	160	66 (41)	1,37 (0,87; 2,15)						
		TAP _{IR_75}		162	68 (42)							0,895
		OXY _{IR_10}		160	66 (41)	1,03 (0,66; 1,61)						

@ dane pozyskane z Clinical Trials

- Ocena nasilenia bólu

W badaniu Hartrick 2009 autorzy w ramach SPID podają jedynie informacje o spełnieniu hipotezy o spełnieniu hipotezy *non-inferiority* (dolna granica 2-stronnego 95% CI wynosiła -57 i -60 odpowiednio dla TAP_{IR_50/75} i OXY_{IR_10} nie przekroczyła wartości margin (-120) dla SPID-120). Analiza statystyczna dla pozostałych punktów końcowych oceniających natężenie bólu w czasie 2, 5 i 10 dni terapii (TOTPAR-48, TOTPAR-120, TOTPAR-240, SPRID-48, SPRID-120, SPRID-240) wykazała podobnie nieistotne statystycznie wyniki dla porównania obu interwencji (szeroki przedział ufności obejmował wartość 0) oraz także potwierdziła hipotezę *non-inferiority*.

Badanie Etropolski 2011 jedynie ukazuje (SPID 120) większą sumę różnic w nasileniu bólu na korzyść dla oksykodonu IR 10 mg w zestawieniu z tapentadolu IR w dawce zarówno 50 mg jak i 75 mg, odpowiednio MD = -65,30 (-110,44; -20,17) i MD = -56,60 (-101,82; -11,38). Wyniki są istotne statystycznie. Jednakże brak jest wytycznych określających, czy badane dawki są względem siebie ekwiwalentyczne, co obniża wiarygodność otrzymanych wyników.

Tapentodol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- Odpowiedź na leczenie ($\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ poprawa w zakresie redukcji nasilenia bólu)

Obliczone ilorazy szans wystąpienia $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ poprawy w zakresie redukcji nasilenia bólu dla porównania TAP_{IR_50} i TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} w 10 dniu (Hartrick 2009) nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

- Ogólna ocena korzyści z leczenia

Dla analizowanych porównań obliczone ilorazy szans wystąpienia bardzo dużej lub znaczącej poprawy w skali PGIC nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

9.4. Bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale oddzielnie przedstawiono bezpieczeństwo terapii dla ocenianych badań: Hartrick 2009 i Etropolski 2011.

Profil bezpieczeństwa analizowano dla następujących punktów końcowych:

- zgon ;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), i przerwania badania ogółem oraz wskutek braku skuteczności leczenia ;
- ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe na skutek leczenia;
- TEAEs ogółem;
- TEAEs występujące u $\geq 5\%$ () lub u $\geq 10\%$ () pacjentów z co najmniej jednej analizowanej grupy: nudności i/lub wymioty, zaparcia, zawroty głowy, senność, bóle głowy, świąd, uczucie gorąca, podwyższony poziom ALT, zmniejszona saturacja krwi tlenem, nadmierne pocenie się, gorączka, zmęczenie, biegunka.

Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa; TAP_{IR} (50 mg, 75 mg) vs OXY_{IR} (10 mg) – schemat statych dawek

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	p
Przerwanie leczenia powodu AE	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	21 (13)	0,36 (0,20; 0,63)	NNT = 6 (4; 13)	0,28 (0,17; 0,44) [fixed model] NNT = 6 (5; 9)	Cochran Q = 2,078 I^2 (inconsistency) = 51,9%	<0,001
	Etropolski 2011	OXY _{IR_10}	14 dni	172	52 (30)					
		TAP _{IR_50}		152*	8 (5) [#]	0,17 (0,08; 0,39)	NNT = 6 (4; 9)			
		OXY _{IR_10}		144*	35 (24) [#]					

Tapentodol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	p
	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	31 (18)	0,52 (0,31; 0,87)	NNT = 9 (5; 37)	0,49 (0,33; 0,72) [fixed model]	Cochran Q = 0,186 I ² (inconsistency) = 0,0%	<0,001
		OXY _{IR_10}	10 dni	172	52 (30)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	19 (12)*	0,44 (0,24; 0,81)	NNT = 9 (5; 31)			
		OXY _{IR_10}	14 dni	144*	35 (24)*					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	28 (18)	0,41 (0,24; 0,68)	NNT = 6 (4; 13)	0,36 (0,24; 0,53) [fixed model]	Cochran Q = 0,588 I ² (inconsistency) = 0,0 %	<0,001
		OXY _{IR_10}	10 dni	172	60 (35)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_50}	14 dni	152*	17 (11)*	0,30 (0,16; 0,55)	NNT = 6 (4; 11)			
		OXY _{IR_10}	14 dni	144*	43 (30)*					
Przerwanie leczenia ogółem	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	43 (26)	0,64 (0,40; 1,03)			Cochran Q = 0,321 I ² (inconsistency) = 0,0 %	0,003
		OXY _{IR_10}	10 dni	172	60 (35)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	28 (18)*	0,52 (0,30; 0,90)	NNT = 9 (5; 50)			
		OXY _{IR_10}	14 dni	144*	43 (30)*					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	2 (1,2)*	1,10 (0,15; 7,88)				0,927
		OXY _{IR_10}	10 dni	172	2 (1,2)*					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_50}	14 dni	152*	4 (3)*					
		OXY _{IR_10}	14 dni	144*	-					
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	2 (1,2)*	1,02 (0,14; 7,36)				0,981
		OXY _{IR_10}	10 dni	172	2 (1,2)*					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	1 (1)*					
		OXY _{IR_10}	14 dni	144*	-					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	0 (0,0)	0,34 (0,01; 8,88)		0,51 (0,05; 4,91) [PETO model]	Cochran Q = 0,574 I ² (inconsistency) = 0,0 %	0,560
		OXY _{IR_10}	10 dni	172	1 (0,6)*					
Ciężkie TEAEs	Etropolski 2011	TAP _{IR_50}	14 dni	151	1 (1)*	0,95 (0,06; 15,23)**				
		OXY _{IR_10}	14 dni	143	1 (1)*					
Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	0 (0,0)	0,33 (0,01; -)		0,33 (0,03; 3,14)	Cochran Q = 0,000	0,334	

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparty jedynie na zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	p
TEAEs ogółem	Etopolski 2011	OXY _{IR_10}		172	1 (0,6) [#]	8,36		[fixed model]	I ² (inconsistency) = 0,0 %	
		TAP _{IR_75}	14 dni	154	0 (0,0) [#]	0,32 (0,01; 7,69)				
		OXY _{IR_10}		143	1 (1) [#]					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	81 (52)	0,21 (0,12; 0,35)	NNT = 4 (3; 5)	0,28 (0,15; 0,52)	Cochran Q = 2,777	
		OXY _{IR_10}		172	144 (84)			[random model]	I ² (inconsistency) = 64,0 %	<0,001
	Etopolski 2011	TAP _{IR_50}	14 dni	151	91 [#] (60)	0,38 (0,23; 0,65)	NNT = 6 (4; 11)	0,38 (0,23; 0,65)	I ² (inconsistency) = 64,0 %	<0,001
		OXY _{IR_10}		143	114 [#] (80)					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	120 (71)	0,49 (0,29; 0,82)	NNT = 9 (5; 29)	0,55 (0,38; 0,79)	Cochran Q = 0,384	0,002
		OXY _{IR_10}		172	144 (84)			[fixed model]	I ² (inconsistency) = 0,0 %	
	Etopolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	109 [#] (71)	0,62 (0,36; 1,05)		0,62 (0,36; 1,05)		
		OXY _{IR_10}		143	114 [#] (80)					
	Poszczególne TEAEs	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	29 (18)	0,33 (0,20; 0,55)	NNT = 5 (4; 8)	0,32 (0,22; 0,47)	Cochran Q = 0,018
OXY _{IR_10}				172	70 (41)			[fixed model]	I ² (inconsistency) = 0,0 %	
Etopolski 2011		TAP _{IR_50}	14 dni	151	26 (17)	0,31 (0,18; 0,54)	NNT = 5 (4; 8)	0,31 (0,18; 0,54)		
		OXY _{IR_10}		143	57 (40)					
Hartrick 2009		TAP _{IR_75}	10 dni	168	35 (21)	0,38 (0,24; 0,62)	NNT = 6 (4; 10)	0,38 (0,27; 0,54)	Cochran Q = 0,001	<0,001
		OXY _{IR_10}		172	70 (41)			[fixed model]	I ² (inconsistency) = 0,0 %	
Etopolski 2011		TAP _{IR_75}	14 dni	154	31 (20)	0,38 (0,23; 0,64)	NNT = 6 (4; 11)	0,38 (0,23; 0,64)		
		OXY _{IR_10}		143	57 (40)					
Hartrick 2009		TAP _{IR_50}	10 dni	157	11 (7)	0,14 (0,07; 0,29)	NNT = 4 (3; 6)	0,15 (0,09; 0,25)	Cochran Q = 0,019	<0,001
		OXY _{IR_10}		172	59 (34)			[model fixed]	I ² (inconsistency) = 0,0 %	
Etopolski 2011		TAP _{IR_50}	14 dni	151	7 (5)	0,16 (0,07; 0,37)	NNT = 6 (4; 9)	0,16 (0,07; 0,37)		
		OXY _{IR_10}		143	34 (24)					
Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	23 (14)	0,30 (0,18; 0,52)	NNT = 5 (4; 9)	0,30 (0,20; 0,46)	Cochran Q = 0,004	<0,001	
	OXY _{IR_10}		172	59 (34)			[model fixed]	I ² (inconsistency) = 0,0 %		
Etopolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	13 (8)	0,30 (0,15; 0,64)	NNT = 7 (5; 11)	0,30 (0,15; 0,64)			
	OXY _{IR_10}		143	57 (40)						

Tapentodol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	P
	2011	OXY _{IR_10}		143	34 (24)	0,59)	15)		= 0,0%	
	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	7 (4)	0,13 (0,06; 0,30)	NNT = 5 (4; 7)	0,24 (0,08; 0,68) [random model]	Cochran Q = 4,432 I ² (inconsistency) = 77,4%	0,008
		OXY _{IR_10}		172	45 (26)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_50}	14 dni	151	21 (14)	0,39 (0,22; 0,70)	NNT = 7 (5; 17)			
		OXY _{IR_10}		143	42 (29)					
Zaparcia	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	11 (7)	0,20 (0,10; 0,40)	NNT = 6 (4; 9)	0,33 (0,13; 0,88) [random metoda]	Cochran Q = 4,859 I ² (inconsistency) = 79,4%	0,027
		OXY _{IR_10}		172	45 (26)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	28 (18)	0,53 (0,31; 0,92)	NNT = 9 (5; 65)			
		OXY _{IR_10}		143	42 (29)					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	29 (18)	0,75 (0,44; 1,28)	-		Cochran Q = 0,260 I ² (inconsistency) = 0,0%	0,075
		OXY _{IR_10}		172	40 (23)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_50}	14 dni	151	17 (11) [®]	0,60 (0,31; 1,16)	-			
		OXY _{IR_10}		143	25 (17) [®]					
Zawroty głowy	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	44 (26)	1,17 (0,72; 1,92)	-			
		OXY _{IR_10}		172	40 (23)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	35 (22) [®]	1,39 (0,78; 2,46)	-		Cochran Q = 0,195 I ² (inconsistency) = 0,0%	0,226
		OXY _{IR_10}		143	25 (17) [®]					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	10 (6)	0,49 (0,22; 1,07)	-			
		OXY _{IR_10}		172	21 (12)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_50}	14 dni	151	20 (13) [®]	1,13 (0,57; 2,26)	-		Cochran Q = 2,466 I ² (inconsistency) = 59,5%	0,329
		OXY _{IR_10}		143	17 (12) [®]					
Senność	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	17 (10)	0,81 (0,41; 1,60)	-			
		OXY _{IR_10}		172	21 (12)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	14 (9) [®]	0,74 (0,35; 1,57)	-		Cochran Q = 0,029 I ² (inconsistency) = 0,0%	0,327
		OXY _{IR_10}		143	17 (12) [®]					
Ból głowy	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	10 (6)	2,27 (0,76; 6,80)	-			
		OXY _{IR_10}		172	5 (3)				Cochran Q = 6,180 I ² (inconsistency)	0,891

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI)	Ocena heterogeniczności	P
	Etropolski 2011	TAP _{IR_50}	14 dni	151	6 (4) [@]	0,35 (0,13; 0,94)	NNT = 16 (9; 166)		= 83,8%	
		OXY _{IR_10}		143	15 (10) [@]					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	14 (8)	3,04 (1,07; 8,63)	NNH = 19 (10; 182)		Cochran Q = 7,971 I ² (inconsistency) = 87,5%	0,948
		OXY _{IR_10}		172	5 (3)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	7 (4) [@]	0,41 (0,16; 1,03)				
		OXY _{IR_10}		143	15 (10) [@]					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	3 (2)	0,11 (0,03; 0,37)	NNT = 8 (6; 14)		Cochran Q = 0,043 I ² (inconsistency) = 0,0%	<0,001
		OXY _{IR_10}		172	26 (15)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_50}	14 dni	151	2 (1) [@]	0,13 (0,03; 0,61)	NNT = 13 (8; 37)			
		OXY _{IR_10}		143	13 (9) [@]					
Świąd	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	8 (5)	0,28 (0,12; 0,64)	NNT = 10 (7; 25)		Cochran Q = 0,005 I ² (inconsistency) = 0,0%	<0,001
		OXY _{IR_10}		172	26 (15)					
	Etropolski 2011	TAP _{IR_75}	14 dni	154	4 (2) [@]	0,27 (0,09; 0,84)	NNT = 16 (9; 87)			
		OXY _{IR_10}		143	13 (9) [@]					
Zmęczenie	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	1 (1)	0,06 (0,01; 0,42)	NNT = 11 (7; 20)			0,005
		OXY _{IR_10}		172	18 (10)					
		TAP _{IR_75}		168	12 (7)					
		OXY _{IR_10}		172	18 (10)					
	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	2 (1)	1,10 (0,15; 7,88)			Cochran Q = 0,097 I ² (inconsistency) = 0,0%	0,766
		OXY _{IR_10}		172	2 (1)					
		TAP _{IR_50}		151	4 (2) [@]					
		OXY _{IR_10}		143	5 (3) [@]					
Biegunka	Hartrick 2009	TAP _{IR_75}	10 dni	168	9 (5)	4,81 (1,02; 22,61)	NNH = 24 (13; 232)		Cochran Q = 1,743 I ² (inconsistency) = 42,6%	0,073
		OXY _{IR_10}		172	2 (1)					
		TAP _{IR_75}		154	7 (4) [@]					
		OXY _{IR_10}		143	5 (3) [@]					
Nudności i/lub wymioty	Hartrick 2009	TAP _{IR_50}	10 dni	157	34 (21,7)	0,21 (0,12; 0,34)	NNT = 3 (3; 4)			<0,001
		OXY _{IR_10}		172	98 (57,0)					
		TAP _{IR_75}		168	50 (29,8)					
		OXY _{IR_10}		172	98 (57,0)					

obliczone na podstawie dostępnych danych

" obliczone metodą Peto

@ dane pozyskane z rejestru ClinicalTrials.gov (NCT00784277)[56]

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

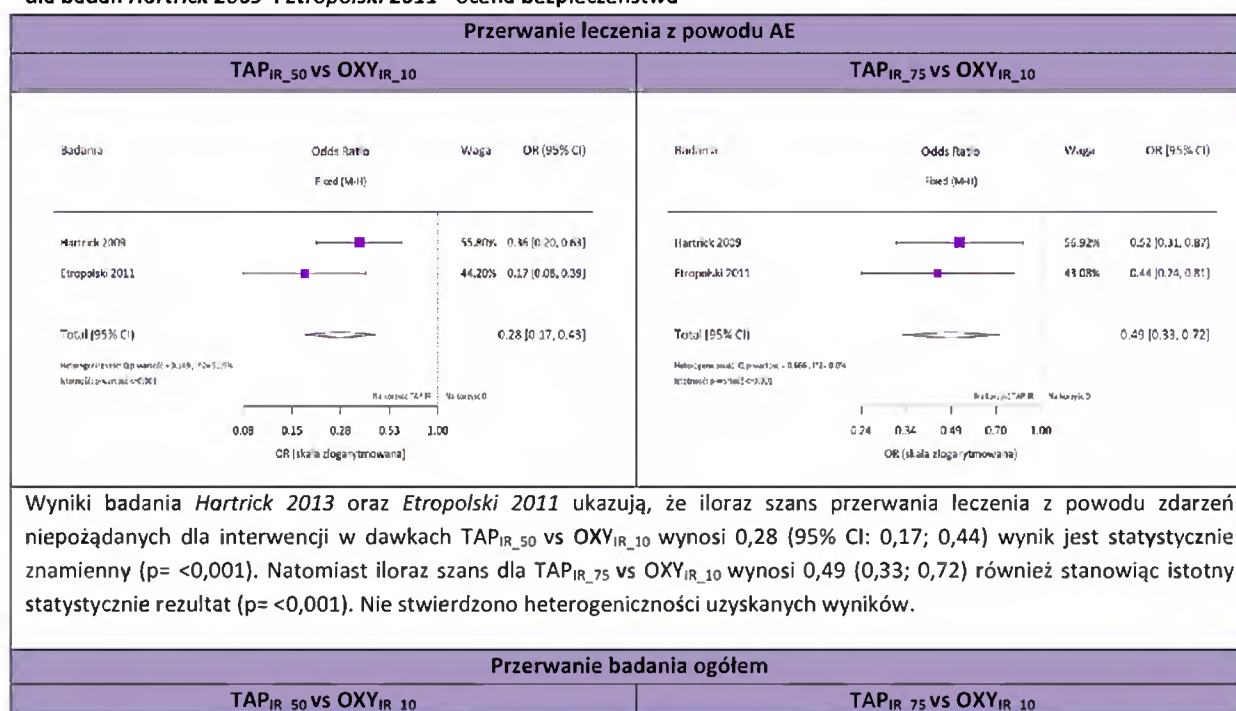
Dane pozyskane z badań *Hartrick 2013* oraz *Etropolski 2011* wskazują na znaczącą korzyść wynikającą ze stosowania tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w stosunku do pacjentów przyjmujących OXY_{IR_10} w większości punktów końcowych uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa. Do tych punktów końcowych, w których wyniki dla grupy TAP_{IR} są istotnie statystycznie lepsze od grupy OXY_{IR} w okresie 10-14 dni należą :

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- przerwanie leczenia ogółem,
- TEAE ogółem,
- TEAE takie jak:
 - nudności,
 - wymioty,
 - zaparcia,
 - świąd,
 - nudności i/lub wymioty.

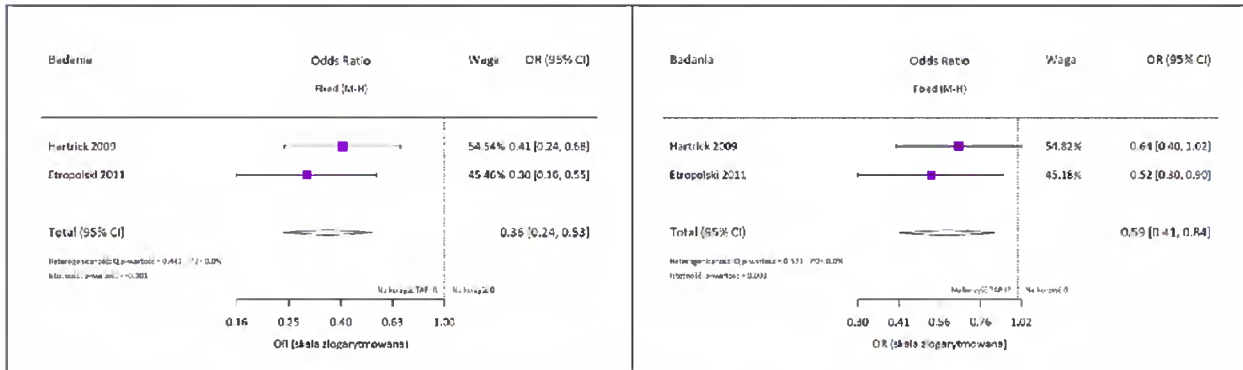
Zarówno autorzy publikacji *Hartrick 2013* jak i *Etropolski 2011* podają, iż w trakcie trwania badania nie odnotowano zgonów.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy wyników badań *Hartrick 2009* i *Etropolski 2011* dla porównania bezpośredniego tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg i 75 mg z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Tabela 27. Wyniki metaanaliz dla porównania TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} oraz TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} w okresie obserwacji 10-14 dni dla badań *Hartrick 2009* i *Etropolski 2011* – ocena bezpieczeństwa

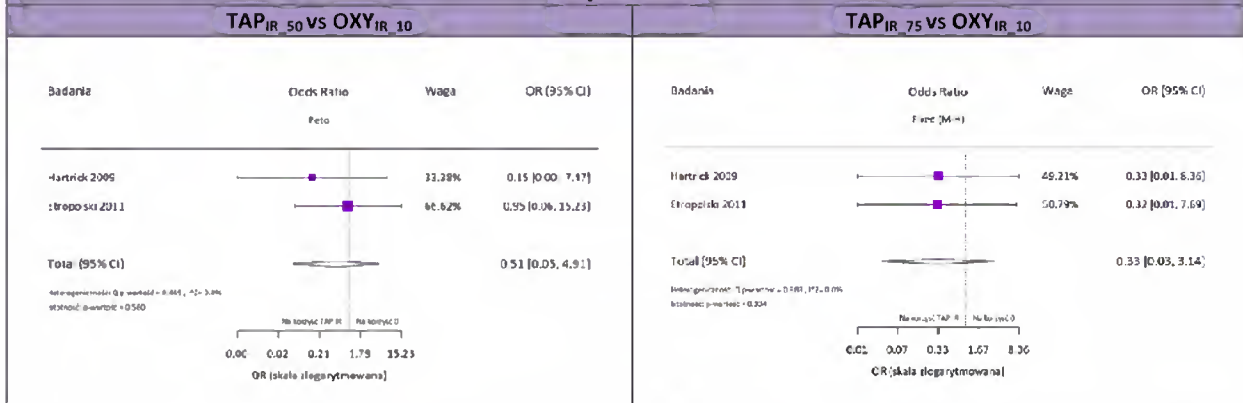


Tapentodol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej



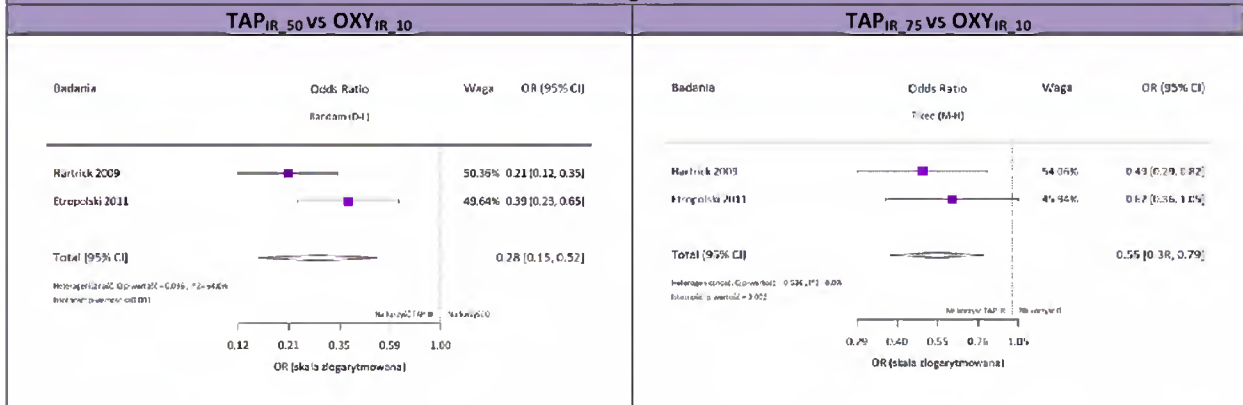
Uzyskany iloraz szans przerwania badania (ogółem) dla interwencji w dawkach TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,36 (0,24; 0,53), wynik jest istotny statystycznie (p = <0,001). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,59 (0,41; 0,84), stanowiąc również istotny statystycznie wynik (p = 0,003). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

Ciężkie TEAE



Obliczony w wyniku metaanalizy (Hartrick 2013, Etropolski 2011) iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla interwencji w dawce TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,51 (95% CI: 0,05; 4,91), wynik nie jest statystycznie znamiennej (p=0,560). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,33 (95% CI: 0,03; 3,14). p = 0,334. Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

TEAE ogółem



Obliczony w wyniku metaanalizy (Hartrick 2013, Etropolski 2011) iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla interwencji w dawce TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,28 (95% CI: 0,15; 0,52). Wynik jest statystycznie znamiennej (p=<0,001). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,55 (0,38; 0,79) i również jest istotny statystycznie (p=0,002). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników tylko w porównaniu TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}.

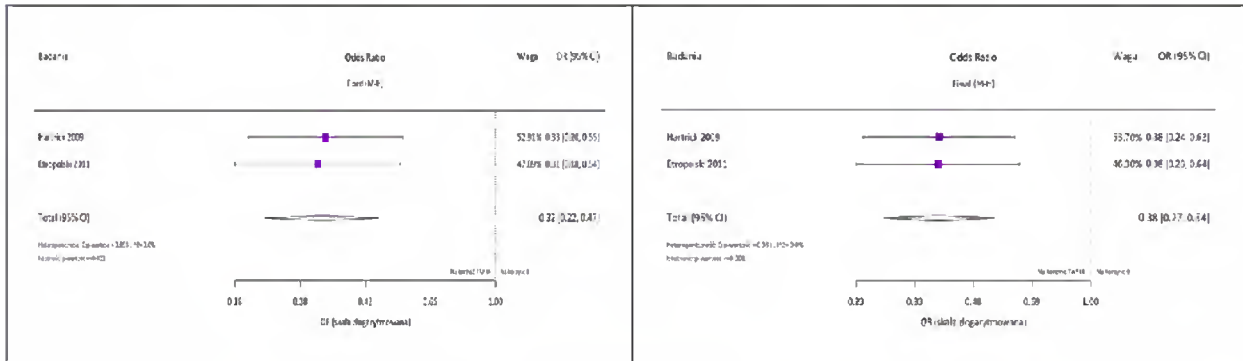
TEAE: Nudności



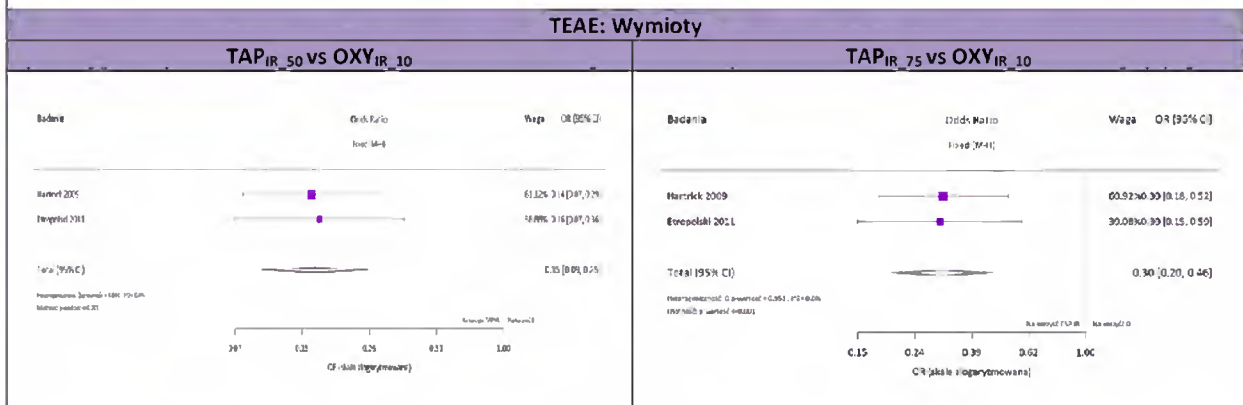
TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10}

TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}

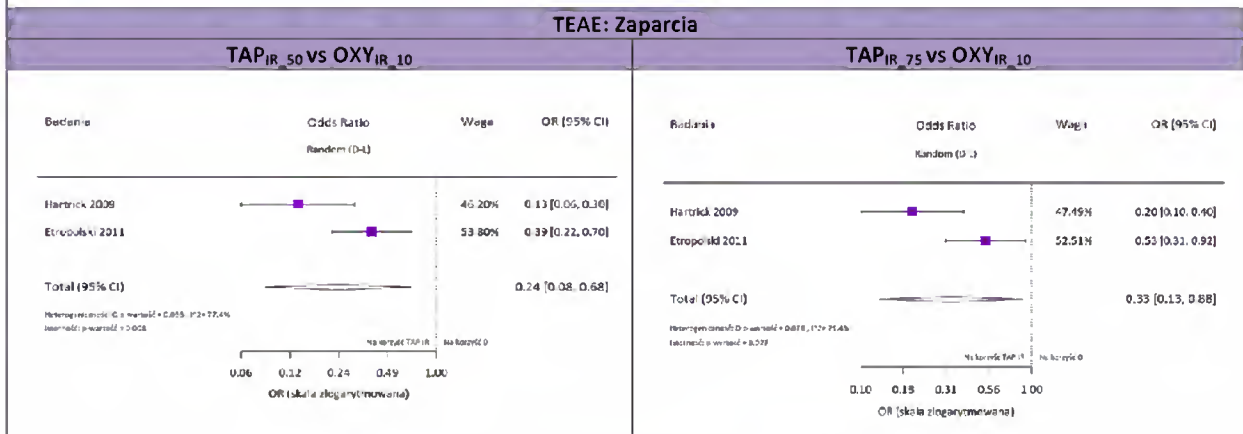
Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanyowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej



Uzyskany iloraz szans wystąpienia nudności dla interwencji w dawkach TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,32 (0,22; 0,47), wynik jest istotny statystycznie (p = <0,001). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,38 (0,27; 0,54), stanowiąc również istotny statystyczny wynik (p = <0,001). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.



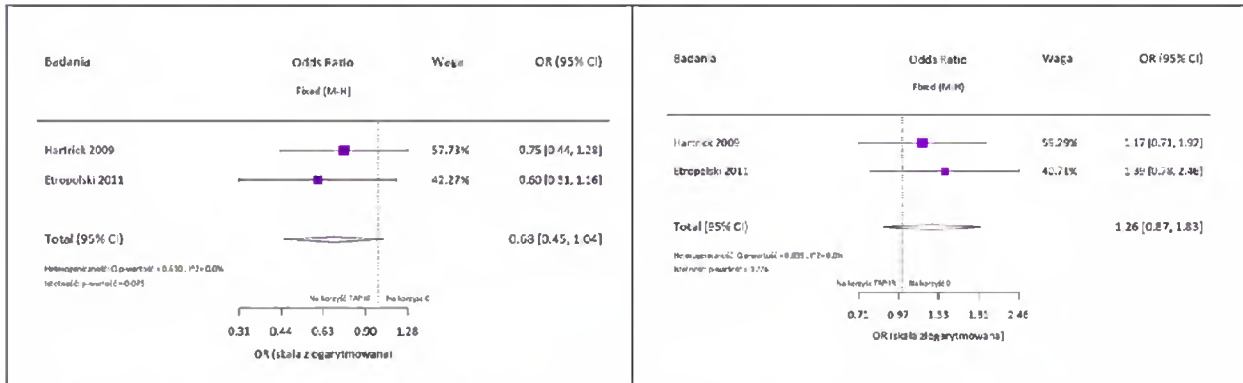
Iloraz szans wystąpienia wymiotów obliczony w wyniku metaanalizy wynosi dla interwencji w dawkach TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} 0,15 (0,09; 0,25) i jest wynikiem istotnym statystycznie (p = <0,001). Również wynik porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} jest istotny statystycznie (p = <0,001) i wynosi 0,30 (0,20; 0,46). Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.



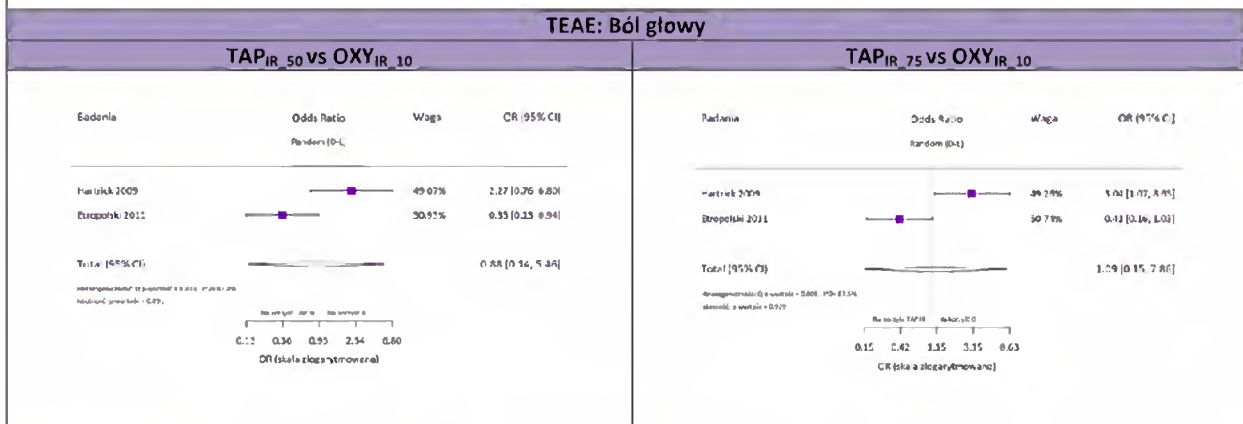
Obliczony w wyniku metaanalizy (Hartnick 2013, Etropolski 2011) iloraz szans wystąpienia zaparć dla interwencji w dawkach TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,24 (95% CI: 0,08; 0,68), wynik jest statystycznie znamieny (p = 0,008). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,33 (95% CI: 0,13; 0,88), p = 0,027. Stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.



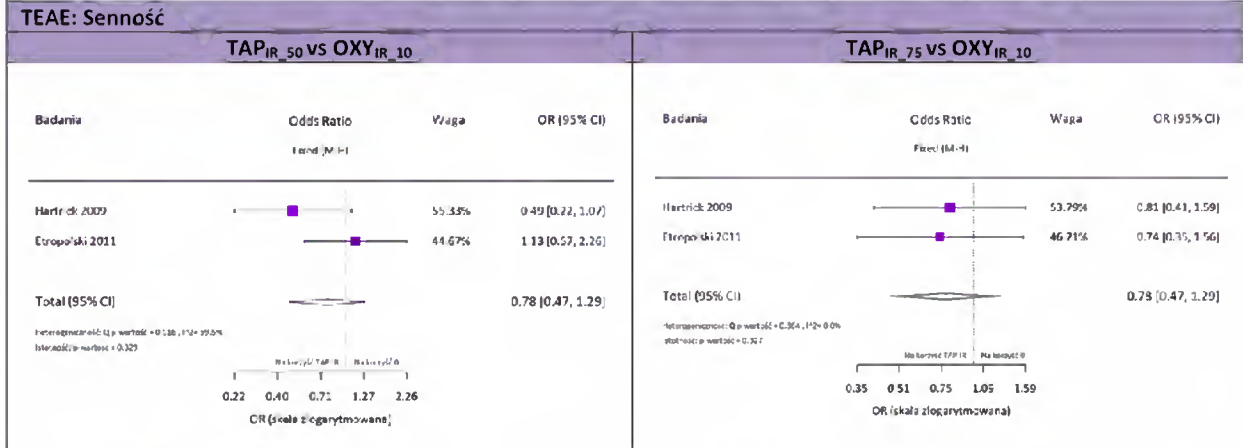
Tapentodol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej



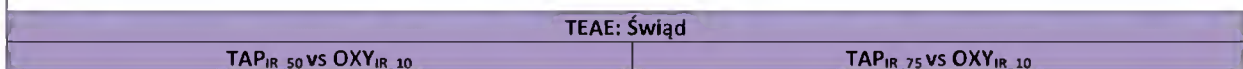
Uzyskany iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy dla interwencji w dawkach TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,68 (0,45; 1,04), wynik nie jest istotny statystycznie (p = 0,075). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 1,26 (0,87; 01,83), stanowiąc również nie istotny statystycznie wynik (p = 0,226). Nie stwierdzono heterogenicznosci uzyskanych wyników.



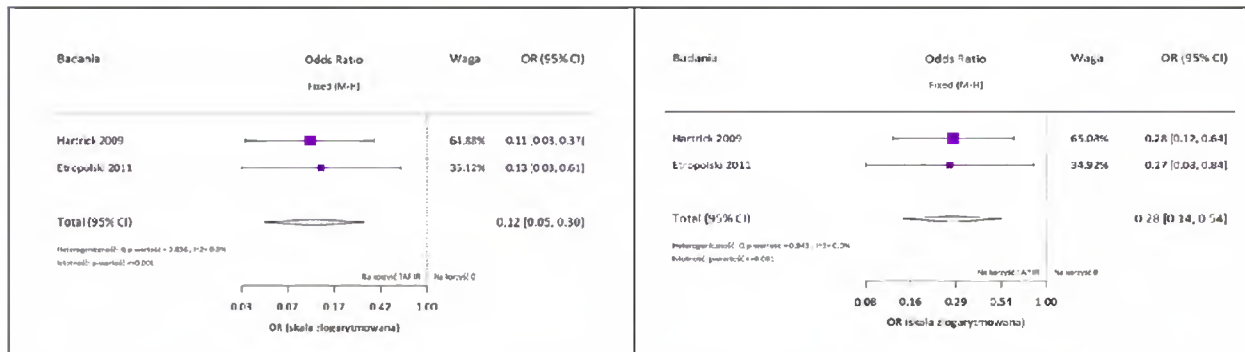
Uzyskany iloraz szans wystąpienia bólów głowy dla interwencji w dawkach TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,88 (0,14; 5,46), wynik nie jest istotny statystycznie (p = 0,891). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 1,09 (0,15; 7,86), stanowiąc również nie istotny statystycznie wynik (p = 0,948). Stwierdzono heterogenicznosci uzyskanych wyników



Uzyskany iloraz szans wystąpienia senności dla interwencji w dawkach TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,78 (0,47; 1,29), wynik nie jest istotny statystycznie (p = 0,329). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,78 (0,47; 1,29), stanowiąc również nie istotny statystycznie wynik (p = 0,327). Stwierdzono heterogenicznosci uzyskanych wyników

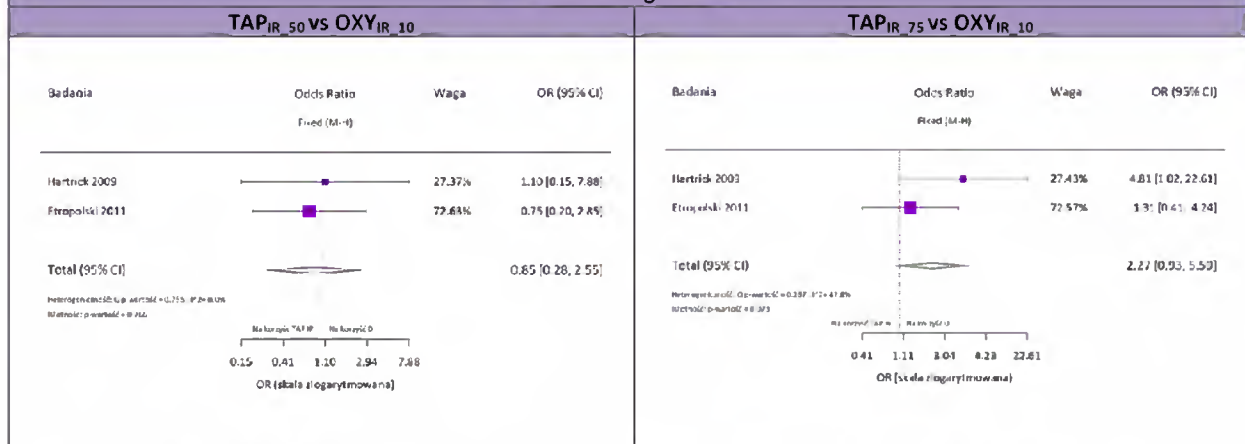


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanyowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej



Obliczony w wyniku metaanalizy (Hartrick 2013, Etropolski 2011) iloraz szans wystąpienia świądu dla interwencji TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,12 (95% CI: 0,05; 0,30), wynik jest statystycznie znamieny (p= <0,001). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,28 (95% CI: 0,14; 0,54). p = <0,001. Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

TEAE: Biegunka



Obliczony w wyniku metaanalizy (Hartrick 2013, Etropolski 2011) iloraz szans wystąpienia biegunki dla interwencji TAP_{IR_50} vs OXY_{IR_10} wynosi 0,85 (95% CI: 0,28; 2,55), wynik nie jest statystycznie znamieny (p= 0,097). Natomiast iloraz szans dla TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10} wynosi 2,27 (95% CI: 0,93; 5,59). p = 0,073. Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

- TEAE: Zmęczenie.

Obliczony na podstawie wyników pojedynczego badania Hartrick 2009 iloraz szans wystąpienia zmęczenia wynosi 0,06 (95% CI: 0,01; 0,42) dla porównania TAP_{IR_50} z OXY_{IR_10} oraz 0,66 (95% CI: 0,31; 1,41) dla porównania TAP_{IR_75} vs OXY_{IR_10}. Jedynie w przypadku porównania niższej dawki tapentadolu IR (tj. 50 mg) wykazano znamienność statystyczną. Szansa wystąpienia omawianego zdarzenia niepożądanego jest mniejsza w grupie TAP_{IR_50} i stanowi 6% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść TAP_{IR_50}.

- Nudności i/lub wymioty

Częstość wystąpienia nudności i/lub wymiotów w okresie 10 dni (240 godz.) leczenia w badaniu Hartrick 2009 była również istotnie niższa zarówno w grupie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 50 mg (21,7%), OR = 0,21 (0,12; 0,34), jak i w przypadku tapentadolu IR w dawce 75 mg (29,8%), OR = 0,32 (0,20; 0,50) względem oksykodonu IR w dawce 10 mg (57%). Wszystkie wyniki są istotne statystycznie (p = < 0,001).

10. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TAPENTADOLU IR W POPULACJI PACJENTÓW Z BÓLEM OSTRYM O NASILENIU UMIARKOWANYM DO DUŻEGO Z UWZGLĘDNIENIEM RÓŻNYCH MODELI BÓLU

10.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 przeglądów systematycznych oraz 1 raport HTA, w których oceniano m.in. efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Autorzy niniejszego raportu analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczyli się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 1.3. Ograniczono się do przedstawienia najbardziej aktualnych przeglądów tj. opublikowanych od 2010 roku (7 przeglądów systematycznych), których dokładny opis znajduje się w rozdziale 4.

- o *Xiao 2017: Xiao J-P, LiA-L, Feng B-M, Ye Y, Wang G-J. Efficacy and safety of tapentadol immediate release assessment in treatment of moderate to severe pain: A systematic review and meta-analysis. Pain Medicine 2017; 18(1): 14-24.*
- o *Rzewuska 2015: Rzewuska M, Ferreira M, McLachlan AJ, Machado GC, Maher CG. The efficacy of conservative treatment of osteoporotic compression fractures on acute pain relief: a systematic review with meta-analysis; Eur Spine J 2015; 24(4): 702-14.*
- o *Atkinsan 2013: Atkinsan 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.*
- a *Merker 2012: Merker M, Dinges G, Kacha t, Kranke P, Morin AM. Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien. Der Schmerz 2012; 26: 16-26.*
- o *Matthews 2011: Matthews ML, Lufkin R. Tapentadol: A novel centrally acting analgesic for moderate-to-severe acute pain. J Pharm Technol 2011;27(1):27-34.*
- o *Hartrick 2011: Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. CNS Drugs. 2011 May;25(5):359-70.*
- o *Frampton 2010: 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.*

Poniżej zaprezentowano dane dla najnowszego, dostępnego przeglądu (Xiao 2017 [25]) przedstawiającego efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, zaliczających się do różnych modeli bólu ostrego (ból somatyczny, trzewny oraz mieszany).

Tabela 28. Efektywność kliniczna tapentadolu IR w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, w różnych modelach bólu*

Przegląd systematyczny	Badania	Interwencja	N	Okres obserwacji	Populacja	Model bólu*
Xiao 2017	Stegmann 2008	TAP _{IR_50}	67	3 dni	Dorośli pacjenci z ostrym bólem o nasileniu	Somatyczny
		TAP _{IR_100}	68			

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Przegląd systematyczny	Badania	Interwencja	N	Okres obserwacji	Populacja	Model bólu*		
		OXY _{IR_10}	67	3 dni	umiarkowanym do dużego, po przebytej bunionektomii			
		PLC	67					
	<i>Daniels 2009a</i>	TAP _{IR_50}	275		3 dni		Dorośli pacjenci z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej bunionektomii	Somatyczny
		TAP _{IR_75}	278					
		OXY _{IR_10}	278					
		PLC	69					
	<i>Daniels 2009b</i>	TAP _{IR_50}	119		3 dni		Dorośli pacjenci z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej bunionektomii	Somatyczny
		TAP _{IR_75}	120					
		TAP _{IR_100}	118					
		OXY _{IR_15}	125					
	<i>Hartrick 2009</i>	TAP _{IR_50}	153		10 dni		Dorośli pacjenci z bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego kwalifikującym do operacji wymiany stawu	Nie określony
		TAP _{IR_75}	166					
		OXY _{IR_10}	171					
		PLC	169					
	<i>Lee et al. 2014</i>	TAP _{IR_50}	121		3 dni		Ostry ból po pierwotnej jednostronnej operacji pierwszego palca koślawego śródstopia	Somatyczny
		TAP _{IR_75}	117					
		PLC	114					
	<i>NCT00364533</i>	TAP _{IR_50}	77		3 dni (faza open label do 9 dni)		Dorośli pacjenci z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej operacji wymiany stawu biodrowego	Somatyczny
		TAP _{IR_75}	71					
		TAP _{IR_100}	75					
OXY _{IR_15}		67						
PLC		75						
<i>NCT00478023</i>	TAP _{IR_50}	168	3 dni	Dorośli pacjenci, z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej histerektomii brzusznej	Mieszany			
	TAP _{IR_75}	171						
	TAP _{IR_100}	176						
	PLC	169						
<i>NCT00609466</i>	TAP _{IR_75}	96	3 dni	Dorośli pacjenci z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej bunionektomii	Somatyczny			
	PLC	99						
<i>NCT01813890</i>	TAP _{IR_50}	21	3 dni	Dorośli pacjenci z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, po przebytej bunionektomii	Somatyczny			
	TAP _{IR_75}	19						
	PLC	20						

* Model bólu określony na podstawie wytycznych EMA [76]

Analizując dane przedstawione w tabeli powyżej należy zauważyć, iż tapentadol jako nieliczny przedstawiciel opioidów został gruntownie przebadany pod kątem efektywności klinicznej w różnych modelach bólu. Najliczniejszą grupę badań stanowią próby kliniczne wskazujące na efektywność analgetyczną tapentadolu IR w bólu somatycznym, ponadto, tapentadol posiada również badania w bólu mieszanym (tj. somatyczno-trzewnym) dopełniając tym samym kompletności dowodów na swoją skuteczność we wszystkich modelach bólu ostrego.

Warto zaznaczyć, iż wyniku systematycznego wyszukiwania dla komparatora – morfiny IR nie odnaleziono przeglądów systematycznych w populacji osób dorosłych, którzy doświadczyli bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego. Może wynikać to z faktu, iż zidentyfikowane badania kliniczne w trakcie

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

wyszukiwania były głównie wyłączone ze względu na formę podania leku, która w znaczącej większości stanowiła podanie dożylnie. Odnaleziono jedynie dwa badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy - *Kleinert 2008* [35] oraz *Richards 2013* [52]. Badanie *Kleinert 2008* dotyczyło populacji pacjentów po przebytym chirurgicznym usunięciu zęba mądrości, natomiast eksperyment *Richards 2013* przeprowadzony został na pacjentach po przebytej bunionektomii. Według wytycznych EMA [76] oba rodzaje operacji indukują ból ostry o nasileniu umiarkowanym do dużego stanowiący somatyczny model bólu. Nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność kilniczną morfiny podawanej doustnie w bólu trzewnym czy też bólu mieszanym.

W wyniku wyszukiwania dla drugiego komparatora – oksykodonu ER odnaleziono jedno badanie kliniczne porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną pojedynczych dawek OXY_{ER} z OXY_{IR} w populacji chorych z bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego, powstałym po operacji ginekologicznej lub brzucha – *Sunshine 1996* [37]. Badanie *Sunshine 1996* zostało włączone do przeglądu systematycznego *Gaskell 2009* opisującego badania jednodawkowe (oksykodon lub oksykodon+paracetamol) w bólu ostrym pooperacyjnym. Zgodnie z klasyfikacją EMA populacja badania *Sunshine 1996* doświadczyła bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego zaliczającego się do mieszanego modelu bólu.

Dodatkowo w wyszukiwaniu doszukano się jednego badania RCT porównujące oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) w pojedynczej dawce z placebo (PLC) w bólu ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego - *Gammaitoni 2003* [36]. Populację włączoną do badania stanowili pacjenci z ostrym, pooperacyjnym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych (chirurgiczne usunięcie zębów mądrości – somatyczny model bólu ostrego).

11. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

11.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest tapentadol IR podawany w postaci tabletek (w postaci chlorowodoru) (produkt leczniczy Palexia®) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, u których jedynie zastosowanie opioidowego leku przeciwbólowego pozwoli na prawidłowe leczenie.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Palexia®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Palexia® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 29.06.2018, pochodzące w szczególności ze stron internetowych:

- EMA -European Medicines Agency [<http://www.ema.europa.eu>] [62];
- FDA -Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>] [63];
- URPLW MiPB -Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>] [64].

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tapentadolu IR podawanego doustnie w postaci tabletek w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, u których jedynie zastosowanie opioidowego leku przeciwbólowego pozwoli na prawidłowe leczenie.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie bezpieczeństwa dokonuje się identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) – jeśli udostępnione, oraz urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: EMA [62], FDA [63] oraz URPL [64].

Mając na uwadze wytyczne HTA [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania prospektywne bez randomizacji i badania randomizowane niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (nieadekwatny komparator, populacja – ból przewlekły) oraz badania retrospektywne czy postmarketingowe w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA, sprawozdaniach EPAR (EMA), a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego [5]. Dodatkowo przedstawiono wyniki przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę profilu bezpieczeństwa tapentadolu IR w populacji z bólem ostrym.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest tapentadol IR podawany doustnie w postaci tabletek (produkt Palexia®). Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań czy rodzaj komparatora.

11.2. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Palexia® [5]

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla preparatu Palexia® (tapentadol IR) [5] wyodrębniono ogólnoustrojowe działania niepożądane potencjalnie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem tapentadolu IR podawanego w postaci tabletki 50 mg, 75 mg i 100 mg (w postaci chlorowodoru). Poniższe działania niepożądane odnotowano w czasie trwania badań klinicznych. Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Działania niepożądane, uznane za związane z leczeniem za pomocą produktu leczniczego Palexia® notowane podczas badań klinicznych III fazy oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Palexia® (tapentadol IR) w oparciu o ChPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy, senność	+			
	lęk, splątanie, omamy, zaburzenia snu, niezwykle marzenia senne		+		
	obniżony nastrój, dezorientacja, pobudliwość (wzburzenie), nerwowość, niepokój ruchowy, nastrój euforyczny, zaburzenia koncentracji, pogorszenie pamięci, uczucie zbliżającego się zasłabnięcia, nadmierne uspokojenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy, mrowienie, nieprawidłowe wrażenia skórne (np. cierpięcie, kłucie), uczucie nienormalności, uczucie upojenia alkoholowego, drażliwość, uczucie odprężenia, zaburzenia widzenia,				+
	zaburzenia myślenia, napady padaczkowe, zmniejszony stopień świadomości, zaburzenia koordynacji				+
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	+			
	brak apetytu, zaparcia, biegunka, niestrawność		+		
	dyskomfort w obrębie jamy brzusznej			+	
	zaburzone opróżnianie żołądka				+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	napadowe zaczerwienienie twarzy, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się,		+		
	pokrzywka,			+	

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne	uczucie osłabienia, zmęczenie, uczucie zmiany temperatury ciała, drżenie,		+		
	suchość w jamie ustnej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	uczucie ociężałości, zespół odstawienny, zatrzymanie wody w tkankach (obrzęk),			+	
	kurcze mięśniowe		+		
Zaburzenia serca	kurcze mięśni			+	
	szybsze bicie serca, palpacje,			+	
Zaburzenia naczyńniowe	wolniejsze bicie serca				+
	zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie nasycenia krwi tlenem,			+	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niebezpiecznie wolne lub płytkie oddychanie (zahamowanie oddychania), krótki oddech,			+	
Zaburzenia układu moczowego	trudności z oddawaniem moczu, częstomocz,			+	
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne na lek (włączając obrzęk skóry, pokrzywkę i w ciężkich przypadkach trudności z oddychaniem, spadek ciśnienia krwi, zapaść lub wstrząs				+

Ten lek może wywołać reakcje alergiczne. Objawami mogą być świszczący oddech, trudności w oddychaniu, spuchnięcie powiek, twarzy lub warg, wysypka lub swędzenie, szczególnie obejmujące całe ciało. Inne poważne działanie niepożądane stanowi nadmierne zwolnienie i spłylenie oddechu. Występuje ono najczęściej u pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych.

Na ogół, prawdopodobieństwo wystąpienia myśli i zachowań samobójczych jest większe u pacjentów z bólem przewlekłym. Dodatkowo, leki stosowane w leczeniu depresji (które mają wpływ na system neuroprzekaźnikowy w mózgu) mogą to ryzyko zwiększyć, szczególnie na początku leczenia. Pomimo tego, że tapentadol także wywiera wpływ na neuroprzekaźniki, dane uzyskane w związku ze stosowaniem leku u ludzi nie dostarczyły dowodów na zwiększenie wspomnianego ryzyka.

Informacje dotyczące interakcji produktu leczniczego Palexia® z innymi lekami, a także ostrzeżenia i środki ostrożności związane z jego stosowaniem w oparciu o ChPL zostały szczegółowo opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego, w rozdziale dotyczącym omawianej interwencji.

11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2, 3] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

internetowych *European Medicines Agency* [62], *Food and Drug Administration* [63] oraz *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [64].

Poniżej zaprezentowano dane odnośnie bezpieczeństwa produktu leczniczego *Palexia®*, aktualne na dzień 29 czerwca 2018 r.

Na stronie EMA i URPL nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego *Palexia®*.

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem substancji tapentadol, zawartej w produkcie leczniczym *Palexia®* [65, 66]. Według tych informacji leki opioidowe takie jak tapentadol mogą wchodzić w interakcje z antydepresantami oraz z lekami na migrenę powodując poważną reakcję ze strony centralnego układu nerwowego zwaną syndromem serotoninowym. Polega on na tym, że dochodzi do bardzo dużego nagromadzenia się serotoniny w mózgu co prowadzi do toksyczności.

Pacjenci przyjmujący opioidy wraz z lekiem serotoninergicznym powinni natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią objawy takie jak pobudzenie; halucynacje; szybkie tętno; gorączka; nadmierne pocenie; drżenie; skurcze mięśni lub sztywność; kłopoty z koordynacją; i / lub nudności, wymioty lub biegunka. Objawy na ogół zaczynają się w ciągu kilku godzin lub kilku dni od zażywania opiatów z innym lekiem, który zwiększa działanie serotoniny w mózgu, ale objawy mogą wystąpić później, szczególnie po zwiększeniu dawki.

Przyjmowanie opioidów może prowadzić do rzadkiego, ale poważnego stanu, w którym nadnercza nie wytwarzają odpowiedniej ilości hormonu kortyzolu. Kortyzol pomaga organizmowi reagować na stres. Pacjenci powinni zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią objawy niewydolności nadnerczy, takie jak nudności, wymioty, utrata apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

Długotrwałe stosowanie opioidów może wiązać się ze zmniejszonym poziomem hormonów płciowych i objawami, takimi jak zmniejszenie libido, impotencja lub niepłodność.

FDA ocenił opublikowane badania oceniające poziom hormonów płciowych u pacjentów przyjmujących opioidy w sposób ciągły; jednak wszystkie miały ograniczenia, które utrudniają ustalenie, czy objawy były spowodowane przez opioidy lub inne czynniki. Pacjenci powinni poinformować służby medyczne, jeśli doświadczają objawów niskiego libido, impotencji, zaburzeń erekcji, braku miesiączki lub niepłodności.

11.4. Bezpieczeństwo na podstawie badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo tapentadolu IR (Palexia®) we wnioskowanej populacji

11.4.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 5 badań prospektywnych randomizowanych (*Hale 2009* [71], *Lee 2014* [68], *Sethi 2014* [69], *Chen 2015*[67], *Yadav 2016* [70]) niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu, których wyniki dotyczące bezpieczeństwa tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu zaprezentowano w niniejszym rozdziale.

11.4.2. 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.

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne, w których oceniano m.in. bezpieczeństwo stosowania tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych:

- *Xiao 2017: Xiao J-P, Li A-L, Feng B-M, Ye Y, Wang G-J. Efficacy and safety of tapentadol immediate release assessment in treatment of moderate to severe pain: A systematic review and meta-analysis. Pain Medicine 2017; 18(1): 14-24;*
- *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.*

Zestawienie zidentyfikowanych w ramach powyższego przeglądu systematycznego badań klinicznych spełniających kryteria PICOS przyjęte przez autorów niniejszego raportu zostało przedstawione w rozdziale 2.

Ponadto w niniejszym rozdziale przedstawiono dane (wyniki i wnioski) z zakresu bezpieczeństwa stosowania tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do placebo na podstawie 3 zidentyfikowanych i opisanych w rozdziale 2 przeglądów systematycznych tj.:

- o *Matthews 2011: Matthews ML, Lufkin R. Tapentadol: A novel centrally acting analgesic for moderate-to-severe acute pain. J Pharm Technol 2011;27(1):27-34.*
- o *Hartrick 2011: Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. CNS Drugs. 2011 May;25(5):359-70.*
- o *Frampton 2010: 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.*

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników przeglądu systematycznego Merker 2012.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparty jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 30.

Tabularyczne zestawienie wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo TAP_{IR} (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>Populacja: dorośli pacjenci cierpiący na pooperacyjny ból o natężeniu od umiarkowanego do ostrego</p> <p>Interwencje: tapentadol IR w dawkach 50, 75, 100 mg (fixed doses)</p> <p>Komparatory: Oxycodon HCL IR 10 mg lub PLC</p> <p>Punkty końcowe: SPID-48, TOTPAR-48, PGIC, AEs;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ badania: prospektywne badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT) • Przeszukiwane bazy: Medline, Embase, Cochrane; FDA; ClinicalTrials.gov • Słowa kluczowe: "pain", "immediate release", "IR", "nucynta", "tapentadol"; • Kryteria wykluczenia: badania kliniczne na populację bez bólu umiarkowanego do dużego; badania nierandomizowane, opisy przypadków, listy, komentarze, badania bez grupy kontrolnej, badania bez TAP IR podawanym doustnie; <p>Język: brak zawężeń</p>	<p>Do opisywanego porównania włączono 9 badań RCT, z czego 4 badania są niepublikowane - łącznie 3961 pacjentów. 4 badania włączono do analizy głównej niniejszego raportu (Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Hartrick 2009). Wszystkie badania oceniono jako badania wysokiej wiarygodności. Dwa badania (Lee 2014 oraz Chen 2015 (NCT01813890)) dotyczyły porównania TAP_{IR} vs PLC, więc zostały uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa niniejszego raportu.</p> <p>Wyniki: Tapentadol IR w dawce 50 i 75 mg był lepiej tolerowany przez układ pokarmowy niż OXY_{IR} w dawce 10 mg (częstość występowania nudności, wymiotów (tylko dla TAP_{IR_50}) i zaparc, a także AEs ogółem była istotnie niższa w grupie TAP_{IR} vs OXY_{IR}). Wszystkie trzy dawki tapentadolu wykazywały liczbowo mniejszą częstość występowania AEs związanych z układem pokarmowym w zestawieniu z OXY_{IR}. Szczegółowe wyniki z metaanaliz dla punktów końcowych bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.</p>
	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa tapentadolu IR w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu, porównanie z oxycodonem IR</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do lipca 2015</p>		
Xiao 2017 [25]			
Źródło finansowania: brak			
Podtyp badania: IA			
Badania	Wyniki metaanalizy		
	Bezpieczeństwo: Nudności		
Daniels 2009a*	Nudności, TAP _{IR_50}	0,64 (0,48; 0,85);	p=0,002 [^]
Hartrick 2009*	OR (95% CI) vs	0,61 (0,41; 0,93);	p=0,02 [^]
NCT00364533	TAP _{IR_75}		
Stegmann 2008***	OXY _{IR_10, P}	0,92 (0,74; 1,14);	p=N5 [^]
	Wymioty		
Daniels 2009a*	Wymioty, TAP _{IR_50}	0,37 (0,24; 0,56);	p<0,00001 [^]
Hartrick 2009*	OR (95% CI) vs	0,64 (0,30;1,37);	p=N5 [^]
NCT00364533	TAP _{IR_75}		
Stegmann 2008***	OXY _{IR_10, P}	0,66 (0,27; 1,60);	p=N5 [^]
	Zaparcia		
Daniels 2009a*	Zaparcia, TAP _{IR_50}	0,44 (0,32; 0,62);	p<0,00001 [^]
Hartrick 2009*	OR (95% CI) vs	0,36 (0,25; 0,54);	p<0,00001 [^]
NCT00364533	TAP _{IR_75}		
Stegmann	OXY _{IR_10, P}		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>2008***</p>	<p>2008***</p>	<p>TAP_{IR} 100</p>	<p>0,58 (0,32; 1,06); p=N5^{^^}</p>
<p>*Badania uwzględnione w metaanalizie dla porównania TAP_{IR_50} i TAP_{IR_75} VS OXY_{IR_10};</p>			
<p>***Badania uwzględnione w metaanalizie dla porównania TAP_{IR_50} i TAP_{IR_100} VS OXY_{IR_30};</p>			
<p>^^Zastosowano model random;</p>			
<p>^^Zastosowano model fixed;</p>			
<p>NS- nieistotne statystycznie wyniki</p>			
<p>Wnioski: <u>Bezpieczeństwo tapentadolu IR w dawkach 50 mg i 75 mg jest istotnie lepsze (w ocenie AEs związanych z układem pokarmowym) względem OXY IR w analizowanej populacji.</u></p>			
<p>Cel: Ocena profilu bezpieczeństwa (zdarzeń/ działań niepożądanych) związanych z zastosowaniem tapentadolu względem oksykodonu.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 2010.</p>	<p>Populacja: pacjenci, z przewlekłym bólem o dużym nasileniu lub z ostrym bólem o umiarkowanym do dużego nasilenia.</p> <p>Interwencja: porównanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o kontrolowanym uwalnianiu lub porównanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu.</p> <p>Punkty końcowe: działania niepożądane typowe dla opioidów (nudności, wymioty, zaparcia, swędzenie).</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ badania: badania RCT; • Przeszukiwane bazy: Medline, CENTRAL; • Słowa kluczowe: nie podano; • Kryteria wykluczenia: inne rodzaje publikacji niż badania RCT; duplikaty, które nie wnoszą nowych danych, badania retrospektywne; badania, w których brak informacji 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 	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Merker 2012 dotyczyły porównania TAP_{ER} (ocenił interwencją) z OXY_{ER} (wybrany komparator) oraz TAP_{IR} w porównaniu do OXY_{IR}. W ramach omawianego przeglądu systematycznego przeprowadzono łączną metaanalizę wyników z badań dotyczących zastosowania TAP_{ER} względem OXY_{ER} (Buynak 2010, Afialo 2010, Wild 2010 – badania opublikowane; Lange 2010 – analiza zbiorcza) oraz uwzględniających podanie TAP_{IR} względem OXY_{IR} (Hale 2009 oraz analiza post-hoc do tego badania opisana w referencji Vorsonger 2010, Hartrick 2009, Daniels 2009a, Daniels 2009b). W ramach opracowania przeprowadzono analizę dotyczącą częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych.</p> <p>Wszystkie powyższe opublikowane, badania kliniczne dotyczące zastosowania TAP_{IR} we wnioskowanej populacji pacjentów zostały uwzględnione w ramach niniejszego raportu HTA (tj. Hartrick 2009, Daniels 2009a, Daniels 2009b).</p> <p>Ponadto, w zakresie profilu bezpieczeństwa omówione zostaną również wyniki i wnioski z badania uwzględnionego w ramach dodatkowej (poszerzonej) oceny profilu bezpieczeństwa, w którym porównywano TAP_{IR} z OXY_{IR} (Hale 2009) w populacji pacjentów z bólem przewlekłym.</p> <p>Wyniki: Z uwagi na fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego Merker 2012 przeprowadzono łączną, ilościową agregację wyników z badań oceniających zastosowanie dwóch różnych formułacji tapentadolu (ER i IR), nie możliwe jest przedstawienie wyników osobno dla każdej z nich. Poniżej uwzględniono wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa dla badań, w których porównywano TAP_{ER} VS OXY_{ER} oraz TAP_{IR} VS OXY_{IR}.</p>	
<p>Merker 2012 [28]</p> <p>Źródło finansowania: brak</p> <p>Podtyp badania: JA</p>		<p>Punkt końcowy</p> <p>Wynik metaanalizy Risk Ratio (95% CI)</p>	

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oparowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		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);	<p>Nudności 0,61 (0,57; 0,66)</p> <p>Wymioty 0,50 (0,41; 0,60)</p> <p>Zaparcia 0,47 (0,40; 0,56)</p> <p>Śwędzenie 0,46 (0,37; 0,58)</p> <p>Wnioski: 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_{IR} względem wybranego komparatora (OXY). W ramach omawianego przeglądu systematycznego przeprowadzono agregację wyników łącznie dla badań dotyczących zastosowania TAP_{ER} i TAP_{IR}. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wykazały wyższą potencjalną przeciwbólową tapentadolu (ER i IR) nad oksykodonem (ER i IR) w zakresie najczęściej występujących działań niepożądanych typowych dla opioidów tj. zaburzeń żołądkowo-jelitowych.</p>

Poniżej przedstawiono wyniki i wnioski z pozostałych przeglądów dla porównania TAP_{IR} vs PLC.

Tabela 31.

Zestawienie wyników i wniosków pozostałych przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo stosowania TAP_{IR} (Palexia®) vs PL w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego

Badanie	Wyniki	Wnioski																									
<p>Matthews 2011 [29]</p> <p>Źródło finansowania: brak</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego Matthews 2011 zidentyfikowano łącznie 5 RCTs, które dotyczyły leczenia bólu ostrego. Włączone do badań klinicznych ramiona obejmowały pacjentów otrzymujących: TAP IR (50 mg, 75 mg, 100 mg co 4-6h lub pojedyncza dawka: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg), OXY IR (wyniki w analizie głównej), morfinę IR (wyniki w analizie głównej) lub placebo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Stegmann 2008</th> <th>Daniels 2009a</th> <th>Daniels 2009b</th> <th>Hartrick 2009</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nudności, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 25*</td> <td>10%</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 50*</td> <td>22%</td> <td>46,3%</td> <td>35%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR} 75*</td> <td>16%</td> <td>b.d.</td> <td>38%</td> <td>21%</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Stegmann 2008	Daniels 2009a	Daniels 2009b	Hartrick 2009	Nudności, %					TAP _{IR} 25*	10%	b.d.	b.d.	b.d.	TAP _{IR} 50*	22%	46,3%	35%	18%	TAP _{IR} 75*	16%	b.d.	38%	21%	<p>Najczęściej występujące TEAEs dotyczące zaburzeń ze strony układu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego oraz skórne tj. nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, świąd i senność były zgodne z TEAEs przedstawionymi w ChPL. Te działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne lub umiarkowane. W przypadku wszystkich wymienionych TEAEs częstość ich występowania była większa w grupie z aktywną interwencją w porównaniu do PLC..</p>
Badanie	Stegmann 2008	Daniels 2009a	Daniels 2009b	Hartrick 2009																							
Nudności, %																											
TAP _{IR} 25*	10%	b.d.	b.d.	b.d.																							
TAP _{IR} 50*	22%	46,3%	35%	18%																							
TAP _{IR} 75*	16%	b.d.	38%	21%																							

Badanie	Wyniki	Wnioski			
TAP _{IR_100} *	10%	66,2%	49%	b.d.	b.d.
TAP _{IR_200} *	50%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
PLC*	2%	17,9%	13%	17%	5%
Wymioty, %					
TAP _{IR_25} *	2%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
TAP _{IR_50} *	10%	16,4%	18%	12%	7%
TAP _{IR_75} *	6%	b.d.	21%	28%	14%
TAP _{IR_100} *	6%	35,3%	32%	b.d.	b.d.
TAP _{IR_200} *	36%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
PLC*	2%	1,5%	3%	0%	4%
Zaparcia, %					
TAP _{IR_50} *	b.d.	6%	7%	8%	4%
TAP _{IR_75} *	b.d.	b.d.	1%	5%	7%
TAP _{IR_100} *	b.d.	7,4%	10%	b.d.	b.d.
PLC*	b.d.	1,5%	1%	1%	2%
Zawroty głowy, %					
TAP _{IR_25} *	20%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
TAP _{IR_50} *	24%	32,8%	16%	15%	18%
TAP _{IR_75} *	26%	b.d.	22%	25%	26%
TAP _{IR_100} *	38%	64,7%	31%	b.d.	b.d.
TAP _{IR_200} *	60%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
PLC*	14%	14,9%	5%	10%	5%
Świąd, %					
TAP _{IR_25} *	0%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
TAP _{IR_50} *	0%	7,5%	3%	5%	2%
TAP _{IR_75} *	2%	b.d.	9%	8%	5%
TAP _{IR_100} *	0%	7,4%	17%	b.d.	b.d.
TAP _{IR_200} *	6%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
PLC*	0%	3%	1%	3%	1%
Senność, %					
TAP _{IR_25} *	4%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
TAP _{IR_50} *	6%	28,4%	12%	7%	6%
TAP _{IR_75} *	12%	b.d.	13%	13%	10%
TAP _{IR_100} *	19%	36,8%	21%	b.d.	b.d.
TAP _{IR_200} *	26%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
PLC*	2%	7,5%	1%	3%	1%

Badanie	Wyniki	Wnioski																																				
	b.d. – brak danych; * - W przypadku badania Kleinert 2008 pacjenci trzymywali pojedynczą dawkę wskazanym interwencji, natomiast w innych badaniach leki były podawane co 4-6h.																																					
<p>Hartrick 2011 [30]</p> <p>Źródła finansowania: Ortho-McNeil oraz Johnson & Johnson</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego Hartrick 2011 analizowano te same badania jak w przeglądzie Matthews 2011. Włączone do badań klinicznych ramiona obejmowały pacjentów otrzymujących: TAP_{IR} (50 mg, 75 mg, 100 mg co 4-6h lub pojedyncza dawka: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg), OXY_{IR} (wyniki w analizie głównej), morfinę IR (wyniki w analizie głównej) lub placebo. Wyniki są zbieżne z przedstawionymi powyżej.</p>	<p>Dwoistość mechanizmu działania TAP_{IR} może być odpowiedzialna za zmniejszenie ryzyka wystąpienia niektórych typowych dla opioidów TEAEs.</p>																																				
<p>W ramach przeglądu systematycznego Frampton 2010 analiza bezpieczeństwa opierała się na metaanalizie danych z 7 prób klinicznych fazy II i III. Włączone do badań klinicznych ramiona obejmowały pacjentów otrzymujących: TAP_{IR} (50 mg, 75 mg, 100 mg co 4-6h), OXY IR (wyniki w analizie głównej) lub placebo.</p>	<p>Na podstawie ChPL Nucynta™</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nudności [(%) / N]</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TAP_{IR}[^]</td> <td>(30)/ 2178</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>(13)/ 619</td> </tr> <tr> <td>Wymioty [(%) / N]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR}[^]</td> <td>(18)/ 2178</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>(4)/ 619</td> </tr> <tr> <td>Zaparcia [(%) / N]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR}[^]</td> <td>(8)/ 2178</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>(3)/ 619</td> </tr> <tr> <td>Zawroty głowy [(%) / N]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR}[^]</td> <td>(24)/ 2178</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>(8)/ 619</td> </tr> <tr> <td>Sennaść [(%) / N]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR}[^]</td> <td>(15)/ 2178</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>(3)/ 619</td> </tr> <tr> <td>Świąd [(%) / N]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAP_{IR}[^]</td> <td>(5)/ 2178</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>(1)/ 619</td> </tr> </tbody> </table> <p>[^]TAP IR w dawkach 21-120 mg;</p>	Nudności [(%) / N]		TAP _{IR} [^]	(30)/ 2178	PLC	(13)/ 619	Wymioty [(%) / N]		TAP _{IR} [^]	(18)/ 2178	PLC	(4)/ 619	Zaparcia [(%) / N]		TAP _{IR} [^]	(8)/ 2178	PLC	(3)/ 619	Zawroty głowy [(%) / N]		TAP _{IR} [^]	(24)/ 2178	PLC	(8)/ 619	Sennaść [(%) / N]		TAP _{IR} [^]	(15)/ 2178	PLC	(3)/ 619	Świąd [(%) / N]		TAP _{IR} [^]	(5)/ 2178	PLC	(1)/ 619	<p>Leczenie z zastosowaniem TAP_{IR} było ogólnie dobrze tolerowane. Odnotowane TEAEs były łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Do najczęściej występujących TEAEs należą: nudności, wymioty, zawroty głowy, sennaść, zaparcia i świąd, co jest zgodne z danymi przedstawionymi w ChPL.</p>
Nudności [(%) / N]																																						
TAP _{IR} [^]	(30)/ 2178																																					
PLC	(13)/ 619																																					
Wymioty [(%) / N]																																						
TAP _{IR} [^]	(18)/ 2178																																					
PLC	(4)/ 619																																					
Zaparcia [(%) / N]																																						
TAP _{IR} [^]	(8)/ 2178																																					
PLC	(3)/ 619																																					
Zawroty głowy [(%) / N]																																						
TAP _{IR} [^]	(24)/ 2178																																					
PLC	(8)/ 619																																					
Sennaść [(%) / N]																																						
TAP _{IR} [^]	(15)/ 2178																																					
PLC	(3)/ 619																																					
Świąd [(%) / N]																																						
TAP _{IR} [^]	(5)/ 2178																																					
PLC	(1)/ 619																																					

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Podsumowując powyższe dane dotyczące występowania TEAEs, można stwierdzić, iż tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) wykazuje dobry profil bezpieczeństwa, a częstość występowania działań niepożądanych jest zgodna z częstością przedstawioną w ChPL, z najczęściej występującymi nudnościami, wymiotami, zawrotami głowy, sennością oraz zaparciami i świądem. Dodatkowo dane umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania TAP_{IR} z aktywną interwencją (vs OXY_{IR}) wskazują, że tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu cechuje lepszy profil bezpieczeństwa niż OXY_{IR} zwłaszcza w ocenie zdarzeń żołądkowo-jelitowych.

11.4.3. Badania prospektywne

Poniżej w tabeli zebrano kryteria włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań prospektywnych, a w kolejnej tabeli ogólne charakterystyki tych badań.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 32. Kryteria włączenia i wykluczenia do badań Hale 2009 [71], Lee 2014 [68], Sethi 2014 [69], Chen 2015 [67], Yadau 2016 [70].

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Yadau 2016	wiek > 18 r.ż., wskaźnik masy ciała 25 +/- 20 %, pacjenci do planowanej cholecystektomii laparoskopowej	pacjenci z aktualną historią chorób psychicznych, problemami z komunikacją, obecnie przyjmujący leki psychotropowe, przyjmujący α agonistów lub leki opioidowe w ciągu 28 dni przed zaplanowaną operacją, uszkodzenie głównych organów, ciąża, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, uzależnienie od narkotyków, alergia na leki opioidowe
Chen 2015	wiek pomiędzy 20, a 80 r.ż., pacjenci którzy przeszli pierwotną jednostronną pierwszą bunionoktomię śródstopniową obejmującą dystalną psteotomię Chevron z/lub bez procedury Akina dla palucha koślawego	ciąża, karmienie piersią, historia napadów padaczkowych, urazowe uszkodzenie mózgu, udar i przejściowy atak niedokrwienny, aktywne infekcje, ostra dna moczowa, w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby lub nerek, wcześniejsze leczenie lekami przeciwdrgawkowymi, inhibitorami monoaminooksydazy, tricyklicznymi antydepresantami, neuroleptykami, inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny-serotoniny, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, tryptanami
Sethi 2014	wiek pomiędzy 18, a 60 r.ż., pacjenci z objawowym nieodwracalnym zapaleniem miazgi zęba w zębach wielokorzeniowych z wyjściowymi wartościami bólu na analogowej skali wizualnej (VAS) powyżej 3 cm	przyjmowanie jakichkolwiek leków w ciągu ostatnich 8 h, pacjenci pod wpływem obecnie działających leków przeciwbólowych, pacjenci z chorobą umysłową, ciąża, karmienie piersią, ostry ropień endodontyczny, choroby przyzębia i przypadki ponownego leczenia, znana alergia na grupę leków stosowanych w badaniu
Lee 2014	wiek pomiędzy 20, a 80 r.ż., pacjenci którzy przechodzili pierwotną jednostronną operację pierwszego koślawego palca śródstopia, który obejmował dalszą osteotomię Chevron, zdrowi lub medycznie stabilni	historia napadów padaczkowych, aktywna infekcja, ciężka niewydolność nerek, umiarkowanie lub ciężko zaburzona czynność wątroby na podstawie badań laboratoryjnych, ostra lub rzekoma dna moczowa w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, ciąża, karmienie piersią, leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych, inhibitorów oksydazy monoaminowej (MAO), tricyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TCA) lub neuroleptyków w ciągu 2 tygodni przed randomizacją
Hale 2009	wiek ≥ 18 r.ż., pacjenci z klinicznym rozpoznaniem i co najmniej 3 miesięczną historią bólu w dolnej części pleców pochodzenia niezłotliwego lub bólu stawu kolanowego lub biodrowego spowodowanego zapaleniem stawów, określenie intensywności bólu na 4 na 11 punktowej numerycznej skali oceny (NRS) podczas przyjmowania nieopiodowych leków przeciwbólowych lub podczas 24 h fazy wash-out przeciwbólowych leków opioidowych	niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niekontrolowane lub źle kontrolowane zaburzenia psychiczne, przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C (lub aktywnej choroby w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, zarażeniem wirusem HIV, historia nowotworów złośliwych (w ciągu ostatnich 2 lat), napady padaczkowe, epilepsja, nadużywanie alkoholu lub narkotyków, współwystępujące zapalenie autoimmunologiczne stawów, ostra artropatia wywołana kryształami (w ciągu 6 miesięcy przed obserwacją), umiarkowana do poważnej niewydolność nerek lub wątroby, przyjmowanie ogólnoustrojowych sterydów w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, przyjmowanie inhibitorów oksydazy monoaminowej, tricyklicznych antydepresantów, neuroleptyków, używanie leku lub przyrządu eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed badaniem klinicznym, historia nadwrażliwości na tapentadol, oksykodon HCl, hydromorfon, morfinę, fentanyl lub ich odpowiedniki, ciąża, karmienie piersią

Tabela 33. Charakterystyka badań Hale 2009 [71], Lee 2014 [68], Sethi 2014 [69], Chen 2015 [67], Yadav 2016 [70]

Parametr	Lee 2014	Chen 2015	Sethi 2014	Yadav 2016	Hale 2009
Populacja	Ostry ból po pierwotnej jednostronnej operacji pierwszego palca koślawego śródstopia, >18 r.ż.	Ostry ból po operacji ortopedycznej buniektomii, > 18 r.ż.	Średni do ostrego ból po operacji endodontycznej > 18 r.ż.	Ostry ból po operacji cholecysektomii laparoskopowej > 18 r.ż.	Ból przewlekły w dole pleców lub choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego lub kolana > 18 r.ż.
N	353	60	60	60	878
Interwencja	TAP _{IR} 50 mg tabletki, co 4-6 h, przez 72 h (N=121)	TAP _{IR} 50 mg tabletki, co 4-6 h, przez 72 h (N=21)	TAP _{IR} 100 mg tabletki – 1 dawka (N=20)	TAP _{IR} 75 mg tabletki – 1 dawka (N=30)	TAP _{IR} 50 mg lub 100 mg tabletki, co 4-6 h (N=703)
Komparator	Placebo (N=115*)	Placebo (N=20)	etodolac 400 mg (N=20), ketorolac 10 mg (N=20)	Placebo (N=30)	oksykodon IR 10 lub 15 mg, tabletki co 4-6 h (N=175)
Punkty końcowe	Skuteczność: SPID, czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego, odpowiedź na leczenie, PGIC, TOTPAR (NRS), SPRID Bezpieczeństwo: ≥1 TEAE, poszczególne TEAEs, ciężkie TEAEs, AEs prowadzące do przerwania leczenia	Skuteczność: SPID, odpowiedź na leczenie, TOTPAR, SPRID, PGIC Bezpieczeństwo: ≥1 TEAE, poszczególne TEAEs, ciężkie TEAEs, zgon, AEs prowadzące do przerwania leczenia	Skuteczność: Natężenie bólu (VAS) Bezpieczeństwo: poszczególne AEs	Skuteczność: Natężenie bólu (VNS), ocena sedacji (RSS), zastosowanie leku ratunkowego, czas do przyjęcia pierwszej dawki leku analgetycznego po operacji Bezpieczeństwo: AEs	Skuteczność: Natężenie bólu (PGIC), odpowiedź na leczenie Bezpieczeństwo: TEAEs, ciężkie AEs, zgon, COWS, 50WS, AEs prowadzące do przerwania leczenia
Okres obserwacji	72 h	48 h	24 h	24 h	90 dni
Typ badania	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Źródła finansowania	Janssen Research&Development	Janssen Research & Development	bd	Departmental funding	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development,
Identyfikatory badania	NCT01516008	NCT01813890	bd	bd	NCT00364546

*1 pt z grupy PL nie otrzymał interwencji, zatem oceniane punkty końcowe dla N=114; bd- brak danych

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanywany jedynie za zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Z wyjątkiem badania Hale 2009, w którym populacja pacjentów obejmowała pacjentów z bólem przewlekłym leczonych tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu lub oksykodonem IR, do pozostałych badań włączano pacjentów z ostrym bólem (lub średnim do ostrego) pooperacyjnym.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Palexia® w terapii pooperacyjnego bólu ostrego oraz wyniki dla TAP_{IR} i OXY_{IR} z badania Hale 2009.

Tabela 34. Wyniki dotyczące punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR).

Punkt końcowy	Lee 2014		Chen 2015		Setni 2014		Yadav 2016		Hale 2009	
	TAP _{IR_50}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR_50}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR_100}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR}	OXY _{IR}
Zawroty głowy	16,5 %	23,9 %	66,7 %	84,2 %	22,2 %	84,2 %	-	18,1 %	17,1 %	
Senność	-	-	14,3 %	10,5 %	-	10,5 %	-	10,2 %	9,4 %	
Bóle głowy	-	-	14,3 %	10,5 %	22,2 %	10,5 %	-	11,5 %	10,0 %	
Nudności	36,4 %	44,4 %	33,3 %	42,1 %	22 %	42,1 %	-	18,4 %	29,4 %	
Nudności i wymioty	-	-	-	-	-	-	33,3 %	-	-	-
Wymioty	11,6 %	22,2 %	19 %	52,6 %	11,1 %	52,6 %	-	16,9 %	30,0 %	
Zaparcie	5,8 %	6,8 %	-	-	-	-	-	12,8 %	27,1 %	
Gorączka	4,1 %	6,8 %	14,3 %	10,5 %	-	10,5 %	-	-	-	
Zgaga	-	-	-	-	11,1 %	-	-	-	-	-
Biegunka	-	-	-	-	-	-	-	6,6 %	5,9 %	
Suchość w ustach	-	-	-	-	-	-	-	5,3 %	2,9 %	

Punkt końcowy	Lee 2014		Chen 2015		Sethi 2014		Yadav 2016		Hole 2009	
	TAP _{IR_50}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR_50}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR_100}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}
Zmęczenie	-	-	-	-	-	-	-	5,6 %	5,6 %	2,4%
Świąd	-	-	-	-	-	-	-	4,3 %	4,3 %	11,8%
AEs prowadzące do przerwania leczenia	1,7%	6%	14,3%	21,1%	bd	bd	bd	20,8%^^^	20,8%^^^	30,6%^^^
≥1 TEAEs	56,2%	72,6%	90,5%	94,7%	bd	bd	bd	76,3%	76,3%	82,9%
Ciężkie TEAEs	1,7%	0%	0%	0%	bd	bd	bd	0,7%^	0,7%^	1,8%^
Zgony	-	-	0%	0%	bd	bd	bd	0%	0%	0%
COWS	-	-	-	-	-	-	-	17%	17%	29%
SOWS, średnia	-	-	-	-	-	-	-	6,9 pkt	6,9 pkt	8,7 pkt

^ciężkie AEs

^^dotyczy TEAEs ogółem prowadzących do przerwania badania/leczenia

Przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa tapentadolu IR (produkt leczniczy Palexia), na podstawie badań prospektywnych krótkoterminowych, jak i długoterminowego badania Hale 2009 (90 dni) potwierdza profil bezpieczeństwa przedstawiony w Charakterystyce Produktu Leczniczego Palexia® i nie wnosi nowych informacji odnośnie występowania dodatkowych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej wśród pacjentów stosujących leczenie produktem leczniczym Palexia® występują zawroty głowy (17 – 84,2 %), nudności (18 – 44,4 %) oraz wymioty (11,1 – 52,6%). Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny do umiarkowanego. Przedstawiony profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest dobry i akceptowalny. Dodatkowo, na podstawie badania Hale 2009 można wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa TAP_{IR} (50 mg lub 100 mg) i OXY_{IR} (10 mg lub 15 mg) w zakresie występowania TEAEs związanych z układem nerwowym (zawroty głowy, bóle głowy senność), ale lepszym bezpieczeństwie w odniesieniu do żołądkowo-jelitowych TEAEs, gdzie notowano prawie dwukrotnie wyższe częstości występowania nudności, wymiotów i ponad dwukrotnie wyższe częstości występowania zaparć w grupie oksykodonu IR oraz dla wysypki (prawie trzykrotnie wyższe częstości występowania w grupie OXY_{IR}). Obliczone przez autorów badania ilorazy szans wystąpienia nudności (OR=0,54 (95% CI: 0,37; 0,79)), wymiotów (OR=0,48 (95% CI: 0,32; 0,70)), nudności lub wymiotów (OR=0,46 (95% CI: 0,33; 0,65)) oraz zaparć (OR=0,40 (95% CI: 0,26; 0,59)) są istotne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (TAP_{IR}). Autorzy badania wskazują, że częstość wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych objawów odstawienia opioidów według kwestionariusza COWS jest istotnie niższa (p<0,05) w grupie ocenianej interwencji (17%) w porównaniu do grupy OXY_{IR} (29%).

11.4.4. Badania postmarketingowe

W czasie wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd danych postmarketingowych - *Stollenwerk 2018* [72], który ukierunkowany był na ocenę bezpieczeństwa tapentadolu IR i ER Charakterystyka badania, kryteria włączenia/wykluczenia, charakterystyki populacji oraz wyniki i wnioski tego przeglądu przedstawiono poniżej.

Tabela 25. Charakterystyka i wyniki dotyczące bezpieczeństwa przeglądu danych postmarketingowych *Stollenwerk 2018*

Badanie	<i>Stollenwerk 2018</i>
Charakterystyka badania	
Cel	Przegląd wszystkich raportów dotyczących tapentadolu związanych z: bezpieczeństwem, stosowaniem dawek powyżej dawek zatwierdzonych, stosowaniem tapentadolu w okresie ciąży, syndromem serotoninowym, depresją oddechową, konwulsjami i porównanie tych danych z odpowiednimi badaniami klinicznymi jeżeli było to możliwe.
Metodyka	<p>Analiza została w całości oparta na wcześniej przeprowadzonych badaniach.</p> <p>Dane z badań klinicznych zostały pozyskane z bazy Grünenthal dotyczącej badań interwencyjnych i nieinterwencyjnych i wszystkie przypadki reakcji niepożądanych na tapentadol zostały zaraportowane z tych dwóch baz ICT oraz NIT.</p> <p>Światowa baza dotycząca bezpieczeństwa Grünenthal, do 20 maja 2016 r. zawierała 10758 przypadków dotyczących tapentadolu, z pośród nich wszystkie 8199 pochodzący od pracowników związanych jak i niezwiązanych ze służbą zdrowia i wszystkie raporty pozyskane z literatury (łącznie 105) zostały zawarte w tym przeglądzie.</p> <p>Baza interwencyjnych badań klinicznych (ICT. ang. interventional clinical trial) zawierała 49 prospektywnych badań fazy 2, 3 i 4 badającej tapentadol IR (ang. <i>immediate release</i>) lub tapentadol ER (ang. <i>extended release</i>). Badania fazy I (zdrowi ochotnicy) i badania kliniczne dotyczące populacji pediatrycznej zostały wykluczone. Baza zawiera 12506 dorosłych pacjentów.</p> <p>Baza nieinterwencyjnych badań klinicznych (NIT ang. <i>non-interventional trial</i>) zawierała pierwsze cztery badania obserwacyjne oceniające tapentadol PR w rutynowej praktyce klinicznej w Niemczech i zawierała dane dla 10689 pacjentów.</p> <p>Zaraportowane działania niepożądane zostały kodowane za pomocą Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) wersja 15.0 i późniejsza. Wszystkie dane z badań klinicznych oraz spontaniczne dane zostały wyszukane przy pomocy wystandaryzowanych zapytań</p>

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	MedDRA (SMQs) lub dostosowanych zapytań MedDRA (CMQs).
Źródła finansowania	Grünenthal GmbH
Publikacje badania	do Stollenwerk A, Sohns M, Heisig F, Elling C, von Zabern D: Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic. <i>Adv Ther</i> (2018);35:12-30. [72]

Kryteria włączenia

Dane z badań klinicznych zostały pozyskane z bazy Grünenthal dotyczącej badań interwencyjnych (ICT) i nieinterwencyjnych (NIT) skąd zostały zaraportowane wszystkie przypadki reakcji niepożądanych na tapentadol. W analizie uwzględniono badania kliniczne interwencyjne dotyczące prospektywnych badań fazy 2, 3 i 4 badającej tapentadol IR lub tapentadol PR, jak również nieinterwencyjne badania kliniczne dotyczące badań obserwacyjnych oceniających tapentadol ER.

Kryteria wykluczenia

Badania fazy I (zdrowi ochotnicy) i badania kliniczne dotyczące populacji pediatrycznej zostały wykluczone.

Charakterystyka populacji

	Spontaniczne raporty (n = 8304)	Dane z interwencyjnych badań klinicznych (n = 7185)	Dane z nieinterwencyjnych badań klinicznych (n = 777)	
Płeć	Kobiety	4340 (52,3%)	529 (68,1%)	
	Mężczyźni	2562 (30,9%)	247 (31,8%)	
	Brak dostępnych informacji	1402 (16,9%)	0	1 (0,1%)
Wiek	0-9	1 (<0,1%)	0	N/A
	10-19	31 (0,4%)	64 (0,9%)	0
	20-29	184 (2,2%)	685 (9,5%)	8 (1%)
	30-39	414 (5,0%)	558 (7,8%)	29 (3,7%)
	40-49	709 (8,5%)	1299 (18,1%)	81 (10,4%)
	50-59	853 (10,3%)	1947 (27,1%)	150 (19,3%)
	60-69	719 (8,7%)	1606 (22,4%)	143 (18,4%)
	70-79	537 (6,5%)	867 (12,1%)	239 (30,8%)
	80-89	333 (4,0%)	155 (2,2%)	114 (14,7%)
	90-99	48 (0,6%)	4 (<0,1%)	10 (1,3%)
	100-109	1 (<0,1%)	0	0
	Brak dostępnych informacji	4474 (53,9%)	0	3 (0,4%)

Wyniki

Wyniki dotyczące działań niepożądanych omówiono w publikacji zarówno dla tapentadolu IR jak i ER jednakże ze względu na fakt, że tapentadol ER nie stanowi adekwatnej interwencji wyniki dla niego nie zostały przedstawione. Autorzy analizy dotyczącej zarówno tapentadolu IR jak i ER zaznaczają że pierwsze lata doświadczenia w rutynowej praktyce klinicznej z tapentadolem potwierdziły oczekiwany profil tolerancji, który wyłonił się już z badań klinicznych. Ponadto zgłaszane oczekiwane działania niepożądane dotyczące układu oddechowego, depresji, drgawek były niskie i nie zidentyfikowano większych zagrożeń. Ocena dostępnych danych posprzedażowych nie potwierdziła teoretycznego ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego i nie ujawniła niespodziewanych efektów ubocznych związanych z podawaniem wyższych dawek niż zalecane.

Spontaniczne raportowanie: Najczęściej raportowane działania niepożądane (MedDRA)

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	Wszyscy pacjenci	Starsi pacjenci (≥ 65 lat)	Pacjenci < 65 lat
Wszystkie działania niepożądane	18028 (100%)	3569 (100%)	8130 (100%)
Nieskuteczność leku	1237 (6,9%)	181 (5,1%)	492 (6,1%)
Nudności	888 (4,9%)	198 (5,6%)	346 (4,3%)
Zawroty głowy	644 (3,6%)	177 (5,6%)	245 (3%)
Ból głowy	472 (2,6%)	55 (1,5%)	222 (2,7%)
Halucynacje	336 (1,9%)	64 (1,8%)	122 (1,5%)
Wymioty	335 (1,9%)	81 (2,3%)	148 (1,8%)
Senność	321 (1,8%)	76 (2,1%)	148 (1,8%)
Złe samopoczucie	297 (1,7%)	33 (0,9%)	140 (1,7%)
Nadmierna potliwość	248 (1,4%)	46 (1,3%)	108 (1,3%)
Zmęczenie	245 (1,4%)	53 (1,5%)	114 (1,4%)
Stan splątania	244 (1,4%)	110 (3,1%)	81 (1%)
Zaparcia	228 (1,3%)	81 (2,3%)	83 (1%)
Duszność	218 (1,2%)	47 (1,3%)	114 (1,4%)
Ból	245 (1,4%)	44 (1,2%)	127 (1,6%)
Baza interwencyjnych badań klinicznych: Najczęściej raportowane działania niepożądane (MedDRA)			
	Wszyscy pacjenci	Starsi pacjenci (≥ 65 lat)	Pacjenci < 65 lat
Wszystkie działania niepożądane	21312 (100%)	5214 (100%)	16098 (100%)
Nudności	3429 (16,1%)	640 (12,3%)	2789 (17,3%)
Zawroty głowy	2338 (11%)	542 (10,4%)	1796 (11,2%)
Wymioty	1689 (7,9%)	316 (6,1%)	1373 (8,5%)
Senność	1567 (7,4%)	343 (6,6%)	1224 (7,6%)
Zaparcia	1512 (7,1%)	560 (10,7%)	952 (5,9%)
Ból głowy	1096 (5,1%)	169 (3,2%)	927 (5,8%)
Zmęczenie	706 (3,3%)	191 (3,7%)	515 (3,2%)
Suchość w ustach	602 (2,8%)	183 (3,5%)	419 (2,6%)
Świąd	549 (2,6%)	109 (2,1%)	440 (2,7%)
Nadmierna potliwość	432 (2%)	110 (2,1%)	322 (2%)
Zmniejszony apetyt	300 (1,4%)	116 (2,2%)	184 (1,1%)
Działania niepożądane po podaniu dawek tapentadolu powyżej zalecanego dziennego spożycia na podstawie opisu przypadku			
	Przypadek I	Przypadek II	
Płeć	mężczyzna	kobieta	
wskazanie leczenia	ból kolana - choroba zwyrodnieniowa stawów	ostry ból	
dawka tapentadolu	1650 mg tapentadolu IR prze 13 dni	8475 mg tapentadolu IR przez 11 dni	
współistniejące leki	nie, ale przesiewowe wyniki badań potwierdzały obecność metadonu, beznodiazepin, opiatów i trójpierścieniowych	tak	

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

		leków przeciwdepresyjnych	
działanie niepożądane		ciężkie przypadkowe przedawkowanie wielolekowe z umiarkowaną sennością i dyzartiami (zaburzenia mowy)	nie*
związek tapentadolem	z	przypuszczalne/ pewne	nie powiązane

Wnioski

Na podstawie analizy danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu, pierwsze lata doświadczenia rutynowej praktyki klinicznej z tapentadolem potwierdziły tolerancję która została wykazana we wcześniej przeprowadzonych badaniach klinicznych i nie zidentyfikowano nowych zagrożeń. Zgłaszanie spodziewanych skutków ubocznych, takich jak: depresja oddechowa i drgawki były niskie, a dostępne dane nie potwierdzają teoretycznego ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego. Ocena raportów dotyczących przyjmowania dawek tapentadolu IR wyższych aniżeli zalecane nie ujawniły żadnych nieoczekiwanych przypadków skutków ubocznych.

Autorzy analizy podkreślają że tapentadol wykazuje się wysokim stopniem bezpieczeństwa w leczeniu ostrego i chronicznego bólu.

* pacjent doświadczył umiarkowanego trzępotania przedsionków z 9-dniowym opóźnieniem, co było prawdopodobnie powiązane (dawka początkowa wynosiła 1800 mg)

11.4.5. Badania retrospektywne

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono badania retrospektywne:

- *Cepeda 2013* [74] i *Cepeda 2014* [73] - 2 badania kohortowe z równoczesową grupą kontrolną (podtyp III D) bezpośrednio porównujące TAP_{IR} z OXY_{IR} w zakresie wystąpienia ryzyka uzależnienia od opioidów;
- *Lin 2013* [75] – badanie analizujące bezpieczeństwo TAP_{IR} w porównaniu z OXY_{IR} w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (na podstawie abstraktu).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki i kryteria włączenia/wykluczenia z badań retrospektywnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Tabela 35. Charakterystyka badań retrospektywnych

	<i>Cepeda 2013</i>	<i>Lin 2013</i>	<i>Cepeda 2014</i>
Liczba ośrodków/baz danych	Wielośrodkowe/ 2 bazy danych: Optum oraz MarketScan	Baza Premier Perspective - największa, zintegrowana baza zawierająca informacje o zużyciu leków z poziomu pacjenta obejmująca dane z ponad 600 szpitali.	Dwie bazy: IMS LRx oraz IMS DX bazę. IMS LRx baza jest bazą danych obejmującą 65% całkowitej sprzedaży detalicznej w Stanach Zjednoczonych i obejmuje wszystkie rodzaje aptek (apteki sieciowe lub nie należące do sieci, punkty sprzedaży w sklepach). Z każdej z aptek, baza danych przechwytuje wszystkie recepty, które zostały wydane niezależnie od sposobu płatności.
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy wcześniej (tzn. w okresie 3 miesięcy od daty zaindeksowania tzw. <i>index date</i> - data pierwszego przyjęcia porównywanych leków tj. TAP_{IR} lub OXY_{IR}) nie przyjmowali leczenia przy udziale opioidowych leków przeciwbólowych; • Leczenie tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu lub oksykodonom o 	Pacjenci hospitalizowani (≥18 r.ż.), wyselekcjonowani z bazy danych Premier Perspective w okresie pomiędzy 6/1/2009 - 9/30/2011, którzy otrzymali co najmniej 1 receptę na tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu lub oksykodon o	Włączono pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami, określanych jako pacjenci bez recepty opioidowej w ciągu 90 dni przed pierwszą ekspozycją na tapentadol lub oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu, które nastąpiło pomiędzy styczniem 2010 roku a lipcem 2011 roku. Ta pierwsza ekspozycja jest datą indeksu każdego pacjenta

	Cepeda 2013	Lin 2013	Cepeda 2014
	natychmiastowym uwalnianiu w 2010 r. oraz obserwacja pacjentów przez okres 1 roku; <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci musieli widnieć w bazie przez co najmniej 3 miesiące przed datą zaindeksowania (<i>index date</i>) i co najmniej 12 miesięcy po tej dacie. 	natychmiastowym uwalnianiu.	obserwowaną przez 1 rok od daty indeksowania.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z historią nadużywania opioidów (tj. opioid abuse, opioid addiction, opioid dependence) w dowolnym czasie przed datą zaindeksowania (<i>index date</i>) Osoby, które zrealizowały recepty na inne niż oceniane w badaniu opioidy (tj. TAP_{IR} lub OXY_{IR}) przed <i>index date</i> lub w ciągu 3 następujących dni. 	bd	Wykluczono pacjentów z historią nadużywania opioidów oraz pacjentów, którym wypełniono receptę na opioid inny niż opioid wskaźnikowy w ciągu 3 dni po dacie indeksowania.
N	39 367	552125	277401
Interwencja	TAP _{IR} w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (50 mg, 75 mg lub 100 mg co 4-6h) (N=6261)	TAP _{IR} w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (N=2977)*	TAP _{IR} w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (N=237877)
Komparator	OXY _{IR} w postaci tabletek/kapsułek lub roztworu o natychmiastowym uwalnianiu (5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg lub 30 mg)* (N=33106)	OXY _{IR} w postaci tabletek/kapsułek lub roztworu o natychmiastowym uwalnianiu (N=549148)**	OXY _{IR} w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (N=39524)
Punkty końcowe	Częstość wystąpienia u pacjentów uzależnienia od opioidów (opioid abuse, opioid addiction, opioid dependence) zgodnie z obowiązującą klasyfikacją ICD-9	Zastosowanie leków przeciw nudnościom i zapaściom, AEs	Ryzyko nadużyć zakupowych opioidów oraz nadużywanie opioidów
Okres obserwacji	1 rok	ok. 2 lata	1 rok
Typ badania	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp wg AOTMiT: III D)	Badanie retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną (podtyp wg AOTMiT: III D)	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp wg AOTMiT: III D)
Źródła finansowania	bd	bd	bd

** Pacjenci stosujący TAP_{IR} zostali dopasowani do pacjentów stosujących OXY_{IR} (1:3) przy wykorzystaniu dokładnego dopasowania kluczowych cech wyjściowych pacjentów oraz techniki propensity score matching (PSM) z danych demograficznych i cech klinicznych pacjentów jako zmiennych towarzyszących.

Celem badania *Cepeda 2013* była ocena ryzyka wystąpienia uzależnienia od opioidów pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}), a grupą chorych przyjmujących oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) z wykorzystaniem danych z dwóch baz: Optum oraz MarketScan. Do badania zakwalifikowano pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej opioidowych leków przeciwbólowych oraz, którzy w roku 2010 byli po raz pierwszy wystawieni na działanie TAP_{IR} lub OXY_{IR}. W badaniu zastosowany 1-roczy okres obserwacji. Kohortowe badanie *Cepeda 2013* zostało przeprowadzone na bardzo dużej populacji pacjentów oraz w długim horyzoncie czasowym (1 rok), a zatem jego wyniki (w zakresie wystąpienia ryzyka uzależnienia) mają duże odniesienie na populację generalną, w której oceniany lek może być stosowany.

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Celem badania *Cepeda 2014* było porównanie zachowań związanych z zakupami rozumianych jako ryzyko nadużyć zakupowych, a nadużywaniem opioidów u pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie opioidów tj. tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu versus oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu. Jak również celem było zwalidowanie definicji zakupów i zbadanie wspomnianego związku pomiędzy zakupami opioidów, a ich nadużywaniem.

Do badania *Cepeda 2013* włączono 13 814 pacjentów z bazy Optum (2 436 do grupy TAP_{IR} oraz 11 378 do grupy OXY_{IR}) oraz 25 553 pacjentów z bazy MarketScan (3 825 do grupy TAP_{IR} oraz 21 728 do grupy OXY_{IR}). W badaniu *Lin 2013* grupa pacjentów przed dopasowaniem obejmowała 552 125 pacjentów (2977 pacjentów w grupie TAP_{IR} oraz 549 148 pacjentów w grupie OXY_{IR}), natomiast po dopasowaniu (ang. *after matching*) analiza obejmowała 7432 pacjentów (1858 pacjentów w grupie TAP_{IR} oraz 5574 w grupie OXY_{IR}). Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Cepeda 2013 (III D)						Lin 2013						Cepeda 2014			
	Baza Optum			Baza MarketScan			Populacja pacjentów przed dopasowaniem (ang. <i>unmatching</i>)			Populacja pacjentów po dopasowaniu (ang. <i>after matching</i>)			IMS LRx i IMS DX			
	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}
Liczebność populacji, N	2436	11378	3825	21728	2977	549148	1858	5574	237877	39524						
Średni wiek w latach (SD)	47,52 (12,90)	43,79 (17,65)	46,17 (11,59)	42,12 (15,51)	61,68	55,15	62,20	61,77	53,7±14,7	53,1±17,5						
Kobiety, n (%)	1574 (64,61)	5858 (51,49)	2492 (65,15)	11905 (54,79)	2077* (69,77)	326029* (59,37)	1314* (70,72)	3942* (70,72)	(69,6)	(58,7)						
Mężczyźni, n (%)	862* (35,4*)	5520* (48,51*)	1333* (34,85*)	9823* (45,21*)	900* (30,23)*	223119* (40,63)*	544* (29,28)*	1632* (29,28)*	(30,4)*	(41,3)*						
Artretyzm (zapalenie stawów)	665 (27,30)	2935 (25,80)	942 (26,63)	5229 (24,07)	-	-	-	-	(10,4)	(8,1)						
Ból pleców	552 (22,66)	1708 (15,01)	867 (22,67)	2834 (13,08)	-	-	-	-	(10,2)	(6,2)						
Zastosowanie benzodiazepin	413 (16,95)	1434 (12,60)	716 (18,72)	2934 (13,50)	-	-	-	-	(1,7)	(1,6)						
Nadużywanie leków nieopioidowych	72 (2,96)	569 (5,00)	54 (1,41)	622 (2,86)	-	-	-	-	(0,5)	(0,7)						
Zaburzenia nastroju /stany lękowe i depresja	266 (10,92)	1173 (10,31)	374 (9,78)	2165 (9,96)	-	-	-	-	(3,1)	(2,5)						
Złamania	74 (3,04)	849 (7,46)	92 (2,41)	1447 (6,66)	-	-	-	-	(1,1)	(1,6)						
Bóle głowy	133 (5,46)	639 (5,62)	175 (4,58)	970 (4,46)	-	-	-	-	(2,7)	(1,8)						
Nowotwory	490 (20,11)	2650 (23,29)	586 (15,32)	4354 (20,04)	-	-	-	-	(7,9)	(7,9)						
Ból mięśniowo-szkieletowy	723 (29,68)	2946 (25,89)	971 (25,39)	4927 (22,68)	-	-	-	-	(9,1)	(6,3)						
Inne	54 (2,22)	229 (2,19)	40 (1,05)	278 (1,28)	-	-	-	-	(0,9)	(0,7)						
Ból układu rozrodczego	64 (2,63)	249 (2,19)	80 (2,09)	458 (2,11)	-	-	-	-	(0,6)	(0,3)						
Ból trzewny	207 (8,50)	1764 (15,50)	294 (7,69)	2843 (13,08)	-	-	-	-	(5,5)	(5,3)						
Rany pooperacyjne/uraz	37 (1,52)	458 (4,03)	42 (1,10)	827 (3,81)	-	-	-	-	(0,4)	(0,5)						
Neuropatia	139	302 (2,65)	139 (3,63)	520 (2,39)	-	-	-	-	-	-						

Parametr	Cepeda 2013 (III D)				Lin 2013				Cepeda 2014			
	Baza Optum		Baza MarketScan		Populacja pacjentów przed dopasowaniem (ang. <i>unmatching</i>)		Populacja pacjentów po dopasowaniu (ang. <i>after matching</i>)		IMS LRx i IMS DX			
	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}
	(5,71)											
Pacjenci stosujący wcześniej opioidy, n (%)	-	-	2813* (94,5)	491487* (89,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-	-
Pacjenci dopuszczeni do planowanej operacji, n (%)	-	-	bd	bd	1216* (65,45)	3494* (62,68)						
Pacjenci zakwalifikowani do alloplastyki stawu kolanowego, n (%)	-	-	bd	bd	547* (29,44)	1641* (29,44)						
Pacjenci zakwalifikowani do alloplastyki stawu biodrowego, n (%)	-	-	bd	bd	222* (11,95)	666* (11,95)						

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Do badania *Cepeda 2013* łącznie zakwalifikowano 39 367 pacjentów (TAP_{IR}: 6 261 pts. vs OXY_{IR}: 33 106 pts.) ze średnią wieku wynoszącą 45 lat. Większość chorych stanowiły kobiety (około 60%). W obu bazach danych (Optum, MarketScan) pomiędzy grupą TAP_{IR} a OXY_{IR} odnotowano nieznaczne różnice w zakresie wieku, płci oraz przyczyn zastosowania terapii opioidami. Pacjenci z grupy tapentadolu IR byli starsi, częściej płci żeńskiej oraz z bólem pleców w porównaniu do chorych z grupy oksykodonu IR.

łącznie 277401 uczestników spełniło kryteria włączenia do badania *Cepeda 2014* i zostało włączonych do analizy: 39524 były to osoby, które zainicjowały ekspozycję na opioidy za pomocą tapentadolu i 237877, które zainicjowały ekspozycję z oksykodonom. Pacjentów z grupy tapentadolu stanowiły częściej kobiety, częściej Ci pacjenci mieli również ból pleców i posiadali ubezpieczenie komercyjne aniżeli Ci z grupy oksykodonu. Na podstawie obu baz danych dzienna dawka opioidu na początku badania była nieco wyższa w grupie osób przyjmujących tapentadol aniżeli w grupie oksykodonu. Mediana dziennej dawki równoważnika tapentadolu w grupie tapentadolu wynosiła 300 mg i 200 mg w grupie oksykodonu.

W badaniu *Lin 2013* analizowane grupy pacjentów (TAP_{IR} vs OXY_{IR}) w populacji po dopasowaniu nie różniły się między sobą w zakresie wieku, płci, wcześniejszego stosowania opioidów oraz kwalifikacji do alloplastyki stawu kolanowego lub biodrowego.

Wyniki: *Cepeda 2013* i *Cepeda 2014*

Względne ryzyko nadużywania opioidów między tapentadolem IR, a oksykodonom IR autorzy badania *Cepeda 2013* oszacowali stosując regresję logistyczną. Na podstawie badania *Cepeda 2014* oszacowano ryzyko wystąpienia nadużyć zakupowych opioidów oraz nadużyć opioidów. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia uzależnienia od opioidów, nadużyć zakupowych i nadużyć opioidów; TAP_{IR} vs OXY_{IR}

Badanie	Baza danych	Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)	OR (95% CI)*
<i>Cepeda 2013 (III D)</i>	Optum	Uzależnienie	TAP _{IR}	2436	7 (0,29)	0,43 (0,20; 0,94)	0,26 (0,12; 0,59)
			OXY _{IR}	11378	75 (0,66)		
		Brak uzależnienia	TAP _{IR}	2436	2429 (99,71)	2,3 (1,06; 5,00)	-
			OXY _{IR}	11378	11303 (99,34)		
	MarketScan	Uzależnienie	TAP _{IR}	3825	12 (0,31)	0,65 (0,36; 1,18)	0,42 (0,22; 0,79)
			OXY _{IR}	21728	105 (0,48)		
	Brak uzależnienia	TAP _{IR}	3825	3813 (99,69)	1,54 (0,85; 2,81)	-	
		OXY _{IR}	21728	21623 (99,52)			
<i>Cepeda 2014 (III D)</i>	IMS LRx /IMS DX	Nadużycia zakupowe	TAP _{IR}	39524	97 (0,25)	0,37 (0,30-0,46)	0,45 (0,36-0,55)
			OXY _{IR}	237877	1559 (0,66)		
		Nadużycia opioidów	TAP _{IR}	39524	109 (0,28)	0,33 (0,27-0,40)	0,44 (0,37-0,54)
			OXY _{IR}	237877	1977 (0,83)		

*Skorygowany iloraz szans obliczony przez autorów badania

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż częstość wystąpienia uzależnienia, jak i nadużyć zakupowych i zdiagnozowanych nadużyć opioidów były wyższe w grupie OXY_{IR} niż w grupie TAP_{IR}. Ponadto w wyniku przeprowadzonej przez autorów badania *Cepeda 2013* metaanalizy dla danych z obu baz, obliczony iloraz szans wystąpienia uzależnienia od opioidów wynosi 0,35 (95% CI: 0,21; 0,50) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy TAP_{IR}. Szansa wystąpienia uzależnienia w grupie ocenianej interwencji stanowi 35% analogicznej szansy w grupie oksykodonu IR. Metaanalizę przeprowadzono w konserwatywnym modelu efektów losowych (*random*). Szansa wystąpienia nadużyć zakupowych w grupie TAP_{IR} stanowi 45% tej szansy w grupie OXY_{IR}, a szansa wystąpienia nadużywania opioidów w grupie TAP_{IR} wynosi 44% tej szansy w grupie OXY_{IR} (dane skorygowane). Oba wyniki są istotne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Podsumowując, zastosowanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu względem OXY_{IR} jest związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia uzależnienia od opioidów. Tapentadol ma stosunkowo słabe powinowactwo do receptora opioidowego μ , a zatem cechuje go istotnie mniejszy w porównaniu do innych opioidów (tj. OXY_{IR}) potencjał wywoływania uzależnienia, co potwierdziły wyniki dużych, kohortowych badań *Cepeda 2013* i *Cepeda 2014*.

Wyniki: Lin 2013

Analiza punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów po dopasowaniu (ang. *after matching*).

Przed przyjęciem leków przeciwbólowych, większe odsetki pacjentów, u których zastosowano leki przeciw nudnościom oraz leki przeciw zaparciom odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących TAP_{IR} w porównaniu do grupy otrzymującej OXY_{IR}, wynosiły one odpowiednio: 51,29% vs 41,32% ($p < 0,0001$) oraz 23,36% vs 16,59% ($p < 0,0001$).

Po przyjęciu leków przeciwbólowych, odsetki pacjentów, u których zastosowano leki przeciw nudnościom oraz leki przeciw zaparciom, były znacząco niższe w grupie pacjentów leczonych TAP_{IR} względem grupy otrzymującej OXY_{IR}. Częstość zastosowania leków przeciw nudnościom w grupie TAP_{IR} wynosiła 29,87%, natomiast w grupie OXY_{IR}: 33,98% ($p = 0,0011$). Natomiast w grupie TAP_{IR} oraz grupie OXY_{IR} częstość zastosowania leków przeciw zaparciom wynosiła odpowiednio: 27,50% vs 34,93% ($p < 0,0001$).

Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych: wymiotów, zawrotów głowy, bólu głowy, senności oraz świądu była stosunkowo niska (<5,0%) i nie różniła się pomiędzy analizowanymi grupami (TAP_{IR} vs OXY_{IR}) zarówno przed, jak i po przyjęciu leków przeciwbólowych.

Należy podkreślić, iż w badaniu *Lin 2013* większość pacjentów w grupie TAP_{IR} przeszła planowaną alloplastykę stawu kolanowego lub stawu biodrowego. Podsumowując, przed rozpoczęciem przyjmowania leków przeciwbólowych, u większego odsetka pacjentów z grupy TAP_{IR} zastosowano leczenie z powodu wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych (leki przeciw nudnościom oraz leki przeciw zaparciom) w porównaniu do grupy z OXY_{IR}. Natomiast po przyjęciu leków przeciwbólowych odsetki te były znacząco niższe wśród pacjentów z TAP_{IR} w porównaniu do pacjentów z OXY_{IR}.

Badanie wskazuje, iż u pacjentów hospitalizowanych, zastosowanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu, pozwala na uzyskanie lepszej tolerancji w porównaniu do tradycyjnych μ -agonistów receptorów opioidowych.

12. WNIOSKI

12.1. Wnioski z głównej analizy efektywności klinicznej

Celem niniejszej analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Palexia® (tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu podawany doustnie) w porównaniu z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}), podawaną doustnie oraz oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu w podaniu doustnym (OXY_{ER}), w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania po stronie ocenianej interwencji odnaleziono łącznie 7 randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych z grupami równoległymi (podtyp II A), w tym 6, w których porównano m.in. efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}): Daniels 2009a [39, 40], Daniels 2009b [42, 43], Stegmann 2008 [38], Biondi 2013 [44, 45], Vorsanger 2013b [47, 48], Vorsanger 2013a [50, 51], oraz jedno w którym porównano efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) - Kleinert 2008 [35]. Wszystkie badania przeprowadzono w populacji pacjentów dorosłych z ostrym bólem (o mechanizmie receptorowym: pooperacyjny, pourazowy, LBP) o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Ponadto odnaleziono łącznie 10 randomizowanych prób klinicznych porównujących tapentadol IR z placebo w leczeniu bólu ostrego w schemacie stałych dawek (Daniels 2009a, Daniels 2009b, Stegmann 2008, Etropolski 2011, Hartrick 2009, Lee 2014, Chen 2015) w schemacie elastycznego dawkowania (Vorsanger 2013b) oraz pojedynczego podania (Kleinert 2008 i Yadav 2016⁶)

W rezultacie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie RCT, które może zostać wykorzystane w analizie, gdzie porównano efektywność kliniczną pojedynczych dawek tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) – Kleinert 2008 we wnioskowanej populacji. W przypadku drugiego komparatora – oksykodonu ER, nie zidentyfikowano badań typu RCT bezpośrednio porównujących jego efektywność kliniczną z tapentadolem IR

Z uwagi na odnalezione badanie Kleinert 2008 bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorem (MOR_{IR}), - podanie pojedynczej dawki, brak dowodów klinicznych na porównawczą ocenę wielokrotnego podanie efektywności klinicznej obu leków oraz brak bezpośredniego porównania dla drugiego komparatora (OXY_{ER}), przeprowadzono drugie wyszukiwanie systematyczne dla komparatorów celem odnalezienia badań RCT, które umożliwiłyby wykonanie analizy pośredniej TAP_{IR} vs MOR_{IR} i TAP_{IR} vs OXY_{ER} przez wspólną grupę referencyjną (OXY_{IR} lub PLC).

Systematyczne wyszukiwanie dla morfiny o natychmiastowym uwalnianiu pozwoliło na zidentyfikowanie dwóch badań RCT, w tym jednego odnalezionego wcześniej (Kleinert 2008) oraz drugiego – Richards 2013 (podtyp II A), na podstawie, którego można było przeprowadzić analizę porównawczą skuteczności i bezpieczeństwa MOR_{IR} vs OXY_{IR} w populacji dorosłych z ostrym bólem (pooperacyjny), a następnie dzięki temu analizę pośrednią TAP_{IR} vs MOR_{IR} dla zbieżnych punktów końcowych w podobnych okresach obserwacji z badaniami dla TAP_{IR} vs OXY_{IR}. Należy mieć jednak na uwadze nieznaczne rozbieżności odnośnie dawkowania grupy referencyjnej tj. oksykodonu IR (w badaniach TAP_{IR} vs OXY_{IR} po stronie interwencji podawany w dawce 10 mg, a w badaniu MOR_{IR} vs OXY_{IR} po stronie komparatora w dawce 8 mg). Z uwagi na niewielką różnicę zdecydowano się na przeprowadzenie analizy pośredniej dla okresu obserwacji 2-3 dni (48 h – 72 h).

⁶ Praca ta nie została uwzględniona w ramach analizy pośredniej, ze względu na odmienny charakter i cel badania – tapentadol IR i placebo podane przed operacją

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

W wyniku dodatkowo przeprowadzonego wyszukiwania dla oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) zidentyfikowano jedno badanie (*Sunshine 1996*) porównujące efektywność kliniczną dwóch postaci oksykodonu ER oraz IR oraz jedną randomizowaną próbę kliniczną - *Gammaitoni 2003*, spełniającą kryteria włączenia do analizy pośredniej dla TAP_{IR} vs OXY_{ER}, porównującą efektywność kliniczną pojedynczej dawki oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu wynoszącej 20 mg z placebo, gdzie populację włączoną do badania stanowili pacjenci z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego powstałym po wycięciu chirurgicznym zęba. Na etapie wyszukiwania dla interwencji ocenianej, odnaleziono podobnie przeprowadzone badanie RCT *Kleinert 2008*, w którym porównywano efektywność kliniczną pojedynczej dawki tapentadolu IR z PLC oraz z morfiną IR w populacji pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego powstałym po wycięciu chirurgicznym zęba. W obu włączonych badaniach oceniano skuteczność po podaniu jednej dawki porównywanych interwencji.

Nie zidentyfikowania badań RCT pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego tapentadolu IR z oksykodonem ER w schemacie wielodawkowego podania interwencji w analizowanej populacji. Zdecydowano zatem o wykorzystaniu wyników jedynej dostępnych badań RCT porównujących tapentadol IR z oksykodonem IR przeprowadzonego uprzednio celem porównania pośredniego, uznając iż wyniki dla oksykodonu IR będą zbliżone jak dla oksykodonu ER. Założenie to przyjęto w oparciu o wyniki jedynej zidentyfikowanej próby klinicznej *Sunshine 1996*, zestawiającej efektywność kliniczną dwóch postaci oksykodonu ER oraz IR, której wyniki wskazują na porównywalną efektywność w zakresie redukcji nasilenia bólu oraz wyniki pracy *Etropolski 2011*.

Celem tego podejścia do analizy było również, usystematyzowane przedstawienie wszystkich odnalezionych badań dla tapentadolu IR, a po drugie, z uwagi na zawężoną populację w badaniach odnalezionych po stronie komparatorów, dotyczącą ostrego bólu pooperacyjnego, przedstawienie analizy na podstawie licznych odnalezionych badań RCT dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{IR}, w których populacja dotyczyła ostrego bólu zarówno pooperacyjnego (usunięcie zęba trzonowego, bunionektomia), dolnego odcinka kręgosłupa (LBP), pourazowego (VCF), pozwoli na ukazanie efektywności klinicznej tapentadolu IR w całej docelowej populacji ostrego bólu (wszystkich modelach bólu).

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy (PICOS).

Podsumowując na niniejszą analizę efektywności klinicznej składają się:

- analiza wyników badania *Kleinert 2008*, które dotyczyło porównania bezpośredniego TAP_{IR} vs MOR_{IR} (badanie z pojedynczą dawką);
- analiza pośrednia TAP_{IR} vs MOR_{IR} w dawce wielokrotnej przyjmowanej w stałym schemacie (badania: *Stegmann 2008, Daniels 2009a, Richards 2013*) w okresie 48 – 72 h (2 – 3 dni);
 - analiza bezpośrednia dla porównania MOR_{IR} vs OXY_{IR} (*Richards 2013*) w okresie 48 h (2 dni) – celem wykonania analizy pośredniej;
 - analiza bezpośrednia dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{IR} (*Stegmann 2008, Daniels 2009a*) w okresie 72 h (3 dni) celem wykonania analizy pośredniej;
- odrębna analiza wyników badania *Sunshine 1996*, które dostarczyło informacji na temat efektywności klinicznej dwóch postaci oksykodonu ER oraz IR;
- analiza pośrednia TAP_{IR} vs OXY_{ER} (badania: *Kleinert 2008* i *Gammaitoni 2003*) w jednodawkowym schemacie podana leków;
- analiza wyników TAP_{IR} vs OXY_{ER} w dawce wielokrotnej przyjmowanej w stałym schemacie, w badanej populacji, (w oparciu o dane o porównywalnej efektywności klinicznej dwóch postaci oksykodonu ER

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

oraz IR) ze względu na dwa zastosowane schematy dawkowania leków, przedstawiono w dwóch podrozdziałach:

- dla „elastycznego” schematu dawkowania (badania: **Biondi 2013, Vorsanger 2013a i Vorsanger 2013b**) w okresie obserwacji od 7 – 10 dni;
- dla schematu stałych dawek (badania: **Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b** w okresie obserwacji do 3 dni (dla celów analizy pośredniej));

Wszystkie wymienione powyżej i włączone do analizy głównej badania kliniczne były pierwotnymi badaniami z randomizacją przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych, które zostały przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej. Badania te zatem cechowała wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego zgodnie z *Cochrane Collaboration*).

Efektywność tapentadolu IR podawanego doustnie (TAP_{IR}) w porównaniu z morfiną IR podawaną doustnie (MOR_{IR}) – schemat pojedynczej dawki

Na podstawie randomizowanego badania bezpośrednio porównującego TAP IR z MOR IR można stwierdzić, że leczenie tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego w schemacie pojedynczej dawki jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa niż MOR IR w zakresie zawrotów głowy, nudności i wymiotów. Dostępne wyniki dla porównania MOR IR 60 z dawką TAP IR niższą niż ekwianalgetyczna (100 mg zamiast 150 mg) wykazują zdecydowanie lepsze istotnie statystycznie wyniki dla zawrotów głowy (OR=0,42 (95% CI: 0,19; 0,94) NNT = 5 (95% CI: 3;61)), nudności (OR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,22) NNT = 2 (95% CI: 2,4)) i wymiotów (OR=0,05 (95% CI: 0,01; 0,17) NNT = 2 (95% CI: 2,3)), przy czym wynik istotny statystycznie jest utrzymany dla wymiotów nawet dla większej niż ekwianalgetyczna dawki tapentadolu (200 mg zamiast 150 mg, OR=0,39 (95% CI: 0,18; 0,88) NNT = 5 (95% CI: 3,30)).

Przeprowadzona analiza statystyczna dla TAP IR 100 w schemacie pojedynczej dawki wykazała, że leczenie tapentadolem o natychmiastowym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego po chirurgicznym usunięciu zęba trzonowego jest terapią o porównywalnej skuteczności względem morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w zakresie: ogólnej oceny terapii przez pacjentów, odpowiedzi na leczenie (≥50% redukcji nasilenia bólu) oraz oceny natężenia bólu (TOTPAR, SPID, SPRID, PPR i PPID).

Dla TAP IR 200 wykazano szansa wystąpienia 50% zmniejszenia nasilenia bólu jest 4 razy większa niż w grupie MOR_{IR_60} (OR = 4,00 (95% CI: 1,43; 11,19). Oszacowana wartość parametru NNT oznacza, że należy leczyć 5 pacjentów ocenianą interwencją w pojedynczej dawce 200 mg zamiast morfiną IR w dawce 60 mg, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie. Dla porównania TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_60} wykazano znamienne statystycznie różnice w skuteczności na korzyść morfiny IR w ocenie: sumy różnic w nasileniu bólu (SPID-8) oraz SPRID-8, co może świadczyć o zbyt niskiej (nieekwianalgetycznej) dawce tapentadolu IR, która powinna wynosić 150 mg tapentadolu względem morfiny IR w dawce 60 mg (██████████) udowodnionym przelicznikiem dawek 2,5:1 [79, 99]).

Wykazano lepszy profil bezpieczeństwa dla TAP IR niż MOR IR. Dla porównania TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_60} otrzymano istotnie klinicznie wyniki na korzyść TAP IR dla wystąpienia zawrotów głowy (OR= 0,42 (95% CI: 0,19; 0,94); p=0,035) oraz w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych: nudności (p<0,001 - wynik istotny klinicznie) oraz wymiotów (p<0,001). Szanse wystąpienia zawrotów głowy, nudności i wymiotów w grupie TAP_{IR_100} stanowią odpowiednio 42%, 8% i 5% analogicznej szansy w grupie MOR_{IR_60}. Lepszy profil bezpieczeństwa TAP IR potwierdza fakt, że nawet przy dawce 200 mg TAP IR szansa wystąpienia wymiotów stanowi 39% tej szansy w grupie MOR_{IR_60}. I ten wynik jest istotny statystycznie i klinicznie (p=0,023) W ocenie

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

innych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi w analizowanej populacji.

Efektywność tapentadolu IR podawanego doustnie (TAP_{IR}) w porównaniu z morfiną IR podawaną doustnie (MOR_{IR}) – schemat wielokrotnych dawek

W celu przedstawienia wszystkich istotnych dowodów naukowych (zwłaszcza dla dawek wielokrotnych analizowanej interwencji i komparatora) autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizę pośrednią dla porównania TAP_{IR} vs MOR_{IR} w analizowanej populacji pacjentów poprzez wspólną grupę referencyjną OXY_{IR}.

W leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u dorosłych tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu ma skuteczność porównywalną z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu przy istotnie lepszym bezpieczeństwie w zakresie nudności, wymiotów i bólu głowy. Dla porównania TAP_{IR_50} vs MOR_{IR_12} dzięki tapentadolowi szansa wystąpienia nudności jest zmniejszona czterokrotnie (OR=0,26 (95% CI: 0,14; 0,51)), a wymiotów (OR=0,20 (95% CI: 0,09; 0,46)) i bólu głowy pięciokrotnie (OR=0,20 (95% CI: 0,07; 0,60)) (wszystkie wyniki istotne statystycznie). Lepsze parametry bezpieczeństwa w zakresie nudności, wymiotów i bólu głowy są utrzymane nawet dla znacznie wyższej niż ekwianalgetyczna dawki tapentadolu 75 mg, co zanika dopiero przy ponad trzykrotnie wyższej niż ekwianalgetyczna dawce 100 mg.

Do analizy pośredniej włączono dwa badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*Stegmann 2008, Daniels 2009a*) porównujące efektywność kliniczną tapentadolu IR o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) podawanym w stałych dawkach 50 mg, 75 mg i 100 mg z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w dawce 10 mg w docelowej populacji pacjentów oraz jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (*Richards 2013*), w którym porównano morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) w dawce 12 mg z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w dawce 8 mg u pacjentów, którzy doświadczyli ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego (ból pooperacyjny). Okres leczenia w badaniu *Stegmann 2008* i *Daniels 2009a* wynosił 72 godziny, natomiast w badaniu *Richards 2013* - 48 godzin.

Mimo małych różnic w okresach obserwacji oraz w dawce oksykodonu IR pomiędzy badaniami włączonymi, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej autorzy przeglądu postanowili przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu przez wspólną grupę referencyjną (OXY_{IR}), która to dostarczyła istotnych danych dla analizy leczenia wielokrotnymi dawkami tych interwencji w ocenianej populacji z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Nieznaczne rozbieżności w definicji ocenianych punktów końcowych tj. odpowiedzi na leczenie i TEAEs, mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki. Odpowiedź na leczenie definiowano jako co najmniej 30% poprawa w redukcji nasilenia bólu, a w badaniu *Richards 2013* definicja tego punktu końcowego była nieco zmodyfikowana obejmując pacjentów, którzy określili leczenie jako dobre lub doskonałe z wykorzystaniem skali SGA i/lub uzyskali poprawę o co najmniej 30% w skali NRS. W analizie bezpieczeństwa poszczególne oceniane TEAEs były raportowane w badaniach po stronie TAP_{IR}, natomiast w badaniu *Richards 2013* raportowano wszystkie poszczególne TEAEs jako umiarkowane do poważnych, co niesie za sobą ryzyko niedoszacowania wyników po stronie komparatora i możliwe korzystniejsze wyniki dla MOR IR.

Na podstawie przeprowadzonej analizy pośredniej możemy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej tapentadolu IR w dawce 50 mg i morfiny IR w dawce 12 mg w populacji dorosłych pacjentów z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego (pooperacyjny). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie zastosowania leków ratunkowych drugiej linii (ibuprofen) (OR=0,80 (95% CI: 0,29; 2,25)) w okresie 48-72h oraz w ocenie odpowiedzi na leczenie -≥30% redukcji natężenia bólu (OR=1,02 (95% CI: 0,58; 1,82)) w okresie 24-48h. Analiza pośrednia jest ograniczona ze względu na liczbę zbieżnych punktów końcowych, dla których przedstawiono kompletne dane umożliwiające przeprowadzenie analizy statystycznej.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Na podstawie danych z badania *Richards 2013*, gdzie autorzy podali medianę czasu do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego, która była w zakresie od 2,01 do 2,22 godzin w grupach, można stwierdzić, że czas ten był o wiele krótszy dla morfiny w porównaniu do tego czasu w grupie leczonych tapentadolem w badaniu *Stegmann 2008* (TAP_{IR_50} 7 h i 31 min), co świadczy o lepszej skuteczności ocenianej interwencji.

Przeprowadzona analiza pośrednia wrażliwości dla pozostałych dawek tapentadolu IR tj. 75 mg i 100 mg w porównaniu z MOR_{IR} w dawce 12 mg potwierdziła porównywalną skuteczność obu interwencji, gdyż nie uzyskano statystycznie istotnych różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie - co najmniej 30% redukcji natężenia bólu dla możliwego porównania TAP_{IR_75} vs MOR_{IR_12} oraz w ocenie zastosowania leków ratunkowych II linii dla porównania TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_12}.

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania TAP_{IR_50} vs MOR_{IR_12} wykazała istotnie statystycznie lepsze bezpieczeństwo tapentadolu IR względem morfiny IR w analizowanej populacji w okresie 48-72 h w ocenie wystąpienia nudności (OR=0,26 (95% CI: 0,14; 0,51); p<0,001), wymiotów (OR=0,20 (95% CI: 0,09; 0,46); p<0,001) i bólu głowy (OR=0,20 (95% CI: 0,07; 0,60); p=0,004), przy czym dla nudności i wymiotów różnice były istotne klinicznie. W ocenie zaparć prawdopodobnie uzyskano by również istotność statystyczną na korzyść TAP_{IR_50}, lecz z uwagi na „zerowe” zdarzenia w obu grupach w badaniu *Richards 2013* nie przeprowadzono dalszych obliczeń statystycznych. W ocenie wszystkich pozostałych punktów końcowych (przerwanie badania, TEAEs ogółem, senność, zawroty głowy i świąd) wyniki dla porównania TAP_{IR_50} vs MOR_{IR_12} nie były statystycznie różne. Zatem na tej podstawie wnioskować można o lepszym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji w porównaniu do morfiny IR w dawce 12 mg w okresie 2-3 dni w ocenianej populacji pacjentów.

Przeprowadzona analiza pośrednia wrażliwości dla pozostałych dawek tapentadolu IR tj. 75 mg i 100 mg w porównaniu z MOR_{IR} w dawce 12 mg potwierdziła lepsze bezpieczeństwo ocenianej interwencji w zakresie nudności i bólu głowy dla dawki TAP_{IR} 75 mg. Natomiast najwyższa dawka TAP_{IR} (100 mg) skutkowała w porównaniu z MOR_{IR_12} podobnym profilem bezpieczeństwa w analizowanej populacji pacjentów w okresie obserwacji 48-72 h.

Porównawcza analiza efektywności klinicznej oksykodonu ER podawanego doustnie (OXY_{ER}) w porównaniu z oksykodonem IR, podawanym doustnie (OXY_{IR})

Na potrzeby niniejszej analizy porównanie efektywności klinicznej tapentadolu IR z oksykodonem ER opiera się na wynikach bezpośredniego porównania efektów zdrowotnych tapentadolu IR oraz oksykodonu IR, przy założeniu porównywalnej efektywności klinicznej oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu oraz oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu, co wykazano w oparciu o randomizowane badanie kliniczne.

Na podstawie randomizowanego badania *Sunshine 1996* z podwójnym zaślepieniem, bezpośrednio porównano efektywność kliniczną oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) w dawce 10 mg, 20 mg i 30 mg z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) w dawce 15 mg (obie formy oksykodonu podano doustnie w pojedynczej dawce). Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów po przebytej operacji jamy brzusznej lub operacji ginekologicznej uwzględniającej cięcie jamy brzusznej, którzy doświadczyli ból pooperacyjny o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że oceniane opioidy charakteryzują się porównywalną skutecznością kliniczną w zakresie wielkości redukcji nasilenia bólu w zakresie następujących punktów końcowych: SPID po 12h, TOTPAR po 6h, TOTPAR po 12h oraz PPID po 12h jak i podobnym profilem bezpieczeństwa.

Różnice w technologii produkcji obu postaci opioidów sprawiły iż oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) cechuje się dłuższym okresem działania, wynoszącym do 10-12 h, podczas gdy czas działania oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) wynosi około 7 h. Jednakże wyniki badania *Sunshine 1996*

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

nie wskazują, aby wielkość redukcji nasilenia bólu po 12 h od podania dawki analgetyków różniła się znacząco pomiędzy dwiema postaciami leku.

Podobnie wyniki uzyskali autorzy innego zidentyfikowanego badania *Etropolski 2011*, które wskazywały na to, iż pacjenci doświadczali podobnej redukcji natężenia bólu (początkowo ból o nasileniu umiarkowanym do dużego) przyjmując oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg co 4-6 h oraz oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce odpowiadającej (ekwiwalentnej) dawkowaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Efektywność tapentadolu IR podawanego doustnie (TAP_{IR}) w porównaniu z oksykodonom ER podawanym doustnie – schemat pojedynczej dawki

W pojedynczej dawce tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu i oksykodon o przedłużonym uwalnianiu wykazują porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących tapentadol o natychmiastowym działaniu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu zdecydowano się na przeprowadzenie analizy pośredniej porównującej TAP_{IR} vs OXY_{ER} przez wspólną grupę referencyjną – placebo.

Niniejsza analiza pośrednia została przeprowadzona w oparciu o 2 randomizowane i podwójnie zaślepienie badania kliniczne *Kleinert 2008* i *Gammaitoni 2003*. Eksperyment *Kleinert 2008* porównuje efektywność kliniczną tapentadolu IR z placebo i z morfiną IR u osób dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (receptorowy: pooperacyjny ból z powodu chirurgicznego usunięcia trzonowego zęba mądrości) – pojedyncza dawka. Analogiczna populacja pacjentów (osoby po przebytej operacji usunięcia zęba) w badaniu *Gammaitoni 2003* otrzymała jednorazowo oksykodon ER lub placebo. Mimo małych różnic w okresach obserwacji (*Kleinert* – 24h, *Gammaitoni* – 48h), jednak z uwagi na brak istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej oraz ze względu na możliwość wykorzystania grupy referencyjnej – placebo autorzy przeglądu postanowili przeprowadzić pośrednią analizę efektywności klinicznej tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z oksykodonom ER. Analiza pośrednia dla porównania TAP_{IR,75} vs OXY_{ER,20} wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ocenie wszystkich wspólnych punktów końcowych w skuteczności klinicznej (TOTPAR, SPID, SPRID, PPID) oraz w profilu bezpieczeństwa (TEAE: wymioty, nudności, ból głowy, nadmierna potliwość).

Efektywność tapentadolu IR podawanego doustnie (TAP_{IR}) w porównaniu z oksykodonom ER podawanym doustnie (OXY_{ER}) – schemat wielokrotnych dawek

W oparciu o dane o porównywalnej efektywności klinicznej dwóch postaci oksykodonu ER oraz IR pozyskane z badania *Sunshine 1996* (którego dokładna analiza została przedstawiona w rozdziale 7.1) oraz wyniki badania *Etropolski 2011* zdecydowano o przedstawieniu w rozdziale TAP_{IR} vs OXY_{ER} w wielodawkowym schemacie dawowania, zidentyfikowanych w wyniku systematycznego wyszukiwania badań RCT porównujących tapentadol IR z oksykodonom ER.

- **Efektywność tapentadolu IR podawanego doustnie (TAP_{IR}) w porównaniu z oksykodonom IR podawanym doustnie (OXY_{ER}) - schemat „elastycznego” dawkowania**

Na podstawie trzech badań RCT o wysokiej wiarygodności można stwierdzić, że w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego w elastycznym schemacie dawkowania tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu przy porównywalnej skuteczności ma lepszy profil bezpieczeństwa, którego znaczenie kliniczne jest szczególne w redukcji o ponad połowę szansy na wystąpienie zapać 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71), NNT = 20 (95% CI: 13; 44).

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Przeprowadzono analizę bezpośrednią dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{ER} stosowanych w „elastycznym” schemacie dawkowania na podstawie trzech badań RCT wysokiej wiarygodności, u pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego: *Biondi 2013* (ból dolnego odcinka kręgosłupa), *Vorsanger 2013a* (po artroskopowej operacji barku) oraz *Vorsanger 2013b* (ból z kompresyjnego złamania kręgow). Okres obserwacji wynosił maksymalnie do 7 dni (*Vorsanger 2013a*) i do 10 dni (*Biondi 2013* i *Vorsanger 2013b*).

W ocenie natężenia bólu w skali NRS (SPID, SPRID i TOTPAR) dla 48, 72, 120, 168 i 240 h przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{ER} w „elastycznym schemacie dawkowania” nie wykazała znamienności statystycznych pomiędzy ocenianymi ramionami w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego.

W ocenie bólu wg BPI-5F i SF_MQ-2 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami, podobnie jak w przypadku ogólnej oceny korzyści z leczenia (PGIC i CGIC) w okresie 7 – 10 dni, oceny satysfakcji pacjenta z leczenia w okresie 2 – 10 dni oraz 30% i 50% odpowiedzi na leczenie w okresie 3, 5, 7 i 10 dni.

Jedynie w ocenie bardzo dużej, znacznej lub minimalnej poprawy w PGIC (OR=2,03 (95% CI: 1,11; 3,72)) i bardzo dużego pogorszenia wg PGIC (OR=0,26 (95% CI: 0,07; 0,92)) uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść TAP_{IR}. Podobne wyniki uzyskano wg CGIC dla bardzo dużej, znacznej lub minimalnej poprawy (OR=2,63 (95% CI: 1,38; 5,03)) na korzyść TAP_{IR}. Pacjenci oceniając leczenie w 7-punktowej skali wskazali bardzo duże zadowolenie z leczenia TAP_{IR} (OR= 1,42 (95% CI: 1,02; 1,99)). Korzystne wyniki dla TAP_{IR} otrzymano też dla oceny jakości snu, gdzie pacjenci ocenili ból zakłócający sen na 0 (OR=2,01 (95% CI: 1,19; 3,38)) oraz na 6-7 punktów (OR=0,60 (95% CI: 0,36; 0,98)). W ocenie innych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi ramionami.

Podsumowując, można stwierdzić, że tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu wykazuje porównywalną skuteczność do oksykodonu ER w „elastycznym” schemacie podawania dawek w populacji pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego.

W ocenie bezpieczeństwa wykazano istotnie lepszy i korzystniejszy profil dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do OXY_{ER} podawanych w „elastycznym” schemacie dawkowania w ocenie przerwania badania ogółem (OR=0,66 (95% CI: 0,48; 0,90)), przerwania badania wskutek wystąpienia AEs (OR= 0,61 (95% CI: 0,38; 0,98)) oraz zaparć (OR=0,43 (95% CI: 0,26; 0,71)). W ocenie pozostałych punktów końcowych nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla porównywanych terapii.

Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu podawany doustnie jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

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

Na przeszukiwanych stronach EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Palexia® (TAP_{IR}).

Na stronie FDA odnaleziono następujące informacje:

- Leki opioidowe takie jak tapentadol mogą wchodzić w interakcje z antydepresantami oraz z lekami na migrenę powodując poważną reakcję ze strony centralnego układu nerwowego (syndrom serotoninowy). W przypadku wystąpienia takich objawów jak: pobudzenie; halucynacje; szybkie tętno;

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

gorączka; nadmierne pocenie; drżenie; skurcze mięśni lub sztywność; kłopoty z koordynacją; i / lub nudności, wymioty lub biegunka należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską.

- Przyjmowanie opioidów może prowadzić do rzadkiego, ale poważnego stanu, w którym nadnercza nie wytwarzają odpowiedniej ilości kortyzolu. Pacjenci powinni zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią objawy niewydolności nadnerczy, takie jak nudności, wymioty, utrata apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.
- Długotrwałe stosowanie opioidów może wiązać się ze zmniejszonym poziomem hormonów płciowych i objawami, takimi jak zmniejszenie libido, impotencja lub niepłodność.

Bezpieczeństwo tapentadolu IR oceniono także na podstawie 5 analizowanych przeglądów systematycznych: *Xiao 2017* i *Merker 2012* (dla porównania względem aktywnej interwencji : OXY_{IR}) oraz *Matthews 2011*, *Hartrick 2011* i *Frampton 2010* (względem PLC). **W porównaniu do oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu stosowanym w dawce 10 mg oceniana interwencja w dawkach 50 mg i 75 mg wykazuje istotnie lepszy profil bezpieczeństwa w ocenie AEs związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (nudności, wymioty i zaparcia) w analizowanej populacji pacjentów.** Na podstawie badania wtórnego *Merker 2012*, agregacja wyników łącznie dla TAP_{IR} i TAP_{ER} wykazała wyższość potencjału przeciwbólowego tapentadolu nad oksykodonem (ER i IR) w zakresie najczęściej występujących działań niepożądanych typowych dla opioidów tj. zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, wymiotów, zaparć) oraz świądu. Profil bezpieczeństwa ukazany na podstawie przeglądów systematycznych jest zgodny z profilem przedstawionym w ChPL dla produktu *Palexia®*, z najczęściej występującymi nudnościami, wymiotami, zawrotami głowy, sennością oraz zaparciami i świądem. W przypadku wszystkich ocenianych TEAEs częstość ich występowania była większa w grupie z aktywną interwencją (TAP_{IR}) w porównaniu do PLC (za wyjątkiem wymiotów i świądu (dla najniższych dawek TAP_{IR}) oraz zaparć dla dawki TAP_{IR_75}. Dwoistość mechanizmu działania TAP_{IR} może być odpowiedzialna za zmniejszenie ryzyka wystąpienia niektórych typowych dla opioidów TEAEs.

Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną TAP_{IR} podawanego w dawce 50 mg lub 100 mg co 4-6h z OXY_{IR} podawanego w dawce 10 mg lub 15 mg co 4-6h w populacji pacjentów z bólem przewlekłym o nasileniu umiarkowanym do dużego spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub biodrowego (OA) lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (LBP) (*Hale 2009*) wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w długim horyzoncie czasowym (90 dni). W analizowanym okresie leczenia nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu. Częstości wystąpienia: nudności (18% vs 29%), wymiotów (17% vs 30%), zaparć (13% vs 27%) oraz świądu (4% vs 12%), a także łagodnych lub umiarkowanych objawów odstawienia opioidów wg kwestionariusza COWS (17% vs 29%) były znamienne niższe w grupie poddanej terapii TAP_{IR} w porównaniu do OXY_{IR}. Ponadto w grupie leczonej ocenianą interwencją odnotowano liczbowo niższe częstości wystąpienia TEAEs ogółem (76% vs 83%), TEAEs prowadzących do przerwania leczenia (21% vs 31%) oraz ciężkich TEAEs (0,7% vs 1,8%).

Na podstawie innych prospektywnych badań RCT (*Lee 2014*, *Chen 2015*, *Yadav 2016* i *Sethi 2014*) wykazano, że najczęściej wśród pacjentów stosujących leczenie produktem leczniczym *Palexia®* występują zawroty głowy (17 – 84 %), nudności (22 – 44 %), nudności i wymioty (33%) oraz wymioty (11 – 53%). Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny do umiarkowanego. Przedstawiony profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest dobry i akceptowalny.

Na podstawie wyników badań randomizowanych można wnioskować nie tylko o dobrym profilu bezpieczeństwa tapentadolu IR, zgodnym z profilem przedstawionym w ChPL *Palexia®*, ale i o lepszym bezpieczeństwie względem oksykodonu IR.

Na podstawie analizy danych postmarketingowych (*Stollenwerk 2018*) uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu, pierwsze lata doświadczenia rutynowej praktyki klinicznej z tapentadolem potwierdziły tolerancję wykazaną wcześniej na podstawie badań klinicznych i nie zidentyfikowano nowych zagrożeń, które mogłyby

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

zostać uwzględnione w ChPL. Zgłaszanie spodziewanych skutków ubocznych, takich jak: depresja oddechowa i drgawki były niskie, a dostępne dane nie potwierdzają teoretycznego ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego. Ocena raportów dotyczących przyjmowania dawek tapentadolu IR wyższych aniżeli zalecane nie ujawniły żadnych nieoczekiwanych przypadków skutków ubocznych. **Autorzy analizy podkreślają, że tapentadol charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu ostrego i chronicznego bólu.**

Na podstawie 1-rocznych retrospektywnych badań kohortowych z równoczesną grupą kontrolną, które opierały się na danych z dwóch baz: Optum oraz MarketScan (*Cepeda 2013*) oraz IMS LRx oraz IMS DX (*Cepeda 2014*), bezpośrednio porównujących TAP_{IR} z OXY_{IR} w zakresie wystąpienia ryzyka uzależnienia od opioidów wykazano, iż częstość występowania uzależnień w obu bazach danych była wyższa w grupie pacjentów leczonych OXY_{IR} względem grupy leczonej TAP_{IR}. Agregacja danych częstości wystąpienia uzależnienia od opioidów, ich nadużywania i nadużyć zakupowych wykazała znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Zastosowanie tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu względem OXY_{IR} jest zatem związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia uzależnienia od opioidów, ich nadużywania oraz nadużyć zakupowych opioidów.

Analiza retrospektywnego badania *Lin 2013* wykazała, iż przed rozpoczęciem przyjmowania leków przeciwbólowych, u większego odsetka pacjentów z grupy TAP_{IR} zastosowano leczenie z powodu wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych (leki przeciw nudnościom oraz leki przeciw zaparciom) w porównaniu do grupy z OXY_{IR}. Natomiast po przyjęciu leków przeciwbólowych odsetki te były znamienne niższe wśród pacjentów z TAP_{IR} w porównaniu do pacjentów z OXY_{IR}. Należy podkreślić, iż większość pacjentów w grupie TAP_{IR} przeszła planowaną alloplastykę stawu kolanowego lub stawu biodrowego.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych produktem leczniczym Palexia® jest bezpieczne, dobrze tolerowane, a nawet lepiej tolerowane w porównaniu do oksykodonu IR.

Badania odnalezione w wyniku systematycznego wyszukiwania i uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiają również dla tapentadolu IR w zestawieniu z oksykodonom IR. Jest to związane z faktem, iż OXY IR stanowi tą samą postać farmaceutyczną co TAP IR oraz jest rekomendowany przez wytyczne kliniczne do leczenia bólu ostrego. Lek ten jednak nie jest refundowany w Polsce, jedynie jego forma o przedłużonym uwalnianiu (oksykodon ER) posiada wraz z morfiną IR największe udziały w rynku, jak i znajduje się na liście leków refundowanych w leczeniu bólu [6]. Wyniki dla porównania TAP IR vs OXY IR są przedstawione w niniejszej analizie w celu zaprezentowania danych dla badanej interwencji jaką stanowi tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu oraz ze względu na zidentyfikowane badanie kliniczne *Sunshine 1996*, wykazujące porównywalną skuteczność kliniczną oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu oraz oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu.

13. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić oddzielnie ograniczenia analizy (w tym zastosowanych metod analitycznych i ryzyka przedstawienia niepełnych wniosków) i ograniczenia dostępnych danych [1]. W części dotyczącej ograniczeń dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [6].

13.1. Ograniczenia analizy

Autorzy analizy dołożyli wszelkich starań celem wyeliminowania ograniczeń analizy wynikających z przyjętych metod analitycznych, zatem nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń związanych z przyjętymi metodami analitycznymi. Ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków wynika głównie z samych ograniczeń dostępnych danych. Jedynym zidentyfikowanym ograniczeniem jest brak zwalidowanego przelicznika dawek ekwianalgetycznych dla Oksykodonu względem Morfiny, co uniemożliwiło interpretację wyników/wiarygodności wyników dotyczących porównywalności efektów leczenia przeciwbólowego w przypadku porównania tapentadol vs oksykodon.

13.2. Ograniczenia dostępnych danych

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną tapentadolu IR z morfiną IR podawaną doustnie w schemacie dawek wielokrotnych, jak również badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu IR z oksykodonom ER (schemat jednodawkowy oraz schemat dawek wielokrotnych) w analizowanej populacji;
- Analiza efektywności klinicznej tapentadolu IR w porównaniu z morfiną IR (schemat dawek wielokrotnych) oraz oksykodonom ER (schemat dawki pojedynczej) opiera się na wynikach porównania pośredniego;
- Brak badań H2H bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną TAP_{IR} z OXY_{ER} oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (ze względu na brak badań, pozwalających na jego zrobienie) spowodował przyjęcie założenia, o porównywalnej skuteczności Oksykodonu o przedłużonym i natychmiastowym uwalnianiu bazując na wynikach badania *Sunshine 1996*. Wyniki przytoczonej pracy, pozwalają wnioskować, iż oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (w dawce 10 mg, 20 mg oraz 30 mg) oraz oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (w dawce 15 mg), cechuje porównywalna skuteczność w zakresie redukcji nasilenia bólu, jak również zbliżony profil bezpieczeństwa.

Dodatkowo w ramach samych badań włączonych do analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- autorzy badań *Vorsanger 2013b*, *Stegmann 2008*, *Kleinert 2008* oraz *Richards 2013* nie sprecyzowali hipotezy badawczej dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{IR} (*Vorsanger 2013b*, *Stegmann 2008*), TAP_{IR} vs MOR_{IR} (*Kleinert 2008*) oraz MOR_{IR} vs OXY_{IR} (*Richards 2013*);
- w ocenie niektórych punktów końcowych posłużono się danymi zaprezentowanymi w rejestrze *clinicaltrials.gov*, z uwagi na ich brak w publikacji głównej lub chęć ujednoczenia danych w celu przeprowadzenia metaanalizy;
- w badaniach *Biondi 2013*, *Vorsanger 2013a*, *Vorsanger 2013b* i *Richards 2013* przy braku oceny pierwszorzędowego punktu końcowego lub przerwaniu badania przez pacjenta brakujący pomiar był uzupełniany przy użyciu metody LOCF (ang. *last-observation-carried-forward*);

Topentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- w przypadku braku bezpośrednich danych liczbowych w publikacji *Richards 2013*, na podstawie wykresów zaprezentowanych w publikacjach, odczytywano wartości LSM (SE) dla SPID-24 względem wartości wyjściowej dla wyjściowego natężenia bólu równego 5, 6 i 7 punktów, z pomocą programu *TechDig*;
- brak danych w badaniu *Richards 2013* odnośnie odchylenia standardowego czy błędu standardowego w ocenie natężenia bólu uniemożliwia przeprowadzenie dalszych obliczeń dla różnicy średniej zmiany SPID, PID, PRID pomiędzy analizowanymi ramionami, a w konsekwencji również ogranicza przeprowadzenie dalszych obliczeń statystycznych dla większej liczby punktów końcowych skuteczności w analizie pośredniej TAP_{IR} vs MOR_{IR};
- autorzy raportu zdecydowali się na wykonanie analizy pośredniej TAP_{IR} vs MOR_{IR}, pomimo pewnych zidentyfikowanych rozbieżności: dawki interwencji wspólnej OXY_{IR} (10 mg vs 8 mg), okresu obserwacji (48 h – 72 h) oraz definicji zbieżnych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, poszczególnych TEAEs);
- autorzy raportu przyjęli założenie o porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa oksykodonu IR oraz oksykodonu ER w oparciu o wyniki badań *Sunshine 1996* i *Etropolski 2011*;
- brak jednoznacznych informacji w badaniach, czy pacjenci stosowali *rescue medication* lub jakie dodatkowe leki przeciwbólowe mogły być stosowane (*Vorsanger 2013a*, *Sunshine 1996*, *Gammaitoni 2003*). Takie postępowanie prowadzone w sposób niekontrolowany może mieć wpływ na wyniki w poszczególnych ramionach badawczych a tym samym na wyniki porównywanych interwencji.

14. DYSKUSJA

14.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego w dniu 29 czerwca 2018 r.) dla produktu leczniczego Palexia®, nie zastosowano ograniczeń co do jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano też ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.), co umożliwiło 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 rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu).

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne typu *head to head* bezpośrednio porównujące efekty leczenia tapentadolem IR (Palexia®) stosowanym w pojedynczej dawce doustnie, z morfiną IR stosowaną również w postaci doustnej w tabletkach w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (Kleinert 2008). Podjęto próbę identyfikacji badań/danych pozwalających na przeprowadzenie analizy porównawczej TAP_{IR} z MOR_{IR} stosowanych w dawkach wielokrotnych (w dłuższym okresie obserwacji) przez wspólną referencję – OXY_{IR} lub PLC.

W wyniku systematycznego wyszukiwania dla tapentadolu IR nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia tapentadolem IR (Palexia®) z wybranymi komparatorami tj. z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) podawanym doustnie w tabletkach w populacji dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego. W związku z brakiem danych naukowych pozwalających na bezpośrednie porównanie TAP_{IR} vs OXY_{ER} zdecydowano się na przeprowadzenie drugiego wyszukiwania dla komparatora, które umożliwiłoby wykonanie analizy pośredniej TAP_{IR} vs OXY_{ER} przez wspólną grupę referencyjną (OXY_{IR} lub PLC).

Przeprowadzono zatem dodatkowe wyszukiwania oddzielnie dla poszczególnych komparatorów celem identyfikacji badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Ze względu na dużą liczbę rekordów w bazach informacji medycznej dla komparatorów strategię wyszukiwania dla morfiny zawężono w celu identyfikacji badań porównujących morfinę IR z oksykodonem IR lub placebo, podczas gdy dla drugiego komparatora - oksykodon ER wyszukiwanie zawężono do badań dotyczących populacji chorych z ostrym lub pooperacyjnym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego. Oba wyszukiwania dodatkowo ograniczono, wprowadzając zalecany przez *Cochrane Collaboration* [7] filtr dla badań klinicznych (w tym RCT).

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 AOTMiT [1]). 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:

- 6 randomizowanych prób klinicznych, w których porównano efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) (Biondi 2013, Vorsanger 2013b (Farrell), Vorsanger 2013a (Klopper), Stegmann 2008, Daniels 2009a (Casson), Daniels 2009b (Upmalis)- schemat wielodawkowy;

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- 10 randomizowanych prób klinicznych porównujących efektywność kliniczną tapentadolu IR z placebo w leczeniu bólu ostrego w schemacie stałych dawek (*Daniels 2009a, Daniels 2009b, Stegmann 2008, Etropolski 2011, Hartrick 2009, Lee 2014, Chen 2015*) w schemacie elastycznego dawkowania (*Vorsanger 2013b*) oraz pojedynczego podania (*Kleinert 2008 i Yadav 2016⁷*)
- 1 badanie randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano efektywność kliniczną tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR}) z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) (*Kleinert 2008*) – schemat pojedynczych dawek;

W wyszukiwaniu dla komparatora:

- 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano efektywność kliniczną morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) z oksykodonom o natychmiastowym uwalnianiu (OXY_{IR}) (*Richards 2013*) – schemat pojedynczych dawek;
- 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywności klinicznej dwóch postaci oksykodonu ER oraz IR (*Sunshine 1996*) – schemat pojedynczych dawek;
- 1 randomizowane badanie kliniczne, porównujące efektywność kliniczną oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu wynoszącej 20 mg (OXY_{ER}) z placebo (PLC) (*Gammaitoni 2003*) – schemat pojedynczych dawek.

Nie zidentyfikowano badań RCT pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego tapentadolu IR z oksykodonom ER w schemacie wielodawkowego podania interwencji w analizowanej populacji. Zdecydowano zatem o wykorzystaniu wyników jedynej dostępnych badań RCT porównujących tapentadol IR z oksykodonom IR przyjmując na podstawie dostępnych danych literaturowych, iż efektywność kliniczna oksykodonu IR oraz ER jest porównywalna. Założenie to przyjęto w oparciu o wyniki jedynej zidentyfikowanej próby klinicznej *Sunshine 1996*, porównującej efektywność kliniczną dwóch postaci oksykodonu ER oraz IR, której wyniki wskazują na porównywalną efektywność w zakresie redukcji nasilenia bólu oraz wyniki pracy *Etropolski 2011*, gdzie pacjentom z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego doświadczającym bólu o nasileniu od umiarkowanego do dużego podawano przez pierwszy okres trwania badania oksykodon o natychmiastowym działaniu przez okres 14 dni, kontynuując leczenie analgetyczne postacią oksykodonu o przedłużonym działaniu (leczenie sekwencyjne) przez okres kolejnych 28 dni. Autorzy po przeanalizowaniu wyników (dane nieopublikowane) wskazali, iż pacjenci doświadczali podobnej redukcji nasilenia bólu przyjmując oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 10 mg co 4-6 h oraz oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce odpowiadającej (ekwiwalentnej) dawkowaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Podsumowując na niniejszą analizę efektywności klinicznej składają się:

- Porównawcza analiza efektywności klinicznej tapentadolu IR z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu IR (oba leki podawane doustnie) – schemat jednodawkowy
- Porównawcza analiza efektywności klinicznej tapentadolu IR z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu IR (oba leki podawane doustnie) – schemat wielodawkowy
- Odrębna porównawcza analiza efektywności klinicznej dwóch postaci oksykodonu IR oraz ER (oba leki podawane doustnie) – schemat jednodawkowy (badanie *Sunshine 1996*);
- Porównawcza analiza efektywności klinicznej tapentadolu IR podanie doustne z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu ER (oba leki podawane doustnie) – schemat jednodawkowy;

⁷ Praca ta nie została uwzględniona w ramach analizy pośredniej, ze względu na odmienny charakter i cel badania – tapentadol IR i placebo podane przed operacją

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- Porównawcza analiza efektywności klinicznej tapentadolu IR z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (ER), (oba leki podawane doustnie) w dawce wielokrotnej przyjmowanej w stałym schemacie (w oparciu o dane o porównywalnej efektywności klinicznej dwóch postaci oksykodonu ER oraz IR), ze względu na dwa zastosowane schematy dawkowania leków, przedstawiono w dwóch podrozdziałach⁸:
 - schemat „elastycznego” dawkowania – w oparciu o wyniki porównania H2H (badania: *Biondi 2013, Vorsanger 2013a i Vorsanger 2013b*) w okresie obserwacji od 7 – 10 dni;
 - schemat stałych dawek – w oparciu o wyniki porównania H2H (badania: *Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b*) w okresie obserwacji do 3 – 10 dni;

Ponadto w wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 9 opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych oraz 1 raport HTA, przy czym przedstawiono 7 najbardziej aktualnych (od 2010 roku). Wnioski płynące z odzyskanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 4 (Opublikowane przeglądy systematyczne) oraz częściowo w rozdziale 11 (Dodatkowa ocena bezpieczeństwa).

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniano także dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez URPL, EMA i FDA. Dodatkowo przedstawiono wyniki pochodzące z badań RCT niespełniających kryteriów PICOS włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego tj. badanie *Hale 2009*, w którym TAP_{IR} bezpośrednio porównywano z OXY_{IR} we wskazaniu pozarejestryjnym tj. ból przewlekły, czy badania porównujące ocenianą interwencję z placebo (*Yadav 2016, Chen 2015 i Lee 2014*) i badanie z nieadekwatnym komparatorem (*Sethi 2014*), oraz retrospektywnych badań kohortowych z grupą kontrolną (*Cepeda 2013, Cepeda 2014, Lin 2013*) i danych postmarketingowych (*Stollenwerk 2018*).

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani postmarketingowych analizujących efektywność praktyczną ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej.

14.2. Wybór komparatora

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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych [REDACTED]

Mając na uwadze zalecenia HTA odnośnie wyboru interwencji alternatywnej, standardy i wytyczne (polskie zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, jak również formę podania leku, zarejestrowane wskazania potencjalnych opcji leczenia, refundację leku ze środków publicznych w Polsce, specyfikę problemu zdrowotnego, [REDACTED] uznano, iż technologiami alternatywnymi dla tapentadolu IR będą: morfina o natychmiastowym uwalnianiu w postaci doustnej (MOR_{IR}) oraz oksykodon o przedłużonym uwalnianiu OXY_{ER} podawany doustnie.

⁸ Oparta o wnioski wypływające z analizy danych przedstawionych w rozdziale 7.1, o porównywalnej efektywności klinicznej oksykodonu o przedłużonym / natychmiastowym uwalnianiu w omawianej populacji

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MOR_{IR}) oraz oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{ER}) jako komparatora zestawiono w analizie problemu decyzyjnego [6].

14.3. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Badania kliniczne, zwłaszcza nad skutecznością interwencji terapeutycznych są często prowadzone w bardzo wyselekcjonowanych grupach pacjentów i w ściśle określonych warunkach, co może ograniczać możliwość odniesienia ich wyników do codziennej praktyki. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Wybrana populacja jest zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie, choć dowody kliniczne dla porównania z wybranymi komparatorami ograniczają się głównie do populacji pacjentów z ostrym bólem pooperacyjnym z powodu chirurgicznej ekstrakcji trzonowego zęba mądrości (analiza pośrednia dla porównania z oksykodonom ER oraz bezpośrednia dla porównania z morfiną IR) oraz do pacjentów pooperacyjnych po bunionektomii (analiza pośrednia dla morfiny IR). Stwierdzono, że modele bólu w przedstawionych badaniach fazy III są standardowe do wykazania skuteczności we wszystkich modelach bólu ostrego: somatycznym (ból pooperacyjny po bunionektomii, po wszczepieniu implantu stawu biodrowego) oraz mieszanym, do którego zalicza się ból trzewny oraz somatyczny (Rozdział 9). Kolejno, istotne jest również iż koncepcja i konstrukcja badań dla tapentadolu jest zgodna z wymaganiami „Wytycznych programów badań dla leków w leczeniu bólu nocyceptywnego” (CHMP/EWP/612/00) [59]. Uznały tak również zagraniczne agencje rejestracyjne (FDA, TGA), opiniując, iż taki komplet dowodów naukowych jest wystarczający do uzyskania proponowanego wskazania w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego [58]. Wnioskowane wskazanie jest zatem zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym [5] oraz zgodne z wnioskiem o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Palexia®).

W oparciu o charakterystyki wyjściowe pacjentów zakwalifikowanych do udziału w analizowanych badaniach (*Biondi 2013*, *Gammaitoni 2003*, *Vorsanger 2013b (Farrell)*, *Vorsanger 2013a (Klopper)*, *Stegmann 2008*, *Daniels 2009a (Casson)*, *Daniels 2009b (Upmalis)*, *Kleinert 2008*, *Richards 2013*) można wnioskować, że populacje wyjściowe analizowane w powyższych badaniach są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. W większości badań średnia wieku wynosiła 37 – 53 lata, jedynie w badaniu *Gammaitoni 2003* oraz *Kleinert 2008* uczestniczyli stosunkowo młodzi pacjenci w wieku 19 lat (*Gammaitoni 2003*) oraz 23-24 lata (z uwagi na charakter bólu *Kleinert 2008*), i *Vorsanger 2013b* (69-70 lat) nieco starsi. W większości badań około połowa pacjentów było rasy białej, jedynie w badaniach *Gammaitoni 2003*, *Biondi 2013* i *Vorsanger 2013a* stanowiła 70-98%. Badania włączone do analizy pośredniej włączały w większości pacjentki (10-16% stanowili mężczyźni). Wyjściowy stopień nasilenia bólu był umiarkowany u 21-35% pacjentów w badaniach *Daniels 2009a*, *Daniels 2009b*, u 51-62% w badaniu *Kleinert 2008* i u 75-81% w badaniu *Gammaitoni 2003* oraz *Stegmann 2008*. W badaniu *Richards 2013* podano jedynie, że u 38-46% pacjentów NPRS_{≥7}, a średni poziom natężenia bólu w skali NR5 w badaniach był wysoki i wynosił od 5 (*Vorsanger 2013a*), 6,2 – 6,5 (*Stegmann 2008*) do 7,1 – 7,4. Badanie *Kleinert 2008* było analizowane oddzielnie więc wymienione różnice nie wpływały na wiarygodność analizy.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Czynnikami potencjalnie wpływającym na ocenę wiarygodności zewnętrznej mogą być również warunki, w których oceniane leki przeciwbólowe były podawane (np. warunki szpitalne – *inpatients* lub warunki ambulatoryjne – *outpatients*). Intensywna oraz dokładna opieka pielęgniarska zapewniająca wysoki *compliance* występująca w szpitalu, może nie być reprezentatywna do warunków rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy jednak podkreślić, iż w ramach analizowanego przeglądu uwzględniono zarówno badania, w których pacjenci otrzymywali leczenie w warunkach szpitalnych (*Daniels 2009a, Daniels 2009b, Richards 2013 i Stegmann 2008*), jak również i tacy, którzy przyjmowali leczenie przeciwbólowe tylko w domu (*Gommoitoni 2003, Biondi 2013, Vorsanger 2013b*).

Maksymalny okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił: 24h (*Kleinert 2008*), 48h (*Gommoitoni 2003, Richards 2013*), 72h (*Stegmann 2008, Daniels 2009a (Casson), Daniels 2009b (Upmalis)*), 7 dni (*Vorsanger 2013a*) oraz 10 dni (*Biondi 2013 i Vorsanger 2013b*). Okresy obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków, jak również zgodne z zaleceniami EMA [76]. Należy podkreślić, iż zgodnie z tymi zaleceniami okres obserwacji właściwy do oceny efektywności klinicznej musi być dostosowany do danej sytuacji klinicznej (np. w przypadku ostrego bólu po zabiegach/operacjach chirurgicznych, czas trwania badania jest krótki oraz ograniczony do okresu okołoperacyjnego).

Długość okresu leczenia (od 24h do 10 dni) oraz liczebność badanych populacji pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego we włączonych badaniach pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają bardzo duże odniesienie do populacji generalnej.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Palexia® (substancja czynna: tapentadol w postaci chlorowodoru; tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) [5]. Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) tapentadol należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwbólowe; opioidy, inne opioidy; kod ATC: N02AX06. Tapentadol jest silnie działającą substancją przeciwbólową z właściwościami agonisty receptora opioidowego μ i dodatkowymi właściwościami hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Tapentadol wywołuje działanie przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów. Zgodnie z ChPL [5] schemat dawkowania TAP_{IR} powinien być dostosowany indywidualnie do nasilenia dolegliwości bólowych, wcześniejszego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta. Zalecaną dawką początkową jest tabletkę początkową zawierającą 50 mg tapentadolu stosowana co 4 do 6 godzin. Większe dawki początkowe mogą być konieczne w zależności od nasilenia dolegliwości bólowych oraz wcześniejszego doświadczenia pacjenta z zastosowaniem środków przeciwbólowych. Następną dawkę może być zastosowana pierwszego dnia leczenia nawet po upływie 1 godziny od przyjęcia dawki początkowej, jeżeli nie osiągnięto dostatecznego zmniejszenia bólu. Dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie do poziomu, który zapewnia właściwy efekt analgetyczny i minimalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy ścisłej kontroli ze strony lekarza.

Zastosowane dawki oraz długość stosowania ocenianej interwencji (TAP_{IR}), jak również technologii alternatywnych były w większości zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. Odnoszą się do samego dawkowania porównywanych interwencji w kontekście ich ekwianalgetyczności (równoważności analgetycznej) w przypadku porównania z morfiną istnieje badanie kliniczne empirycznie wyznaczające dawki ekwianalgetyczne TAP vs MOR. W literaturze funkcjonuje jeden przelicznik ekwianalgetyczności dla TAP_{IR}:MOR_{IR} wynoszący 2,5:1 na podstawie wyników badania *Kress 2014* [79].

W przypadku porównania tapentadol vs oksykodon (schemat dawek stałych) brak zwalidowanego i ujednoliconego przelicznika dawek ekwianalgetycznych dla Oksykodonu względem Morfiny (w literaturze funkcjonują następujące przeliczniki: OXY:MOR: 1:1,5 lub 1:1,75 lub 1:1,8 (Rozdział 8.2) uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na podstawie wyników tego porównania. Wytyczne *Oregon Pain Guidelines* z 2016 r [19] dotyczące leczenia bólu ostrego określają co prawda iż TAP podawany doustnie w dawce 75 mg jest równoważny terapeutycznie do oksykodonu w dawce 20 mg, jednakże zidentyfikowane badania nie oceniają takiego schematu dawkowania. Warto w tym miejscu podkreślić, iż jedyne dostępne

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

dowody dla takiego porównania dawek pochodzą z analizy pośredniej wskazując na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy Tapentadolem IR a Oksykodonem ER.

Bardziej wiarygodne jest wnioskowanie w oparciu o wyniki analizy Tapentadol IR vs Oksykodon ER dla schematu dawek elastycznych. Ze względu na fakt, iż obecnie leczenie przeciwbólowe prowadzone jest w sposób zindywidualizowany, tj. dla każdego chorego dobiera się indywidualną dawkę zapewniającą optymalną analgezję, biorąc pod uwagę również samą tolerancję leku.

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 (SPI, SPID, TOTPAR, SPRID), odpowiedź na leczenie ($\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ poprawa stopnia natężenia bólu), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów lub lekarza - ocena ogólnych korzyści z leczenia (PGIC, CGIC, PGE), oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa [6]. Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej: metodologicznych wytycznych EMA 2016 [76], ANZCA/FPM 2015 [77] i AAGBI 2013 [78] oraz ocenianych punktów końcowych w badaniach klinicznych. Uwzględniając powyższe do oceny w analizie klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

w ramach skuteczności klinicznej:

- Ocena natężenia bólu: SPI (*summed pain intensity*), SPID (*sum of pain intensity difference*), TOTPAR (*total pain relief*), SPRID (*summed pain relief intensity difference*), PPR (*peak pain relief*), PPID (*peak pain intensity difference*);
- Odpowiedź na leczenie: $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ poprawa w zakresie oceny natężenia bólu;
- Wielowymiarowa ocena bólu uwzględniającą różne jej komponenty: BPI (*Brief Pain Inventory*), SF-MPQ (*Short-Form McGill Pain Questionnaire*);
- Ogólna ocena korzyści z leczenia oraz obserwowanych, klinicznie istotnych efektów leczenia w opinii pacjenta lub klinicysty (lekarza): PGIC (*Patients Global Impression of Change*), CGIC (*Clinicians Global Impression of Change*), PGE (*Patient Global Evaluation*);
- Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia;
- Wpływ czynników psychologicznych: jakość snu;
- Terapia ratunkowa (leczenie doraźne): konieczność zastosowania leczenia doraźnego;
- Czas do wystąpienia redukcji nasilenia bólu; analgezji; PPR
- Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego;

w ramach bezpieczeństwa:

- Zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
- Zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*);
- Ocena objawów odstawienia opioidów (COWS, SOWS);
- Parametry laboratoryjne i życiowe;
- Przerwania leczenia/ badania;

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- Zgony.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia®) 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 wnioskiem o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania TAP_{IR} (Palexia®) był zgodny z założeniami analizy. Ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji w porównaniu z efektami dla komparatorów przeprowadzono o oparciu o dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zgodnie z hierarchią dowodów wg EBM. 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.

14.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMiT) wszystkie włączone do analizy badania kliniczne (*Gammaitoni 2003, Kleinert 2008, Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Vorsanger 2013a, Biondi 2013, Vorsanger 2013b, Hortrick 2009, Richards 2013*) 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 i podwójnym zaślepieniem ograniczającym wpływ czynników psychologicznych podczas oceny skuteczności terapii.

Wszystkie włączone badania kliniczne (pierwotne badania z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych) zostały przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (ang. *double blind*). Zdecydowaną większość uwzględnionych w analizie głównych badań: *Kleinert 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Vorsanger 2013a, Biondi 2013, Vorsanger 2013b, Richards 2013* oraz *Stegmann 2008*, cechowała wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego), z wyjątkiem pracy *Gammaitoni 2003*, dla której wiarygodność określono jako średnią (umiarkowane ryzyko błędu).

Utajnienie procesu randomizacji (*allocation concealment*) zostało zachowane w czterech włączonych do analizy badaniach: *Biondi 2013, Richards 2013, Vorsanger 2013a* oraz *Vorsanger 2013b*. W badaniach *Richards 2013, Biondi 2013* oraz *Vorsanger 2013b* w procedurze randomizacji wykorzystano system odpowiedzi głosowych IVRS (ang. *interactive voice response system*), natomiast w przypadku badania *Vorsanger 2013a* i w badaniu *Richards 2013* losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co sugeruje utajnienie kodu randomizacji). W pracy *Gammaitoni 2003* nie podano informacji dotyczącej zastosowanej metody randomizacji, dlatego też nie można określić czy utajnienie kodu randomizacji miało miejsce. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji nie zostały przedstawione w 5 badaniach: *Gammaitoni 2003, Kleinert 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b* oraz *Stegmann 2008*. 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. Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

W badaniach *Biondi 2013* oraz *Vorsanger 2013a* testowaną hipotezą była hipoteza o co najmniej porównywalnej skuteczności TAP_{IR} do OXY_{IR} (*non-inferiority*). Natomiast badania *Daniels 2009a, Daniels 2009b, Stegmann 2008, Richards 2013* oraz *Kleinert 2008* zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości TAP_{IR} nad placebo w zakresie analizy skuteczności. W próbie klinicznej *Gammaitoni 2003* nie określono hipotezy badawczej. Dodatkowo w zakresie powyższych prób klinicznych testowano również:

- *Daniels 2009a*: 1) hipotezę co najmniej porównywalnej skuteczności (*non-inferiority*) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. SPID-48) dla TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_75} nad OXY_{IR_10}; 2)

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

wyższości (*superiority*) tapentadolu nad oksykodonom w zakresie zdarzeń niepożądanych TEAE: nudności i/lub wymiotów.

- *Daniels 2009b* - jeżeli wykazano wyższość TAP_{IR_75} nad OXY_{IR_15} w ocenie zdarzeń niepożądanych - nudności i/lub wymioty, testowano hipotezę typu *non-inferiority* w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. SPID-48) dla TAP_{IR_75} nad OXY_{IR_15}.
- *Stegmann 2008* - porównane tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP_{IR_50} oraz TAP_{IR_100}) do OXY_{IR_10} w analizie rozpoznawczej (*exploratory analysis*) z użyciem testu Fisher'a.

Autorzy badań *Vorsanger 2013b*, *Stegmann 2008* oraz *Kleinert 2008* nie sprecyzowali hipotezy badawczej dla porównania TAP_{IR} vs OXY_{IR} (*Vorsanger 2013b*, *Stegmann 2008*) oraz TAP_{IR} vs MOR_{IR} (*Kleinert 2008*). Badanie *Richards 2013* zostało zaprojektowane w metodyce *superiority* dla porównania Q8003 (kombinacja morfiny i oksykodonu) z MOR_{IR} oraz z OXY_{IR}. Jednak autorzy nie sprecyzowali hipotezy badawczej dla porównania MOR_{IR} vs OXY_{IR}, co może mieć wpływ na wiarygodność wewnętrzną analizy.

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych *Daniels 2009a*, *Daniels 2009b*, *Stegmann 2008*, *Richards 2013* oraz *Gammaitoni 2003*, *Kleinert 2008* w ocenie efektywności klinicznej analizowanych interwencji analiza ITT (ang. *intent-to-treat*) została zachowana. Zachowanie analizy ITT sprawia, iż przeprowadzona analiza charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (zachowanie istoty randomizacji = równomierny rozkład czynników zakłócających tj. wiek, stopień zaawansowania choroby etc.). Analiza ITT nie została zachowana w przypadku badań *Biondi 2013*, *Vorsanger 2013a*, *Vorsanger 2013b*. Należy podkreślić, iż w przypadku punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych, włączonych do analizy badań, była populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego 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 pacjentów (tak jak to zostało zaprezentowane w niniejszej analizie).

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

14.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Wynik wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z ich szczegółowym omówieniem znajduje się w rozdziale 4 („Opublikowane przeglądy systematyczne”).

15. ZAŁĄCZNIKI

15.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla ocenianej interwencji – tapentadol IR (Palexia®)

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	"tapentadol" [Supplementary Concept]	414
2.	tapentadol	414
3.	"tapentadol hydrochloride"	414
4.	Search Palexia	9
5.	Search Yantil	1
6.	Search Nucynta	415
7.	"(-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride"	5
8.	"3-((1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol"	1
9.	"phenol, 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-"	1
10.	"3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol"	1
11.	"175591-23-8"	0
12.	CG5503	0
13.	"CG 5503"	0
14.	"BN200"	0
15.	"BN 200"	0
16.	"nucynta er"	3
17.	(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol	5
18.	(#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) OR (#16) OR (#17)	416

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	tapentadol:	252
2.	"tapentadol hydrochloride"	3
3.	Palexia	6
4.	Yantil	0
5.	Nucynta	4
6.	"(-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride"	0
7.	"3-((1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol"	0
8.	"phenol, 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-"	0

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
9.	"3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol"	0
10.	"175591-23-8"	0
11.	CG5503	16
12.	"CG 5503"	0
13.	"BN 200"	2
14.	"BN200"	0
15.	"nucynta er"	0
16.	"(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol"	0
17.	(#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) OR (#16)	255

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	'tapentadol'/exp	1213
2.	tapentadol	1250
3.	tapentadol hydrochloride	46
4.	Palexia	37
5.	Yantil	2
6.	Nucynta	107
7.	'(-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride'	5
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'	1002
12.	'CG5503'	0
13.	'CG 5503'	2
14.	'BN200'	0
15.	'BN 200'	3
16.	'nucynta er'	25
17.	'(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol'	7
18.	(#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) OR (#16) OR (#17)	1254
19.	#18 AND [embase]/lim	1212

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

Tabela 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla oceny interwencji w serwisie internetowym: www.clinicaltrials.gov

Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
----------------	--------------------

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	
Tapentadol OR Palexia	łącznie	68
	Terminated	9
	Completed	47
	Not yet recruiting	0
	Suspended	0
	Active, not recruiting	1
	Recruiting	5
	Withdrawn	3
	Enrolling by invitation	3

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisie internetowym: www.clinicaltrialsregister.eu

Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	
Tapentadol OR Palexia	łącznie	40

Data wyszukiwania: 29.06.2018

15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora– oksykodon ER

Tabela 42. Strategia wyszukiwania *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	„oxycodone”[mesh]	1934
2.	oxycodone	3287
3.	"oxycodone Controlled-release"	48
4.	"oxycodone Controlled release"	48
5.	"oxycodone Controlled"	51
6.	"oxycodone released"	34
7.	oxycodone released	34
8.	"oxycodone cr"	57
9.	"oxycodone ir"	33
10.	"oxycodone immediate-release"	21
11.	"oxycodone immediate"	1
12.	"oxycodone Extended-Release"	18
13.	"oxycodone er"	10
14.	"oxycodone pr"	21
15.	"oxycodone long"	340
16.	"long oxycodone"	340
17.	"oxycodone long acting"	108
18.	"OxyContin"	238
19.	"xtampza"	15
20.	"oxycodone prolonged release"	124
21.	(#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) OR (#16) OR (#17) OR - (#18) OR (#19) OR (#20)	3343
22.	postoperative	715456
23.	postsurgical	12186
24.	"post-surgical"	6868
25.	"post-operative"	201385
26.	(#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25)	764251
27.	(#21) AND (#26)	561
28.	acute	1160993
29.	(#21) AND (#28)	341
30.	randomized controlled trial [pt]	463927
31.	controlled clinical trial [pt]	551571
32.	randomized [tiab]	447343
33.	placebo [tiab]	195003

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
34	drug therapy [sh]	2028302
35	randomly [tiab]	293372
36	trial [tiab]	510343
37	groups [tiab]	1834426
38	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	4288189
39	animals [mh] NOT humans [mh]	4471462
40	#38 NOT #39	3710484
41	(#27) AND (#40)	490
42	(#29) AND (#40)	231
43	(#41) OR (#42)	641

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	oxycodone	1815
2.	"oxycodone Controlled-release"	48
3.	"oxycodone Controlled release"	48
4.	"oxycodone Controlled"	52
5.	"oxycodone released"	0
6.	oxycodone released	28
7.	"oxycodone cr"	72
8.	"oxycodone ir"	41
9.	"oxycodone immediate-release"	19
10.	"oxycodone immediate"	19
11.	"oxycodone Extended-Release"	16
12.	"oxycodone er"	5
13.	"oxycodone pr"	72
14.	"oxycodone long"	1
15.	"long oxycodone"	0
16.	"oxycodone long acting"	0
17.	"OxyContin"	92
18.	"xtampza"	13
19.	"oxycodone prolonged release"	13
20.	(#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) OR (#16) OR (#17) OR - (#18) OR (#19)	1822
21.	postoperative	87070
22.	postsurgical	1564
23.	"post-surgical"	1451

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
24	"post-operative"	12680
25	(#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24)	93839
26	(#20) AND (#25)	772
27	acute	112096
28	(#20) AND (#27)	345
29	(#26) filtr: In Trials	676
30	(#28) filtr: In Trials	225
31	(#29) OR (#30)	785

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	'oxycodone'/exp	14881
2.	oxycodone	16231
3.	'oxycodone Controlled-release'	101
4.	'oxycodone Controlled release'	101
5.	'oxycodone Controlled'	108
6.	'oxycodone released'	2
7.	oxycodone released	82
8.	'oxycodone cr'	134
9.	'oxycodone ir'	79
10.	'oxycodone immediate-release'	43
11.	'oxycodone immediate'	43
12.	'oxycodone Extended-Release'	36
13.	'oxycodone er'	34
14.	'oxycodone pr'	36
15.	'oxycodone long'	1
16.	'long oxycodone'	0
17.	'oxycodone long acting'	0
18.	'OxyContin'	1375
19.	'xtampza'	38
20.	'oxycodone prolonged release'	13
21.	(#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) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20)	16251
22.	postoperative	926348
23.	postsurgical	15583
24.	'post-surgical'	12983
25.	'post-operative'	100705

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
26	(#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25)	992546
27	(#21) AND (#26)	2909
28	acute	1664990
29	(#21) AND (#28)	2115
30	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti	2249456
31	(#27) AND (#30)	1130
32	(#29) AND (#30)	522
33	(#31) OR (#32)	1427
34.	(#33) AND [embase]/lim	1397

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

15.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora– morfina IR

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	morphine	55009
2.	morphine [Supplementary Concept]	36827
3.	"3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene"	0
4.	anpec	1
5.	"cis morphine"	0
6.	duromorph	3
7.	epimorph	2
8.	"microcrystalline morphine suspension"	0
9.	miro	2731
10.	morfin	254
11.	morfine	4
12.	morphia	52
13.	morphin	53
14.	"morphine alkaloid"	20
15.	"morphine chlorhydrate"	26
16.	"morphine chloride"	44
17.	"morphine hydrochloride"	357
18.	"morphine suspension"	5
19.	morphinium	2

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
20.	"Morphium"	10
21.	opso	14
22.	skenan	6
23.	"trans morphine"	4
24.	"morphine sulfate"	1629
25.	"oramorph sr"	11
26.	duramorph	55010
27.	"sdz 202 250"	1
28.	#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 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	58090
29.	oxycodone	3293
30.	"oxycodone"[Mesh]	1937
31.	"14 hydroxydihydrocodeinone"	4
32.	bionine	0
33.	bolodorm	0
34.	bruncodal	0
35.	bucodal	0
36.	cafacodal	0
37.	cardanon	0
38.	codenon	0
39.	"codix 5"	0
40.	"col 003"	0
41.	"col003"	1
42.	"dihydrohydroxycodone"	3
43.	"dihydrohydroxydodeinone"	0
44.	dihydrone	12
45.	dinarkon	0
46.	endone	3
47.	eubine	0
48.	eucodal	7
49.	eucodale	0
50.	eucodalum	0
51.	eudin	0
52.	eukdin	0
53.	eumorphal	0
54.	eurodamine	0
55.	eutagen	0

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
56.	hydrocodal	0
57.	hydroxycodoinoma	0
58.	ludonal	0
59.	"m-oxy"	0
60.	"medicodal"	0
61.	"narcobasina"	0
62.	"narcobasine"	0
63.	narcosin	0
64.	nargenol	2
65.	narodal	0
66.	"nsc 19043"	0
67.	nucodan	0
68.	opton	71
69.	ossicodone	1
70.	oxanest	1
71.	oxaydo	1
72.	oxecta	3
73.	oxicone	1
74.	oxicontin	0
75.	oxiconum	0
76.	oxikon	0
77.	"oxy ir"	10
78.	oxycod	0
79.	"oxycodoinhydrochloride"	0
80.	"oxycodone hydrochloride"	117
81.	"oxycodonhydrochlorid"	0
82.	"oxycodyl"	0
83.	"oxycone"	2
84.	"oxycontin"	239
85.	"oxycontin cr"	0
86.	"oxycontin lp"	0
87.	oxydose	0
88.	oxyfast	0
89.	oxygesic	5
90.	oxyir	0
91.	oxykon	0
92.	oxynorm	4
93.	pancodine	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
94.	pavinal	1
95.	percolone	0
96.	pronarcin	1
97.	remoxy	9
98.	roxycodone	6
99.	roxycodone	0
100.	sinthiodal	0
101.	stupenal	0
102.	supeudol	1
103.	tebodal	0
104.	tekodin	0
105.	thecodin	0
106.	xtampa	0
107.	"xtampa er"	0
108.	xtampza	15
109.	"xtampza er"	7
110.	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109	3441
111.	#28 (morf) AND #110 (oxy)	1125
112.	placebo	209944
113.	#28 (morf) AND # 112 (pl)	2729
114.	randomized controlled trial [pt]	463927
115.	controlled clinical trial [pt]	551571
116.	randomized [tiab]	447343
117.	placebo [tiab]	195003
118.	drug therapy [sh]	2028302
119.	randomly [tiab]	293372
120.	trial [tiab]	510343
121.	groups [tiab]	1834426
122.	#114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121	4288189
123.	animals [mh] NOT humans [mh]	4471462
124.	#122 NOT #123	3710484

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
Wyniki dla MOR IR (zawężenie na OXY IR)		
125.	#111 AND #124	632
Wyniki dla MOR IR (zawężenie na PL)		
126.	#113 AND #124	2350

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	morphine	10868
2.	"3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene"	0
3.	anpec	0
4.	"cis morphine"	15
5.	duromorph	0
6.	epimorph	3
7.	"microcrystalline morphine suspension"	0
8.	miro	5
9.	morfin	14
10.	morfine	4
11.	morphia	2
12.	morphin	30
13.	"morphine alkaloid"	21
14.	"morphine chlorhydrate"	17
15.	"morphine chloride"	18
16.	"morphine hydrochloride"	85
17.	"morphine suspension"	1
18.	morphinium	0
19.	morphium	4
20.	opso	0
21.	skenan	1
22.	"trans morphine"	0
23.	"morphine sulfate"	778
24.	„oramorph sr"	7
25.	duramorph	8
26.	"sdz 202 250"	0
27.	#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 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	10893
28.	oxycodone	1691
29.	"14 hydroxydihydrocodeinone"	0
30.	bionine	0

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
31.	bolodorm	0
32.	broncodal	0
33.	bucodal	0
34.	cafacodal	0
35.	cardanon	0
36.	codenon	0
37.	"codix 5"	0
38.	"col 003"	0
39.	"col003"	0
40.	"dihydrohydroxycodone"	1
41.	"dihydrohydroxydodeinone"	0
42.	dihydrone	0
43.	dinarkon	0
44.	endone	3
45.	eubine	0
46.	eucodal	0
47.	eucodale	0
48.	eucodalum	0
49.	eudin	0
50.	eukdin	0
51.	eumorphal	0
52.	euodamine	0
53.	eutagen	0
54.	hydrocodal	0
55.	hydroxycodone	0
56.	ludonal	0
57.	"m-oxy"	0
58.	"medicodal"	0
59.	"narcobasina"	0
60.	"narcobasine"	0
61.	narcosin	0
62.	nargenol	0
63.	narodal	0
64.	"nsc 19043"	0
65.	nucodan	0
66.	opton	0
67.	ossicodone	0
68.	oxanest	1

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
69.	oxaydo	0
70.	oxecta	3
71.	oxicone	1
72.	oxicontin	0
73.	oxiconum	0
74.	oxikon	0
75.	"oxy ir"	4
76.	oxycod	1
77.	"oxycodeinonhydrochloride"	0
78.	"oxycodone hydrochloride"	117
79.	"oxycodonhydrochlorid"	0
80.	"oxycodyl"	0
81.	"oxycone"	2
82.	"oxycontin"	80
83.	"oxycontin cr"	2
84.	"oxycontin lp"	0
85.	oxydose	0
86.	oxyfast	0
87.	oxygesic	4
88.	oxyir	0
89.	oxykon	0
90.	oxynorm	12
91.	pancodine	0
92.	pavinal	0
93.	percolone	1
94.	pronarcin	0
95.	remoxy	5
96.	roxycodone	8
97.	roxycodone	0
98.	sinthiodal	0
99.	stupenal	0
100.	supeudol	0
101.	tebodal	0
102.	tekodin	0
103.	thecodin	0
104.	xtampa	0
105.	"xtampa er"	0
106.	xtampza	13

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
107.	"xtampza er"	13
108.	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107	1702
109.	#27 AND #108	524
110.	placebo	228628
111.	#27 AND # 110	2919
Wyniki dla MOR IR (zawężenie na OXY IR)		
112.	#27 and # 108 filtr: In Trials	524
Wyniki dla MOR IR (zawężenie na PL)		
113.	#27 AND # 110 filtr: In Trials	2919

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w basie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	morphine	114041
2.	'morphine'/exp	98563
3.	'3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene'	0
4.	'anpec'	7
5.	'cis morphine'	0
6.	duromorph	10
7.	epimorph	9
8.	'microcrystalline morphine suspension'	0
9.	miro	4630
10.	morfin	635
11.	morfine	69
12.	morphia	29
13.	morphin	496
14.	'morphine alkaloid'	33
15.	'morphine chlorhydrate'	35
16.	'morphine chloride'	69
17.	'morphine hydrochloride'	498
18.	'morphine suspension'	6
19.	morphinium	3
20.	morphium	50

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
21.	opso	27
22.	skenan	135
23.	'trans morphine'	5
24.	'morphine sulfate'	8527
25.	'oramorph sr'	38
26.	duramorph	142
27.	'sdz 202 250'	1
28.	#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 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	119121
29.	#28 AND [embase]/lim	107383
30.	oxycodone	16231
31.	'oxycodone'/exp	14881
32.	'14 hydroxydihydrocodeinone'	5
33.	bionine	0
34.	bolodorm	0
35.	bruncodal	0
36.	bucodal	0
37.	cafacodal	0
38.	cardanon	0
39.	codenon	0
40.	'codix 5'	0
41.	'col 003'	14
42.	'col003'	1
43.	'dihydrohydroxycodone'	3
44.	'dihydrohydroxydodeinone'	0
45.	dihydrone	13
46.	dinarkon	2
47.	endone	32
48.	eubine	24
49.	eucodal	15
50.	eucodale	0
51.	eucodalum	0
52.	eudin	0
53.	eukdin	0
54.	eumorphal	0
55.	eurodamine	0
56.	eutagen	0
57.	hydrocodal	0

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
58.	hydroxycodoinoma	0
59.	ludonal	0
60.	'm-oxy'	4
61.	'medicodal'	0
62.	'narcobasina'	0
63.	'narcobasine'	0
64.	narcosin	2
65.	nargenol	2
66.	narodal	0
67.	'nsc 19043'	0
68.	nucodan	0
69.	opton	88
70.	ossicodone	4
71.	oxanest	51
72.	oxaydo	8
73.	ojecta	32
74.	oxicone	3
75.	oxicontin	2
76.	oxiconum	0
77.	oxikon	2
78.	'oxy ir'	27
79.	oxycod	3
80.	'oxycodoinhydrochloride'	0
81.	'oxycodone hydrochloride'	192
82.	'oxycodonhydrochlorid'	0
83.	'oxycodyl'	0
84.	'oxycone'	2
85.	'oxycontin'	1375
86.	'oxycontin cr'	3
87.	'oxycontin lp'	5
88.	oxydose	3
89.	oxyfast	13
90.	oxygesic	67
91.	oxyir	18
92.	oxykon	0
93.	oxynorm	167
94.	pancodine	0
95.	pavinal	2

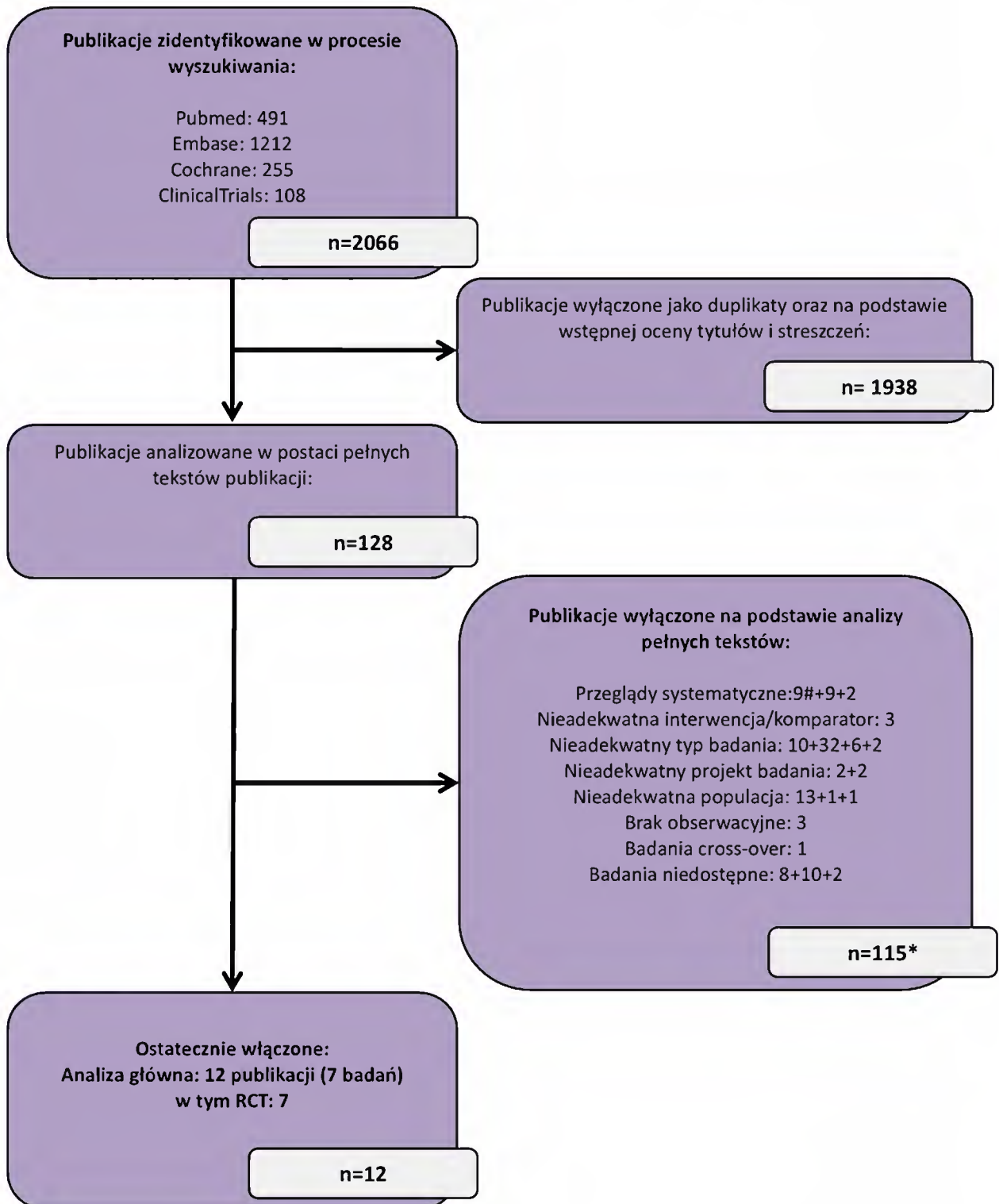
Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
96.	percolone	7
97.	pronarcin	1
98.	remoxy	69
99.	roxycodone	100
100.	roxycodone	7
101.	sinthiodal	0
102.	stupenal	0
103.	supeudol	4
104.	tebodal	0
105.	tekodin	0
106.	thecodin	3
107.	xtampa	0
108.	'xtampa er'	0
109.	xtampza	38
110.	'xtampza er'	26
111.	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110	16372
112.	#111 AND [embase]/lim	15812
113.	#29 AND #112	8067
114.	placebo	417868
115.	#28 AND # 114	6931
116.	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti	2249456
Wyniki dla MOR IR (zawężenie na OXY IR)		
115.	#113 AND #116	1684
Wyniki dla MOR IR (zawężenie na PL)		
116.	#115 AND #116 AND [embase]/lim	6678

Data wyszukiwania: 29.06.2018 r.

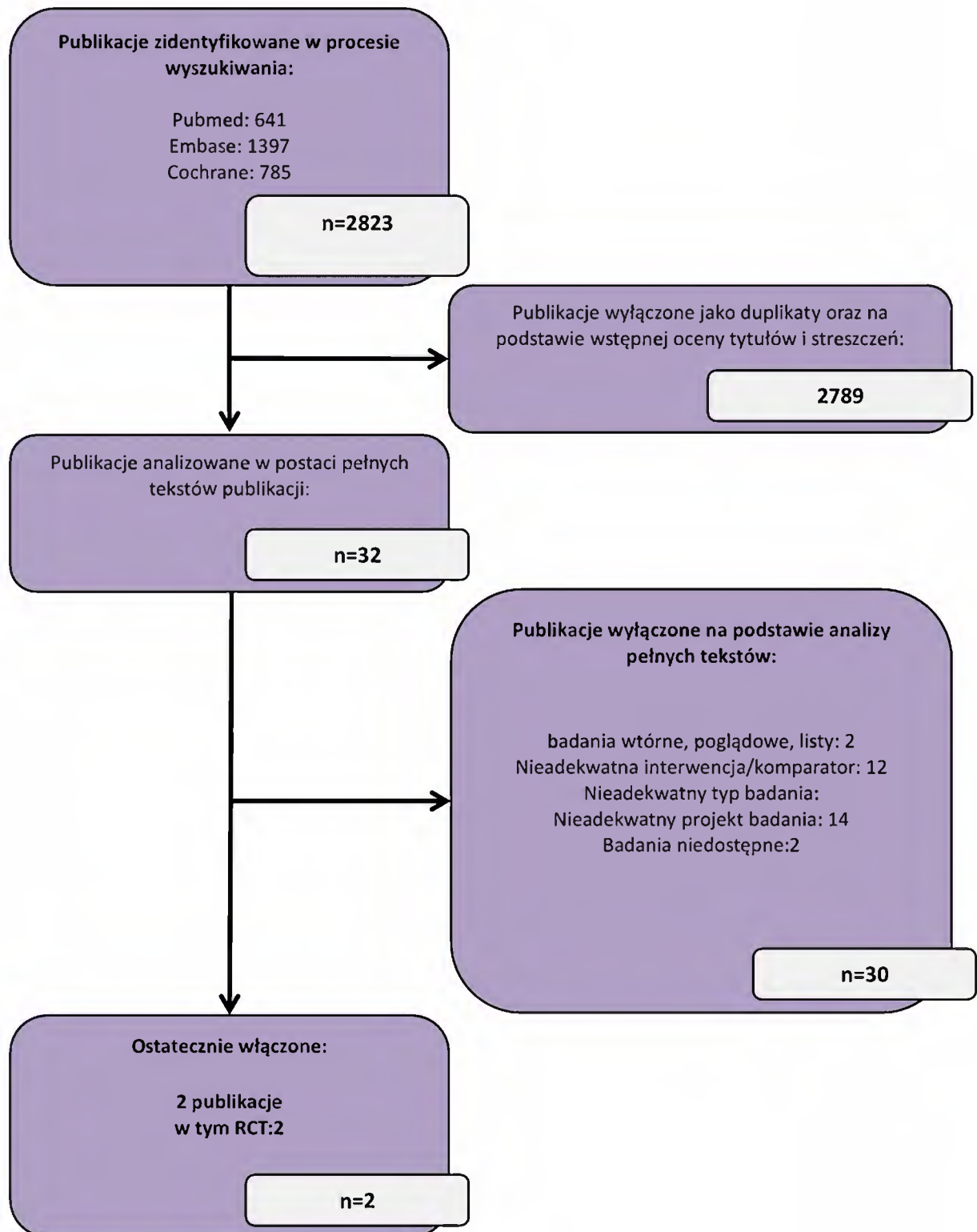
15.4. Diagram wyszukiwania publikacji dla ocenianej interwencji: TAP IR

Wykres 11. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (TAP IR)



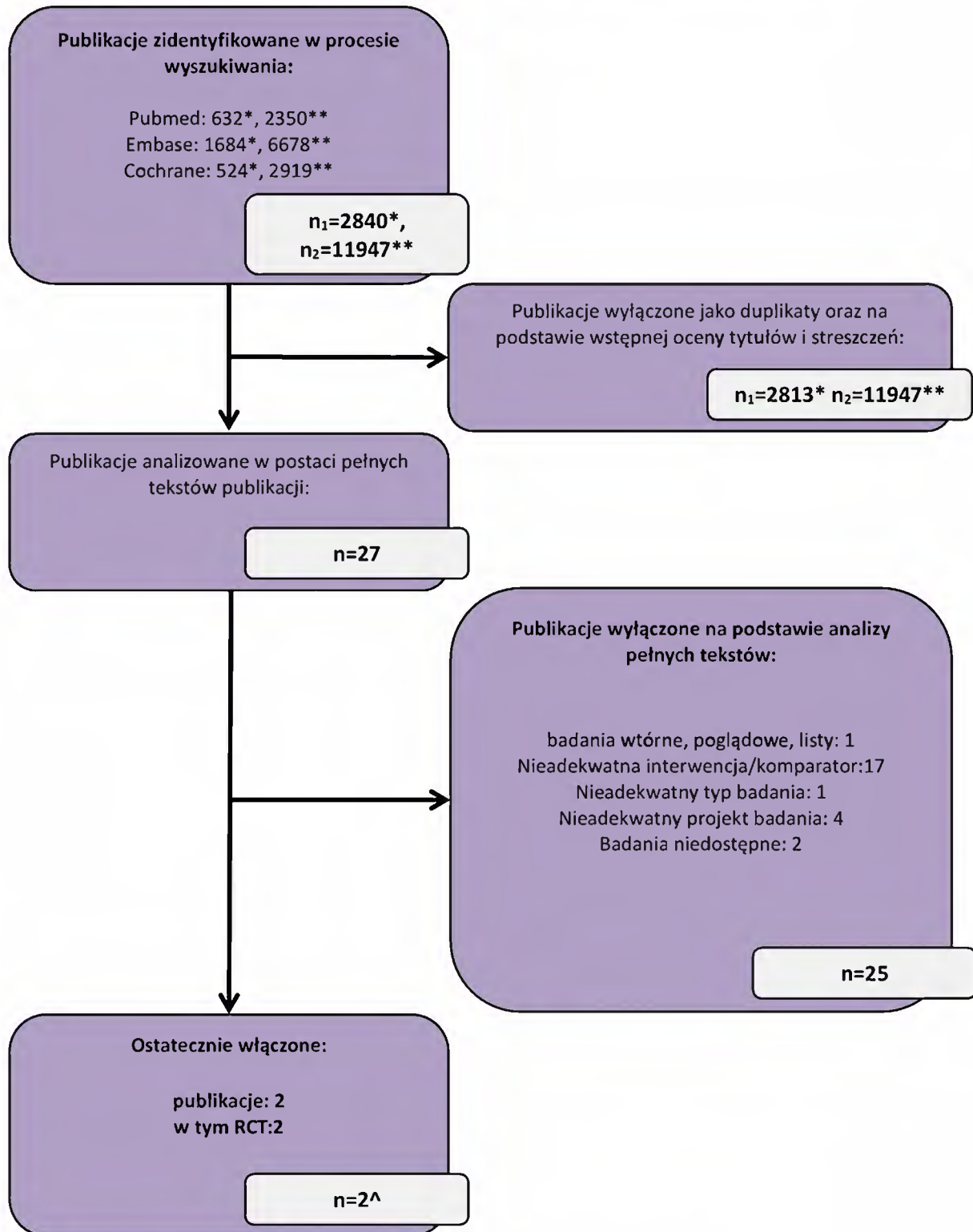
*W przeglądzie uwzględniono dodatkowo 7 przeglądów systematycznych (w tym 4 w dodatkowej analizie bezpieczeństwa) oraz 5 badań RCT, niespełniających kryteria PICOS i uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa

15.5. Diagram wyszukiwania publikacji dla OXY (komparator)



15.6. Diagram wyszukiwania publikacji dla MOR (komparator)

Wykres 12. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (MOR IR)



* liczba n1 dotyczy wyników wyszukiwania z zawężeniem na oksykodon IR jako komparator dla morfiny IR

**liczba n2 dotyczy wyników wyszukiwania z zawężeniem na placebo jako komparator dla morfiny IR

^Jedno z badań zostało już odnalezione w wyszukiwaniu dla TAP_{IR}

15.7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – analiza główna

15.7.1. Kleinert 2008 – TAP IR vs OXY IR (pojedyncza dawka)

Tabela 48. Charakterystyka badania Kleinert 2008

Badanie	Kleinert 2008
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Wysoka wiarygodność badania (niskie ryzyko błędu systematycznego)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Badanie kliniczne III fazy, randomizowane (podtyp II A)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1:1:1:1:1:1 do ośmiu grup interwencyjnych: TAP IR (25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg) vs MOR IR (60 mg) vs ibuprofen (400 mg)* vs placebo*. Brak opisu zastosowanej metody randomizacji. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie różnic pomiędzy testowaną interwencją lekową (TAP IR) a placebo. Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p=0,05$) z mocą statystyczną 90%, uzyskać wyniki znamienne statystycznie pomiędzy TAP IR a PL. Wielkość próby dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej oszacowano po 50 pacjentów na grupę i została osiągnięta (łącznie 400 pacjentów). Moc badania nie została oszacowana celem testowania statystycznych różnic w zakresie porównania TAP IR vs MOR IR. Jest to postępowanie standardowe oraz nieodbiegające od metodyki badań klinicznych.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita redukcja bólu, (ang. <i>total pain relief</i>, TOTPAR) definiowana jako sumaryczne zmniejszenie natężenia (nasilenia) bólu w ciągu 8h po przyjęciu leku. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu: <ul style="list-style-type: none"> TOTPAR-4 (całkowita redukcja bólu w czasie 4 godz.); SPID-4 oraz SPID-8 (suma różnic w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 4 lub 8 godz.); SPRID-4 oraz SPRID-8 (sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 4 lub 8 godz.); PPR (wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu); PPID (wartość szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu). Odpowiedź na leczenie – odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o 50%; Ogólna ocena terapii na podstawie opinii pacjenta (<i>overall assessment of treatment</i>); Czasy do wystąpienia określonego zdarzenia (<i>time-to-event</i>): <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia analgezji, czas do wystąpienia PPR, czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu, czas do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu, czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu o 50%, czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane ogółem; Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;

	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG. 		
Analiza ITT	<p>Zachowano.</p> <p>Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w analizie skuteczności: populacja wszystkich pacjentów, którzy przyjęli dawkę leku, mieli co najmniej jedną ocenę stopnia natężenia bólu po okresie wyjściowym przez przyjęciem leku ratunkowego; • w analizie bezpieczeństwa: populacja wszystkich pacjentów, którzy przyjęli dawkę leku. 		
Utrata pacjentów z badania	Zostały przedstawione informacje, że z badania nie utracono żadnego pacjenta.		
Źródła finansowania	Grünenthal GmbH, Aachen, Germany; Scirex Corporation, Austin, Texas.		
Publikacje do badania	Kleinert 2008 [35]		
Identyfikator badania	-		
Kryteria włączenia			
	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 45 r.ż., którzy udzielili pisemnie świadomej zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek związanych z nim procedur; • Pacjenci, po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy; w przypadku wskazania ze strony stomatologa, możliwe było usunięcie również drugiego zęba trzonowego po tej samej stronie szczęki; • Pacjenci, którzy w ciągu 6 godzin po operacji mieli ból o nasileniu od umiarkowanego do dużego (na podstawie 4 punktowej skali określająca natężenie bólu, gdzie wartość 0 = brak bólu; 1 = łagodny ból, 2 – ból umiarkowany; 3- ból duży) i VAS \geq 50 mm (skala wzrokowo-analogowa od 0 mm – brak bólu do 100 mm – najsilniejszy wyobraźalny ból); • Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć negatywny wynik testu ciąży w okresie skryningu (badań przesiewowych), jak również bezpośrednio (tj. rano) przez operacją; • Zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie trwania badania; • Negatywny wynik testu (z moczu) na obecność narkotyków w okresie wyjściowym 		
Kryteria wykluczenia			
	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie w czasie badania substancji działających centralnie (tj. nasennych środków uspokajających, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitorów oksydazy monoaminowej oraz amin sympatykomimetycznych); • Pacjenci z zaburzeniami górnej części przewodu pokarmowego w czasie ostatnich 6 miesięcy; • Pacjenci, którzy mają przeciwwskazania do stosowania ocenianego leku lub komparatorów uwzględnionych w badaniach; • Jakiegokolwiek zaburzenia krzepnięcia; trudności w połykaniu; poważne powikłania po usunięciu zęba mądrości; przewlekła niewydolność wątroby lub nerek lub choroby przewodu pokarmowego. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Badanie			
Cecha populacji/parametr	TAP_{IR_100}	TAP_{IR_200}	MOR_{IR_12}
Liczebność (n)	48	50	51
Wiek, średnia (SD)	23,2 (3,9)	23,8 (4,8)	23,0 (4,3)
Płeć	Kobieta, n(%)	19* (40)	29* (58)
	Mężczyzna, n (%)	29* (60)	21* (42)
BMI kg/m², średnia (SD)	26,2 (4,6)	25,8 (4,3)	26,4 (6,8)
Rasa	Biała	34* (71)	31* (62)
	Czarna	4* (8)	4* (8)
	Inne	10* (22)	15* (30)

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wyjściowy poziom natężenia bólu w skali VAS, średnia (SD), mm		71,8 (11,4)	74,0 (12,1)	75,8 (10,7)
Wyjściowy stopień natężenia bólu, n (%)	Umiarkowany	30* (62)	27* (54)	26* (51)
	Duży	18* (38)	23* (46)	25* (49)

*obliczone na podstawie dostępnych danych

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR_100}) w dawce 100 mg Tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR_200}) w dawce 200 mg Morfina o natychmiastowym uwalnianiu (MOR _{IR_60}) w dawce 60 mg	
Sposób podawania leku	Doustnie w postaci tabletki/tabletek	
Okres leczenia	Pojedyncza dawka	
Okres obserwacji	24 godz.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Ocena natężenia bólu		
TOTPAR	Całkowita redukcja bólu (ang. <i>total pain relief</i> , TOTPAR) definiowana była jako sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu za pomocą 5-punktowej skali PRS (ang. <i>pain relief score</i>), gdzie wartość 0 – brak (<i>none</i>); 1 – małe (<i>a little</i>); 2 – niewielkie (<i>some</i>); 3 – znaczne (<i>a lot</i>); 4 – całkowite (<i>complete</i>). Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość TOTPAR w ciągu 8 godz. (TOTPAR-8) lub w ciągu 4 godz. (TOTPAR-4) po przyjęciu leku (ale przed przyjęciem leku ratunkowego).	MD* (95% CI)
SPID	Suma różnic nasilenia bólu (SPID) wyrażone w badaniu jako średnia wartość SPID w czasie 4 lub 8 godz. Po podaniu leku (SPID-4 oraz SPID-8). SPID – sumaryczny wynik średnich ważonych wartości PID. PID zdefiniowano w badaniu jako różnicę między nasileniem bólu w okresie wyjściowym oraz w danym punkcie czasowym.	MD* (95% CI)
SPRID	Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPIRD), czyli TOTPAR+SPID. Wyniki w badaniu zostały wyrażone, jako średnia wartość SPRID w czasie 4 lub 8 godz. Po podaniu leku (SPRID-4 oraz SPRID-8). SPRID = TOTPAR+SPID	MD* (95% CI)
PPR	Wartość szczytowa („ <i>peak</i> ”) zmniejszenia nasilenia bólu (PPR).	MD* (95% CI)
PPID	Wartość szczytowa („ <i>peak</i> ”) sumy różnicy w nasileniu bólu (PPID). PID zdefiniowano w badaniu jako różnicę między nasileniem bólu w okresie wyjściowym oraz w danym punkcie czasowym.	MD* (95% CI)
Odpowiedź na leczenie		
Odpowiedź na leczenie	Odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o 50% (uzyskali 50% ulgę w bólu) w ciągu 8h po chirurgicznym	OR (95% CI)

	usunięciu zęba.	
Ogólna ocena terapii w ocenie pacjenta	Ogólna ocena terapii na podstawie opinii pacjenta (ang. <i>overall assessment of treatment</i>) za pomocą 5-punktowej skali słownej (0= <i>poor</i> ; 1= <i>fair</i> ; 2= <i>good</i> ; 3= <i>very good</i> ; 4 = <i>excellent</i>). Ocena była dokonywana 24h po przeprowadzonej operacji lub w momencie zastosowania po raz pierwszy leczenia doraźnego (<i>rescue medication</i>). Wyniki zostały przedstawione jako odsetki pacjentów, którzy odnotowali poprawę w stopniu: dobrym („ <i>good</i> ”), bardzo dobrym („ <i>very good</i> ”) lub doskonałym („ <i>excellent</i> ”).	OR (95% CI)
Punkty końcowe typu „time-to-event”: Wyniki przedstawiono w postaci mediany (uniemożliwiając tym samym przeprowadzenie analitykom dalszych obliczeń statystycznych). Czasy do wystąpienia danego zdarzenia przedstawiono w godzinach.		
Czas do wystąpienia analgezji	Jeśli czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu i czasu do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu zostały udokumentowane (oba zarejestrowane na stoperach), to czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu był określany, jako czas do wystąpienia analgezji. Natomiast, jeżeli pacjent odnotował tylko wystąpienie czasu do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu, a nie odnotował czasu do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu, czas do wystąpienia analgezji był określany na podstawie ostatniego odnotowanego punktu czasowego.	Mediana (h:min)
Czas do wystąpienia PPR	Czas do wystąpienia wartości szczytowej zmniejszenia nasilenia bólu (PPR) – czas od przyjęcia leku do wystąpienia PPR	Mediana (h:min)
Czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu	Czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu – czas od przyjęcia leku do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu.	Mediana (h:min)
Czas do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu	Czas do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu (ang. <i>meaningful pain relief</i>) – czas od przyjęcia leku do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu.	Mediana (h:min)
Czas do wystąpienia 50% redukcji nasilenia bólu	Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu o 50%- czas od przyjęcia leku do wystąpienia 50% redukcji natężenia bólu.	Mediana (h:min)
Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku doraźnego	Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku doraźnego- czas od przyjęcia leku do przyjęcia pierwszej dawki leku doraźnego.	Mediana (h:min)

* obliczenia na podstawie dostępnych danych

15.7.2. Gammaitoni 2003 – OXY ER vs PL (pojedyncza dawka)

Tabela 49. Charakterystyka badania Gammaitoni 2003

Badanie	Gammaitoni 2003
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Średnia wiarygodność (umiarkowane ryzyko błędu systematycznego)
Liczba ośrodków	Jeden ośrodek (Jean Brown Associates, St. George, Utah)
Typ badania	Badanie kliniczne, randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), grupy równoległe (podtyp II A)
Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji do 3 grup interwencyjnych: OXY _{10mg} + paracetamol vs OXY _{CR 20mg} vs placebo w stosunku 2:2:1.
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie, wszystkie badane leki podawano w identycznie wyglądających kapsułkach.
Hipoteza badawcza	Nie określono
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Różnice w intensywności bólu PID (<i>pain intensity difference</i>) w punktach czasowych; średnia redukcja bólu w punktach czasowych (categorical pain relief); PPAR (wartość szczytowa redukcji nasilenia bólu); TOTPAR (całkowita redukcja bólu w czasie 6 godz.); PPID (wartość szczytowa sumy różnic w nasileniu bólu); SPID (suma różnic w nasileniu bólu); SPRID (Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnic w nasileniu bólu); TPPAR (czas do PPAR), TPPID (czas do PPID); czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (<i>Perceptible pain relief</i>); czas do wystąpienia znacznej ulgi w bólu (<i>Meaningful pain relief</i>), odsetek pacjentów, którzy zastosowali lek ratunkowy, czas do podania kolejnej dawki leku, ogólna redukcja bólu w ocenie pacjenta,</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane (AEs)</p>
Analiza ITT	<u>Zachowana:</u> w ocenie bezpieczeństwa. Z oceny skuteczności wykluczono 9 pacjentów, u których w przeciągu 1 godziny od podania leku doszło do wymiotów.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Utrata pacjentów z badania	9 pacjentów, u których w przeciągu 1 godziny od podania leku doszło do wymiotów zostało wykluczonych z badania
Źródła finansowania	Nie podano
Publikacje do badania	<i>Gammaitoni 2003</i>
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni i kobiety (brak możliwości lub chęci zajścia w ciążę) w wieku 16-60 lat, z co najmniej 2 całkowicie lub częściowo niewyrzyniętymi zębami trzonowymi żuchwy, z co najmniej umiarkowanym, utrzymującym się bólem (wyjściowy wynik dla nasilenia bólu co najmniej 50 mm na 100 mm skali VAS), z umiarkowanym urazem spowodowanym przez zatrzymany ząb, w ogólnie dobrej kondycji zdrowotnej; 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Pacjentki w czasie laktacji lub w ciąży; Znane uczulenie na opioidy lub paracetamol; Przewlekłe stosowanie opioidów w historii, nadużywanie opioidów w przeciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania; Stosowanie badanego leku lub uczestnictwo w badaniu nad takim lekiem na 30 dni przed włączeniem; Przyjęcie jakiegokolwiek leku przeciwbólowego (innego niż krótko działającego anestetyku podawanego przed lub w trakcie operacji) na 12 godzin przed przyjęciem dawki badanego leku; Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy w przeciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania; Stosowanie adjuwantowych środków przeciwbólowych (słabe środki uspokajające, rozluźniające mięśnie, antyhistaminy, produkty zawierające kofeinę, antydepresanty trójpierścieniowe, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, lub >1000 mg ziela dziurawca) 24 godz. przed rozpoczęciem badania; Przewlekłe stosowanie środka przeciwbólowego lub stosowanie dekstrometorfanu 48 godzin przed rozpoczęciem badania; 	

Topentodol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

- Napady w historii.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Badanie		GammaItioni 2003		
Cecha populacji/parametr		OXY _{10mg} +paracetamol	OXY _{CR_20mg}	placebo
Liczebność (n)		59	61	30
Wiek, średnia		19,1±3,2	19,0±3,9	19,3±2,7
Mężczyźni, n (%)		20 (33,9)	29 (47,5)	12 (40)
Kobiety, n (%)		39 (66,1)	32 (52,5)	18 (60)
Rasa, n (%)	Hiszpańskie pochodzenie	1 (1,7)	1 (1,6)	2 (6,7)
	Kaukazka	58 (98,3)	60 (98,4)	28 (93,3)
Nasilenie bólu (kategorie), n (%)	umiarkowane	37 (62,7)	40 (65,6)	20 (66,7)
	poważne	22 (37,3)	21 (34,4)	10 (33,3)
Nasilenie bólu, VAS	średnia (SD)	75,0 (12,6)	74,5 (13,0)	72,4 (13,2)
	minimalne	52	53	52
	maksymalne	100	100	98
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	Oksykodon 10 mg + paracetamol 325 mg, jedna dawka	Oksykodon CR (kontrolowane uwalnianie) 20 mg, jedna dawka	placebo	
Sposób podawania leku	Doustnie w postaci tabletek			
Okres leczenia	48 godz.			
Okres obserwacji	6 godz.			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie		
PID	Różnica w intensywności bólu względem baseline. Nasilenie bólu mierzono w 4-stopniowej skali, gdzie 0 – brak bólu, 4 – ostry ból. Zdefiniowano jako różnicę między nasileniem bólu w okresie wyjściowym oraz w danym punkcie czasowym (15, 30, 45 minut i 1, 2, 3, 4, 5, 6 godz.).	Średnia		
Średnia redukcja bólu (categorical pain relief)	Średnia redukcja bólu oceniana w oparciu o 5-stopniową skalę, gdzie 0 – brak ulgi, 4 – całkowita ulga), mierzona w określonych punktach czasowych (15, 30, 45 minut i 1, 2, 3, 4, 5, 6 godz.)	Średnia		
PPAR	Wartość szczytowa („peak”) redukcji nasilenia bólu określanej w 5-punktowej skali. Określana jako średnia najwyższa godzinowa wartość redukcji bólu dla każdego pacjenta	Średnia (SD)		
TOTPAR	Całkowita redukcja bólu (ang. total pain relief, TOTPAR) definiowana była jako sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu za pomocą 5-punktowej skali.	Średnia (SD)		

Topentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość TOTPAR w ciągu ciągu 6 godz po przyjęciu leku (ale przed przyjęciem leku ratunkowego).	
PPID	Wartość szczytowa („peak”) sumy różnicy w nasileniu bólu (PPID). Określana jako średnia najwyższa godzinowa wartość PID dla każdego pacjenta.	Średnia (SD)
SPID	Suma różnic nasilenia bólu (ang. <i>sum of the pain intensity difference</i> , SPID) oceniona w czasie 6 godz. od <i>baseline</i> .	Średnia (SD)
SPRID	Suma różnic w redukcji i nasileniu bólu oceniona w czasie 6 godz. od <i>baseline</i>	Średnia (SD)
Czas do wystąpienia odczuwalnej ulgi w bólu (<i>Perceptible pain relief</i>)	Czas od podania leku do pierwszego zauważenia redukcji intensywności bólu	Mediana (95% CI)
Czas do wystąpienia znacznej ulgi w bólu (<i>Meaningful pain relief</i>)	Czas od podania leku do zaobserwowania znaczącej redukcji bólu.	Mediana (95% CI)
TPPID	Czas od podania leku do wystąpienia PPID	Mediana (95% CI)
TPPAR	Czas od podania leku do wystąpienia PPAR	Mediana (95% CI)
Odsetek pacjentów, którzy zastosowali lek ratunkowy	Odsetek pacjentów, którzy przyjęli lek ratunkowy przed 6 godziną badania	%
Czas do podania kolejnej dawki leku	Czas od podania leku do przyjęcia kolejnej dawki	Mediana (95% CI)
Ogólna redukcja bólu w ocenie pacjenta	Ocena redukcji bólu w subiektywnej ocenie pacjenta wyrażona za pomocą 5-stopniowej skali: brak redukcji, niewielka, dobra, bardzo dobra, doskonała.	%
Zdarzenia niepożądane	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.	n (%)

15.7.3. Sunshine 1996 – OXY ER vs OXY IR (pojedyncza dawka)

Tabela 50. Charakterystyka badania *Sunshine 1996*

Badanie	<i>Sunshine 1996</i>
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)
Liczba ośrodków	Dwa ośrodki (Puerto Rico)
Typ badania	Badanie kliniczne, randomizowane, podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>), grupy równoległe (podtyp II A)
Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji do 6 grup interwencyjnych: OXY _{IR_15mg} vs OXY _{CR_10mg} vs OXY _{CR_20mg} vs. OXY _{CR_30mg} vs. OXY _{IR_10mg} + APAP vs placebo w stosunku 1:1:1:1:1:1. Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem komputerowo wygenerowanego kodu, ze stratyfikacją względem nasilenie bólu w <i>baseline</i> ..
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie, każda dawka składała się z jednej kapsułki i 2 tabletek.
Hipoteza badawcza	Nie określono
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> Różnice w intensywności bólu PID (<i>pain intensity difference</i>) w punktach czasowych odległych co 1 godzinę; średnia redukcja bólu w punktach czasowych (<i>pain relief score</i>); SPID (suma różnic w nasileniu bólu); TOTPAR i TOTPAR6 (całkowita redukcja bólu w czasie 12 i 6 godz); PPID (wartość szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu); TPPID (czas do PPID); PPAR (wartość szczytowa redukcji nasilenia bólu); TTPAR (czas do PPAR), ogólna redukcja bólu w ocenie pacjenta, ocena globalna terapii, REMED (ponowne podanie leku po 12 i 24

	godz); liczba pacjentów, u których doszło do redukcji bólu, do ponownego podania leku; czas do redukcji bólu; czas trwania redukcji bólu; czas do ponownego podania leku					
	<u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane (AEs)					
Analiza ITT	<u>Zachowana:</u> w ocenie bezpieczeństwa					
Informacja o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.					
Utrata pacjentów z badania	2 pacjentów wykluczono z badania, z czego 1 pacjentowi z grupy placebo nieumyślnie podano ratunkową dawkę leku, z kolei inny pacjent z grupy OxyIR zwrócił się do lekarza w przeciągu godziny od podania leku, przed czasem wymaganym do całkowitej absorpcji leku					
Źródła finansowania	<i>The Purdue Frederick Company, Norwalk, Connecticut</i>					
Publikacje do badania	<i>Sunshine 1996</i>					
Kryteria włączenia						
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety doświadczające umiarkowanego lub silnego bólu po przebytej operacji jamy brzusznej lub ginekologicznej uwzględniającej ciecie jamy brzusznej; • Pacjentki w wieku co najmniej 18 lat wolne od znieczulenia; • Pacjentki będące w stanie komunikować się z personelem oraz udzielić pisemnej zgody na udział w badaniu; 						
Kryteria wykluczenia						
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki ze znanym stanem medycznym, który mógłby zostać zaostrzony poprzez podanie analgetyków, który może wpłynąć na ocenę nasilenia bólu, lub który może wpłynąć znacząco na fizjologię i metabolizm badanego leku; • Tolerancja lub uzależnienie od narkotycznych środków przeciwbólowych lub alkoholu; • Stosowanie leków, które mogłyby zaburzyć ocenę na 3 godziny przed podaniem badanego leku (lub na 6 godzin w przypadku metadonu lub buprenorfiny); • Pacjenci ze znaną wrażliwością na którykolwiek z leków lub ich pochodnych. 						
Charakterystyka wyjściowa pacjentów						
Badanie		<i>Sunshine 1996</i>				
Cecha populacji/parametr	OXY_{IR}_15mg	OXY_{CR}_10mg	OXY_{CR}_20mg	OXY_{CR}_30	OXY+APAP	placebo
Liczebność (n)	30	30	30	30	30	30
Wiek, średnia	31,9	31,6	30,5	35,2	31,9	30,5
Rasa	Hiszpańskie pochodzenie	30	30	30	29	30
	Azjatyckie pochodzenie	0	0	0	1	0
Wzrost, średnia (cm)	162	160	158	161,6	160,6	159,4
Waga, średnia (kg)	66,2	65,5	61,1	64,5	66,7	67,1
Charakterystyka interwencji						
Dawkowanie	Oksykodon IR 15 mg, jedna dawka	Oksykodon CR 10 mg, jedna dawka	Oksykodon CR 20 mg, jedna dawka	Oksykodon CR 30 mg, jedna dawka	Oksykodon IR 10 mg + paracetamol 650 mg	placebo
Sposób podawania leku	Doustnie w postaci tabletek					
Okres leczenia	48 godz.					
Okres obserwacji	12 godz.					

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
PID	Różnica w intensywności bólu względem baseline. Zdefiniowano jako różnicę między nasileniem bólu w okresie wyjściowym oraz w danym punkcie czasowym (określanym co godzinę przez 12 godz. od przyjęcia leku).	Średnia
SPID	Suma różnic nasilenia bólu (ang. <i>sum of the pain intensity difference</i> , SPID) oceniona w czasie 24 godz. od baseline.	Średnia (SE)
Średnia redukcja bólu (<i>pain relief score</i>)	Średnia redukcja bólu oceniana w oparciu o wynik wizualnej oceny na 100 mm skali gdzie 0 mm – brak ulgi, 100 mm – całkowita ulga (brak bólu)	Średnia
TOTPAR	Całkowita redukcja bólu (ang. <i>total pain relief</i> , TOTPAR) definiowana była jako sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu za pomocą 5-punktowej skali, gdzie wartość 0 – brak (<i>none</i>); 1 – małe (<i>a little</i>); 2 – niewielkie (<i>some</i>); 3 – znaczne (<i>a lot</i>); 4 – całkowite (<i>complete</i>). Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość TOTPAR w ciągu 12 godz. (TOTPAR) lub w ciągu 6 godz. (TOTPAR-6) po przyjęciu leku (ale przed przyjęciem ratunkowej dawki leku).	Średnia (SE)
PPID	Wartość szczytowa („peak”) sumy różnicy w nasileniu bólu (PPID). Określana jako średnia najwyższa godzinowa wartość PID dla każdego pacjenta.	Średnia (SE)
TPPID	Czas od podania leku do wystąpienia PPID	Średnia (SE)
PPAR	Wartość szczytowa („peak”) redukcji nasilenia bólu określanej w 5-punktowej skali. Określana jako średnia najwyższa godzinowa wartość redukcji bólu dla każdego pacjenta	Średnia (SE)
TPPAR	Czas od podania leku do wystąpienia PPAR	Średnia (SE)
Ogólna redukcja bólu w ocenie pacjenta	Średnia ocena redukcji bólu w subiektywnej ocenie pacjenta wyrażona za pomocą 5-stopniowej skali, gdzie: 0 – brak redukcji, 1 – niewielka, 2 – dobra, 3 – bardzo dobra, 4 – doskonała.	Średnia (SE)
Globalna ocena terapii	Średnia ocena terapii w subiektywnej ocenie pacjenta wyrażona za pomocą 5-stopniowej skali, gdzie: 0 – słaba, 1 – przeciętna, 2 – dobra, 3 – bardzo dobra, 4 – doskonała.	Średnia (SE)
REMED	Odsetek pacjentów, którym podano dodatkową dawkę leku w przeciągu 12 godz. (REMED 12) i 24 godz. (REMED 24)	n (%)
Liczba pacjentów, u których doszło do redukcji bólu.	Liczba pacjentów, u których doszło do zauważalnej redukcji bólu.	n (%)
Czas do redukcji bólu	Czas od podania leku do zaobserwowania pierwszej redukcji bólu wyrażony dla 25, 50 i 75 percentyla.	min
Czas trwania redukcji bólu	Czas od zaobserwowania pierwszej redukcji bólu do nawrotu objawów bólowych, wyrażony dla 25, 50 i 75 percentyla.	godz.
Czas do ponownego podania leku	Czas od podania pierwszej dawki leku do podania kolejnej, ratunkowej dawki, wyrażony dla 25, 50 i 75 percentyla..	godz.
Zdarzenia niepożądane	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.	n (%)

15.7.4. Daniels 2009a i Stegmann 2008 –TAP IR vs OXY IR (schemat stałych dawek)

Tabela 51. Charakterystyka badań Daniels 2009a i Stegmann 2008.

Daniels 2009a		Stegmann 2008	
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe	
Typ badania	Badanie kliniczne III fazy, randomizowane (podtyp II A)	Badanie kliniczne II fazy, randomizowane (podtyp II A)	
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 4:4:4:1 do czterech grup interwencyjnych: TAPIR_50 (275 pts.) vs TAPIR_75 (278 pts.) vs OXYIR_10 (279 pts.) vs PLC* (69 pts.). Brak opisu zastosowanej metody randomizacji. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.	Pacjentów poddano randomizacji do 4 grup interwencyjnych: TAPIR_50 (67 pts.) vs TAPIR_100 (68 pts.) vs OXYIR_10 (67 pts.) vs PLC* (67 pts.) w stosunku 1:1:1:1. Brak opisu zastosowanej metody randomizacji. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.	
Zaslepienie	Podwójne zaslepienie (ang. <i>double-blind</i>)	Podwójne zaslepienie (ang. <i>double-blind</i>)	
Metodyka	Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie: 1) wyższości (<i>superiority</i>) tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR,50} oraz TAP _{IR,75}) nad placebo w zakresie analizy skuteczności; 2) co najmniej porównywalnej skuteczności (testowano hipotezę typu non-inferiority) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. SPID-48) dla TAP _{IR,50} oraz TAP _{IR,75} nad OXY _{IR,10} ; 3) wyższości (<i>superiority</i>) tapentadolu nad oksykodnem w zakresie zdarzeń niepożądanych TEAE: nudności i/lub wymiotów. A zatem, badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($\alpha=0,025$) z mocą statystyczną 90% wykryć różnice w częstości wystąpienia złożonego punktu końcowego tj. nudności i/lub wymiotów przy założeniu, że częstość dla oksykodonu będzie wynosić 60%, a dla tapentadolu 45%. Wielkość próby dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej oszacowano po 276 pacjentów na grupę i została osiągnięta. Oszacowana powyżej wielkość próby była wystarczająca (z mocą powyżej 90%) do statystycznego testowania różnic w zakresie analizowanej hipotezy non-inferiority dla SPID-48. Margines nie mniejszej skuteczności (wartość margin) dla średniej liczby punktów sumy różnic w nasileniu bólu w czasie 48h (SPID-48) pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% (tj. <48 punktów) – dolny wartość 97,5% przedziału ufności <48 pkt.).	Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR,50} oraz TAP _{IR,100}) nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (SPID-24), a następnie porównane do OXY _{IR,10} w analizie rozpoznańczej (<i>exploratory analysis</i>) z użyciem testu Fisher'a. Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną 90% ($\beta=0,1$) uzyskać wyniki znamienne statystycznie dotyczące różnic pomiędzy tapentadolem a placebo. Wielkość próby dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej oszacowano w oparciu o metodę Dunnetta, po 67 pacjentów na grupę, i została osiągnięta. Autory badania uznali, że wielkość próby, a tym samym statystyczna moc badania nie została oszacowana celem testowania statystycznych różnic w zakresie bezpieczeństwa oraz tolerancji pomiędzy porównywanymi grupami. Jest to postępowanie standardowe oraz nieodlegające od metodyki badań klinicznych.	

	Daniels 2009a	Stegmann 2008
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorządowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu – suma różnicy nasileniu bólu w czasie 2 dni (tj. 48 godzin) leczenia (SPID-48). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SPID-12, SPID-24, SPID-72 (suma różnic w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 12, 24 oraz 72 godz.); TOTPAR-48 (całkowita redukcja bólu w czasie 48 godz.); SPRID (sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu) po 72 godz. Od zastosowania leków; Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego; Odpowiedź na leczenie: odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% lub 50% w czasie 48 godz.; Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (skala PGIC) po całkowitym okresie leczenia (3 dni); Zastosowanie leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowej); Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgon; Przerwanie udziału w badaniu z powodu AEs, ogółem oraz braku skuteczności leczenia; Ciężkie zdarzenia niepożądane; Zdarzenia niepożądane ogółem powstałe na skutek leczenia (TEAEs); TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z co najmniej jednej analizowanej grupy: nudności i/lub wymioty, nudności, zaparcia, zawroty głowy sennaść, bóle głowy, świąd, uczucie gorąca, podwyższony poziom ALT; <p>Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG;</p> <p>Zachowana.</p> <p>Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> w analizie skuteczności: 1) populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono wyjściową ocenę stopnia natężenia bólu±; 2) PP (<i>per protocol</i>), obejmująca wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania; <p>w analizie bezpieczeństwa: populacja <i>safety analyses</i>, obejmująca wszystkich</p>	<p><u>Pierwszorządowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu - suma nasilenia bólu w ciągu 24 godzin (SPI-24) 3 dnia badania. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SPI-24 pierwszego oraz trzeciego dnia przyjmowania leków; TOTPAR-24: całkowita redukcja bólu (TOTPAR) w czasie 24 godzin oceniana pierwszego, drugiego oraz trzeciego dnia przyjmowania leków; Poprawa leczenia na podstawie opinii pacjenta (PGE); Zastosowanie leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowej); Czas do wystąpienia pierwszej dawki leku ratunkowego, <ul style="list-style-type: none"> - czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego, - czas do wystąpienia potwierdzonej, odczuwalnej redukcji nasilenia bólu; - czas do wystąpienia 50% redukcji nasilenia bólu; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG; Przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych; Zdarzenia niepożądane powstałe na skutek leczenia (TEAEs) występujące u $\geq 10\%$ pacjentów z co najmniej jednej analizowanej grupy: wymioty, nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy sennaść, bóle głowy, nadmierne pocenie się, świąd, uczucie gorąca, zmniejszona saturacja krwi tlenem; <p>Zachowana.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS (<i>full analysis set</i>), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli jakikolwiek dawkę leku. Należy podkreślić, iż populacja FAS pokrywa się z populacją ITT (pacjentów poddanych randomizacji).</p>
	Analiza ITT	

Daniels 2009a		Stegmann 2008	
pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (od inicjacji badania do 48h po przyjęciu ostatniej dawki).			
Utrata pacjentów z badania	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TAPIR_50 – 28 pacjentów (10,2%[^]); • TAPIR_75 – 23 pacjentów (8,3%[^]); • OXYIR_10 – 26 pacjentów (9,3%[^]); • PL– 20 (29,0%[^])* 	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TAPIR_50 – 1 pacjent (1,5%[^]); • TAPIR_100 – 5 pacjentów (7,4%[^]); • OXYIR_10 – 4 pacjentów (6,0%[^]); • PL– 0 (0,0%)* 	
Źródła finansowania	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. oraz Grünenthal GmbH	Grünenthal GmbH oraz Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	
Publikacje do badania/inne źródła	Daniels 2009a [39], rekord z bazy ClinicalTrials.gov [40]	Stegmann 2008 [38]	
Identyfikatory badania	NCT00613938	-	
		Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 18-80 lat, którzy przeszli pierwszą jednostronną bunionektomię; • Pacjenci z pooperacyjnym, ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (NRS \geq 4 pkt.) określonym na podstawie 11-punktowej numerycznej skali NRS (gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból) w okresie wyjściowym tj. w ciągu 9h po znieczuleniu (dzień po operacji); • Pacjenci ze stanem fizycznym wynoszącym 2 lub mniej w skali ASA (ang. <i>American Society of Anesthesiologists</i>); • Kobiety aktywne seksualnie stosujące skuteczną metodę antykoncepcji lub będące w okresie menopauzy; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 18-65 lat, którzy przeszli jednostronną bunionektomię wraz z osteotomią; • Pacjenci z pooperacyjnym, ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (NRS \geq 4 pkt.) określonym na podstawie 11-punktowej numerycznej skali NRS (gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból) oraz \geq1 punktowy wzrost nasilenia bólu w ww. skali w ciągu 9h po zastosowanym znieczuleniu miejscowym (w pierwszym dniu po operacji); • Podpisanie zgody na udział w badaniu; 		
Podpisanie zgody na udział w badaniu;			
		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z historią epilepsji lub zaburzeniami napadowymi, nowotworami (za wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry) w ciągu ostatnich dwóch lat; • Pacjenci, którzy brali udział we wcześniejszym badaniu klinicznym tapentadolu; • Pozytywny wynik na obecność wirusa niedoboru odporności u ludzi; • Pacjenci z ostrą dną moczanną lub pseudo-dną; • Pacjenci nadużywający substancji, z reakcją alergiczną na paracetamol lub opioidowe środki przeciwbólowe; • Pacjenci z obecnymi, aktywnymi infekcjami, zaburzeniami czynności nerek lub funkcji 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z chorobami psychicznymi, epilepsją, ryzykiem popełnienia samobójstwa; • Pacjenci z urazem głowy wymagający hospitalizacji; • Pacjenci, u których wystąpiła utrata przytomności nieznanego pochodzenia; • Pacjenci z zaburzeniami napadowymi, cukrzycą, zaburzeniami połykania, poważnymi chorobami alergicznymi; • Pacjenci z nadwrażliwością lub przeciwwskazaniami do oksykodonu, paracetamolu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych; • Jakikolwiek choroby przewlekłe (np. wątroby, nerek, przewodu pokarmowego), 		

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Daniels 2009a		Stegmann 2008	
<p>wątroby, chorobami autoimmunologicznymi lub z innymi, klinicznie istotnymi chorobami, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta lub ocenę badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży, karmiące piersią; • Pacjenci planujący przejście dodatkowej procedury chirurgicznej wraz z podstawową bunionektomią; • Stosowanie leków przeciwdrgawkowych, inhibitorów monoaminooksydazy, trójcyklicznych antydepresantów lub neuroleptyków w czasie 2 tygodni przed randomizacją; • Stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w czasie 2 tygodni przed randomizacją, ponieważ mogłyby one zaburzać wyniki badania; • Pacjenci leczenia stabilnymi dawkami selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny na co najmniej 30 dni przed skringiemem zostali dopuszczeni do udziału w badaniu; <p>Stosowanie leczenia steroidami, za wyjątkiem leków wziewnych lub miejscowych, w czasie 4 tygodni przed skringiemem;</p>		<p>które mogą mieć wpływ na wchłanianie leku, metabolizm lub wydalanie;</p> <p>Stosowanie leków przeciwbólowych, uspokajających oraz odurzających w ciągu 12h przed operacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakikolwiek znaczące medycznie choroby lub urazy, które mogą zaburzyć wyniki badania w opinii badacza lub paradoksalne reakcje po zażyciu benzodiazepin, leków uspokajających lub antydepresyjnych; • Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych od 48h przed zabiegiem do czasu podania leków ocenianych w badaniu, z wyjątkiem 5325 mg kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu krążenia; • Pacjenci z dobrze kontrolowaną depresją lub zaburzeniami lękowymi zostali dopuszczeni do uczestnictwa w badaniu, jednak większość takich pacjentów zostało wykluczonych z powodu stosowania leków przeciwparkinsonowskich, neuroleptyków, trójcyklicznych antydepresantów, barbituranów, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, inhibitorów monoaminooksydazy (stosowanie tych leków zabronione w ciągu 30 dni przed wizytą skringingową); • Stosowanie jednoczesnej fizykoterapii (np. chłodzenie, zastosowanie lodu) do końca badania; 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Daniels 2009a			
Cecha populacji/parametr	TAP _{IR} 50	TAP _{IR} 75	OXY _{IR} 10
Liczność (n)	275	278	278
Wiek, średnia (SD)	42,4 (13,23)	43,5 (12,57)	43,4 (13,25)
Płeć, n (%)	232 (84)	248 (89)	233 (84)
	43 (16)	30 (11)	45 (16)
BMI kg/m ² , średnia (SD)	27,5 (5,75)	28,4 (6,32)	28,4 (6,23)
Średni wyjściowy poziom natężenia bólu w skali NRS (SD)	7,1 (1,87)	7,1 (1,88)	7,1 (1,84)
Wyjściowy Umiarkowany	60 (22)	74 (27)	66 (24)
Stegmann 2008			
Cecha populacji/parametr	TAP _{IR} 50	TAP _{IR} 100	OXY _{IR} 10
Liczność (n)	67	68	67
Wiek, średnia (SD)	40,3 (13,5)	40,9 (13,3)	36,8 (11,5)
Płeć, n (%)	56 (83,6)	60 (88,2)	60 (89,6)
	11 (16,4)	8 (11,8)	7 (10,4)
BMI kg/m ² , średnia (SD)	26,5 (5,6)	26,7 (5,6)	27,1 (5,0)
Średni wyjściowy poziom natężenia bólu w skali NRS (SD)	6,5 (1,6)	6,2 (1,8)	6,4 (1,9)
Wyjściowy Umiarkowany	bd	bd	bd

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być włąściwie oparanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	Daniels 2009a		Stegmann 2008	
wskaźnik intensywności bólu w skali NRS	215 (78)	204 (73)	212 (76)	bd
Ostry				bd
Stożenie natężenia bólu w skali VRS, n (%)				
Umiarkowany	bd	bd	bd	55 (80,9)
Ostry	bd	bd	bd	13 (19,1)
Rasa				
Biała	129 (47)	126 (45)	131 (47)	44 (64,7)
Czarna	67 (24)*	54 (19)*	67 (24)*	3 (4,5)
Hiszpańskie pochodzenie	68 (25)	83 (30)	64 (23)	19 (28,4)
Inne	11 (4)*	15 (5)*	16 (6)*	0 (0,0)
Azjatycka	bd	bd	bd	3 (4,5)
Rdzenni Amerykanie	bd	bd	bd	0 (0,0)
Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku po ustaniu znieczulenia, h (średnia tSD)	bd	bd	2,41 (2,75)	bd

bd – brak danych;

† Po ustąpieniu znieczulenia; w badaniu zastosowali znieczulenie przewodowe tj. blokada nerwu kulszowego w oddziku podkolanowym;

*W badaniu Daniels 2009a rasa czarna obejmuje pacjentów, którzy są rasy czarnej lub pochodzenia afrykańskiego;

^W badaniu Daniels 2009a rasa hiszpańska obejmuje pacjentów, którzy są rasy hiszpańskiej lub latynoskiej;

W badaniu Daniels 2009a rasa zdefiniowana w kategorii „inna” obejmuje pacjentów z innych grup rasowych i etnicznych;

** Ból o nasileniu umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badania Daniels 2009a jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS (11-punktowa skala numeryczna) od ≥4 pkt do <6 pkt., natomiast ból o dużym nasileniu jako uzyskanie NRS ≥ 6 punktów

	Daniels 2009a	Stegmann 2008
Dawkowanie	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR_50}) podawany co 4-6h# w dawce 50 mg	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR_50}) podawany co 4-6h# w dawce 50 mg

Charakterystyka interwencji

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być wrażliwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	Daniels 2009a	Stegmann 2008
Sposób podawania leku	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR_75}) podawany co 4-6h# w dawce 75 mg Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (OXY _{IR_10}) podawany co 4-6h# w dawce 10 mg	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR_100}) podawany co 4-6h# w dawce 100 mg Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (OXY _{IR_10}) podawany co 4-6h# w dawce 10 mg
Sposób podawania leku	doustnie w postaci tabletek	doustnie w postaci tabletek
Okres leczenia	72 godziny ^A	72 godziny [€]
Okres obserwacji	72 godziny	72 godziny [€]

€ W badaniu Stegmann 2008 podczas drugiego dnia badania (pierwszy dzień leczenia) pacjenci mogli przyjąć max. 7 dawek leku, podczas trzeciego (drugi dzień leczenia) i czwartego dnia badania (trzeci dzień leczenia) – max. 6 dawek. Ostatnia dawka ocenianych leków była przyjmowana piątego dnia badania o godzinie 6.00 rano.

Dawki podawane co 4-6h w ciągu dnia (walking hours).

A – Poważne zdarzenia niepożądane były monitorowane do 30 dni od ostatniej dawki leku.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyniku	Definicja	Sposób przedstawienia wyniku
Suma nasilenia bólu (SPI, definiowane jako, sumaryczny wynik średnich ważonych wartości nasilenia bólu zdefiniowanego jako nasilenie bólu w danym punkcie czasowym				
SPI	Brak danych	-	SPI-24 w czasie 24 godzin oceniana w badaniu na podstawie 4-punktowej skali VRS (0-brak bólu, 3-ciężki ból) oraz 11-punktowej numerycznej skali NRS. 24 godzinny SPI wyrażono w badaniu jako średnia wartość SPI w czasie 24h pierwszego, drugiego oraz trzeciego dnia przyjmowania leków (tj. drugiego, trzeciego oraz czwartego dnia badania). Pierwszorzędownym punktem końcowym eksperymentu była ocena 24 godzinnej sumy nasilenia bólu drugiego dnia przyjmowania leków (3 dzień badania).	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)
SPID – sumaryczny wynik średnich ważonych wartości PID, gdzie PID zdefiniowano jako różnicę między nasileniem bólu w okresie wyjściowym oraz w danym punkcie czasowym	Suma różnic nasilenia bólu (SPID) oceniona w badaniu jako średnia wartość ważona SPID w czasie.			
SPID	12h, 24h, 48h, 72h po podaniu leku (SPID-12, SPID-24, SPID-48, SPID-72) względem wartości wyjściowych. Pierwszorzędownym punktem końcowym był SPID-48.	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)	Brak danych	-

Daniels 2009a		Stegmann 2008	
Całkowita redukcja bólu (ang. total pain relief, TOTPAR) w czasie.			
TOTPAR	TOTPAR-48 (całkowita redukcja bólu w czasie 48 godz.);	-	24 godzin oceniana w badaniu przy użyciu 5-punktowej skali VRS (0 – brak ulgi w bólu; 4 – całkowita ulga w bólu). 24 godzinny TOTPAR wyrażono w badaniu jako średnia wartość TOTPAR w czasie 24h pierwszego, drugiego oraz trzeciego dnia przyjmowania leków (tj. drugiego, trzeciego oraz czwartego dnia badania). 24-TOTPAR określono jako, sumaryczny wynik średnich ważonych wartości PR, gdzie PR (pain relief) zdefiniowano jako zmniejszenie nasilenia bólu w danym punkcie czasowym.
Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (ang. summed pain relief intensity difference, SPIRID),			
SPRID	Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość SPIRID w ciągu 72h (SPIRID-72) po przyjęciu leku.	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)	Brak danych
Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% lub o np. 50%			
Odpowiedź na leczenie	W czasie 48 godz.	OR (95% CI)	Brak danych
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).			
PGIC	Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą lub znaczną poprawę. Wyniki przedstawiono po 3 dniach leczenia względem wartości wyjściowych.	OR (95% CI)	Brak danych
Poprawa leczenia określana przez pacjenta na 5-punktowej skali VRS, gdzie 0 wskazuje na słabą poprawę (ang. poor) a 4 na znakomitą (doskonałą) poprawę (ang. excellent).			
PGE	Brak danych	-	Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali poprawę leczenia definiowaną jako uzyskanie doskonałej (ang. excellent), bardzo dobrej (ang. very good) lub dobrej poprawy (ang. good) poprawy lub u których wystąpiła słaba (ang. poor) lub dostateczna (ang. fair) poprawa. Wyniki zostały podane dla

Daniels 2009a		Stegmann 2008	
		trzeciego, czwartego, piątego dnia badania (co odpowiada drugiemu, trzeciemu oraz czwartemu dniu przyjmowania leków) oraz dla okresu follow-up po leczeniu	
Liczby i odsetki pacjentów, którzy przyjęli leki ratunkowe.			
Zastosowanie leków ratunkowych	1 lub 2 dawki paracetamolu. Oceniano również liczby i odsetki pacjentów, którzy przyjęli leki ratunkowe (leki przeciwbólowe inne niż 2 dozwolone dawki paracetamolu)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Wyniki przedstawiono w postaci mediany (uniemożliwiającej tym samym przeprowadzenie analizy obliczeń statystycznych). Czasy do wystąpienia danego zdarzenia przedstawiono w godz.:min.			
Czas do przyjęcia pierwszego leku ratunkowego	Brak danych	-	Mediana (h:min) Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku doraźnego (ang. <i>first dose of rescue medication</i>) – czas od przyjęcia leku do przyjęcia pierwszej dawki leku doraźnego.
Czas do wystąpienia potwierdzonej odczuwalnej redukcji nasilenia bólu	Brak danych	-	Mediana (h:min) Czas do wystąpienia potwierdzonej, odczuwalnej redukcji nasilenia bólu (ang. <i>confirmed perceptible pain relief</i>) – czas od przyjęcia leku do wystąpienia potwierdzonej, odczuwalnej redukcji nasilenia bólu
Czas do wystąpienia 50% redukcji nasilenia bólu	Brak danych	-	Mediana (h:min) Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu o 50% (ang. <i>50% pain relief</i>) – czas od przyjęcia leku do wystąpienia 50% redukcji nasilenia bólu.

15.7.5. Daniels 2009b– TAP IR vs OXY IR (schemat stałych dawek)

Tabela 52. Charakterystyka badań Daniels 2009b

Daniels 2009b	
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Badanie kliniczne II fazy, randomizowane (podtyp II A)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1:1:1 do pięciu grup interwencyjnych: TAP _{IR_50} (119 pts.) vs TAP _{IR_75} (120 pts.) vs TAP _{IR_100} (118 pts.) vs OXY _{IR_15} (125 pts.) vs PLC* (121 pts.). Brak opisu zastosowanej metody randomizacji. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.
Zaslepienie	Podwójne zaslepienie (ang. <i>double-blind</i>)
Metodyka	Badanie zaprojektowano tak, aby z mocą statystyczną 90% (p=0,05) wykryć różnice pomiędzy co najmniej jedną grupą tapentadolu nad placebo. Wielkość próby dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej oszacowano po 120 pacjentów na grupę i została osiągnięta.
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu nad placebo w zakresie analizy skuteczności. Jeżeli wykazano wyższość TAP _{IR_75} nad OXY _{IR_15} w ocenie zdarzeń niepożądanych – nudności i/lub wymioty, testowano hipotezę typu non-inferiority w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. SPID-48) dla TAP _{IR_75} nad OXY _{IR_15} . Margines nie mniejszej skuteczności (wartość margin) dla średniej liczby punktów sumy różnic w nasileniu bólu w czasie 48h (SPID-48) pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% (tj. <48 punktów). Przeprowadzono również analizę post hoc dla porównania TAP _{IR_100} vs OXY _{IR_15} .
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p style="text-align: center;"><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu – suma różnicy nasileniu bólu w czasie 2 dni (tj. 48 godzin) leczenia (<i>sum of pain intensity difference</i>, SPID). <p style="text-align: center;"><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SPID-12, SPID-24, SPID-72 (suma różnic w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 12, 24 oraz 72 godz.); TOTPAR-12, TOTPAR-24, TOTPAR-48, TOTPAR-72 (całkowita redukcja bólu w czasie 12, 24, 48, 72 godz.); SPRID-12, SPRID-24, SPRID-48, SPRID-72 (sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 12, 24, 48 oraz 72 godz.); Odpowiedź na leczenie – odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% lub 50% w czasie 48 godz.; Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (skala PGIC) po całkowitym okresie leczenia (3 dni); <ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowej); Czasy do wystąpienia określonego zdarzenia (time-to-event): <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu, - czas do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu, - czas do wystąpienia potwierdzonej, odczuwalnej redukcji nasilenia bólu. <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; <ul style="list-style-type: none"> Przerwania udziału w badaniu: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia; <ul style="list-style-type: none"> Ciężkie zdarzenia niepożądane; Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs); Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u ≥5% pacjentów z co najmniej jednej analizowanej grupy: nudności i/lub wymioty, nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, senność, bóle głowy,

Daniels 2009b				
	nadmierne pocenie się, świąd, gorączka; Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.			
Analiza ITT	<p>Zachowana.</p> <p>Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> w analizie skuteczności: populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono wyjściową ocenę stopnia natężenia bólu podczas okresu kwalifikacji; w analizie bezpieczeństwa: populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. <p>Populacje uwzględnione w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa pokrywa się z populacją ITT (pacjentów poddanych randomizacji).</p>			
Utrata pacjentów z badania	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> TAPIR_50 – 28 pacjentów (23,5%^); TAPIR_75 – 24 pacjentów (20,0%^); TAPIR_100 – 13 pacjentów (11,0%^); OXYIR_10 – 18 pacjentów (14,4%^); PL– 61 (50,4%^)* 			
Źródła finansowania	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Raritan, NJ, USA oraz Research and Development, Grünenthal GmbH, Aachen, Germany.			
Publikacje do badania/inne źródła	Daniels 2009b [42], streszczenie CSR odnalezione poprzez rekord z bazy ClinicalTrials.gov [43]			
Identyfikatory badania	NCT00364247 [43]			
	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 18-80 lat, którzy doświadczyli bólu po ustaniu analgezji pooperacyjnej po przebytym zabiegu bunionektomii, tj. usunięciu nadmiaru tkanki kostnej z okolicy bocznej stawu śródstopowo– palcowego pierwszego; Pacjenci z pooperacyjnym, ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (NR5≥ 4 pkt.) określonym na podstawie 11-punktowej numerycznej skali NRS (gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból); Pacjenci ze stanem fizycznym wynoszącym 3 lub mniej w skali ASA (ang. <i>American Society of Anesthesiologists</i>); Kobiety aktywne seksualnie w wieku pomenopauzalnym lub stosujące skuteczne metody antykoncepcji; Podpisanie zgody na udział w badaniu. 			
	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z historią zaburzeń napadowych lub zwiększonym ryzykiem napadów, z historią nowotworów, za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego w czasie 2 lat przed okresem skriningu, z historią nadużywania alkoholu lub narkotyków, z HIV 1 lub 2, dowodami aktywnych infekcji takich jak: zapalenie szpiku lub WZW typu B lub C, z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby, aktywnymi autoimmunologicznymi stanami zapalnymi, lub klinicznie istotnymi zdarzeniami niepożądanymi, które mogłyby przyczynić się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa; Pacjenci obecnie leczeni lekami przeciwdrgawkowymi, inhibitorami monoaminoooksydazy, trójcyklicznymi antydepresantami, neuroleptykami lub inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; Pacjenci leczeni stabilnymi dawkami selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny na co najmniej 30 dni przed okresem skriningu; Pacjenci z historią nadwrażliwości lub alergią na tapentadol, oksykodon, hydromorfon, morfinę lub fentanyl. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Daniels 2009b				
Cecha populacji/parametr	TAPIR_50	TAPIR_75	TAPIR_100	OXYIR_15
Liczebność (n)	119	120	118	125

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

		<i>Daniels 2009b</i>			
Wiek (lata)	Średnia (SD)	41,5 (13,61)	44,8 (13,61)	44,4 (13,68)	46,4 (13,02)
Płeć	Kobieta, n(%)	101 (85)	107 (89)	99 (84)	110 (88)
	Mężczyzna, n(%)	18 (15)	13 (11)	19 (16)	15 (12)
BMI kg/m2, średnia (SD)		28,1 (5,77)	27,6 (6,17)	28,5 (5,85)	28,9 (6,03)
Wyjściowy wskaźnik intensywności bólu w skali NRS**	Umiarkowany	25 (21)	32 (27)	33 (28)	27 (22)
	Ostry	94 (79)	88 (73)	85 (72)	98 (78)
Rasa	Biała	56 (47)	71 (59)	62 (53)	76 (61)
	Czarna	27 (23)	19 (16)	24 (20)	25 (20)
	Hiszpańskie pochodzenie	32 (27) [†]	24 (20) [†]	30 (25) [†]	23 (18) [†]
	Inne	4 (3)	6 (5)	2 (2)	1 (1)
Czas do przyjęcia znieczulenia pierwszej dawki leku po ustaniu znieczulenia, h średnia (SD)		2,50 (2,66)	2,72 (3,55)	1,93 (1,29)	bd

bd – brak danych;

† Po ustąpieniu znieczulenia; w badaniu zastosowali znieczulenie przewodowe tj. blokada nerwu kulszowego w odcinku podkolanowym;

** Ból o nasileniu umiarkowanym został zdefiniowany przez autorów badania Hartrick 2009 jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS (11-punktowa skala numeryczna) od ≥4 pkt do <6 pkt., natomiast ból o dużym nasileniu jako uzyskanie NRS ≥ 6 punktów

[†]Dane dla populacji mITT (pacjenci, którzy przyjęli np. jedną dawkę leku oraz, u których natężenie LBP ≥5 punktów w 11-punktowej NRS w okresie wyjściowym); w badaniu Hartrick 2009 autorzy nazywają tę populację efficacy population;

Charakterystyka interwencji

Daniels 2009b

Dawkowanie	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR_50}) podawany co 4-6h# w dawce 50 mg Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR_75}) podawany co 4-6h# w dawce 75 mg Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR_100}) podawany co 4-6h# w dawce 100 mg Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (OXY _{IR_15}) podawany co 4-6h# w dawce 15 mg
Sposób podawania leku	doustnie w postaci tabletek
Okres leczenia	72 godziny
Okres obserwacji	72 godziny ^A

Dawki podawane co 4-6h w ciągu dnia (*walking hours*).

^A W pierwszym dniu zastosowano u pacjentów w każdej z grup najniższe możliwe dawki terapeutyczne (50 mg w grupach TAP_{IR} 50/TAP_{IR} 75 oraz 5 mg w grupie OXY_{IR} 10).

Topentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Daniels 2009b		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<p>Suma różnic nasilenia bólu (SPID) ocenione w badaniu jako średnia wartość ważona SPID w czasie, względem wartości wyjściowych.</p> <p>Ocenione w badaniu na podstawie 11-punktowej numerycznej skali NRS (0-brak bólu; 10-ból najsilniejszy do wyobrażenia).</p> <p>SPID – sumaryczny wynik średnich ważonych wartości PID, gdzie PID zdefiniowano jako różnicę między nasileniem bólu w okresie wyjściowym oraz w danym punkcie czasowym.</p>		
SPID	SPID w czasie 12h, 24h, 48h, 72h po podaniu leku (SPID-12, SPID-24, SPID-48, SPID-72) względem wartości wyjściowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym był SPID-48.	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)
<p>Całkowita redukcja bólu (TOTPAR) definiowana była jako sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu i oceniana za pomocą 5-punktowej skali PRS, gdzie wartość 0 – brak (none); 1 – małe (a little); 2 – niewielkie (some); 3 – znaczne (a lot); 4 – całkowite (complete). Definiowane analogicznie jak SPID</p>		
TOTPAR	Brak danych	-
<p>Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPIRD), czyli SPIRD = TOTPAR+SPID. Definiowane analogicznie jak SPID.</p>		
SPRID	Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość SPRID w ciągu 48h (SPIRD-48) po przyjęciu leku	MD (95% CI), istotność statystyczna (p)
<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej a) 30% lub b) 50% względem wartości wyjściowych.</p>		
Odpowiedź na leczenie	w czasie 48 h	OR (95% CI); p
<p>Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (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. <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>).</p> <p>Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą lub znaczną poprawę.</p>		
PGIC	Wyniki przedstawiono po 3 dniach leczenia względem wartości wyjściowych.	N (%), OR (95% CI)
Zastosowanie leków ratunkowych	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przyjęli leki ratunkowe	n (%), OR (95% CI)
<p>Wyniki przedstawiono w postaci mediany (uniemożliwiając tym samym przeprowadzenie analitykom dalszych obliczeń statystycznych). Czasy do wystąpienia danego zdarzenia przedstawiono w godz.:min.</p>		
Czas do przyjęcia pierwszego leku ratunkowego	Brak danych	-
Czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu	Czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu (ang. <i>perceptible pain relief</i>) – czas od przyjęcia leku do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu.	Mediana (h:min)
Czas do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu	Czas do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu (ang. <i>meaningful pain relief</i>) – czas od przyjęcia leku do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu.	Mediana (h:min)

15.7.6. Biondi 2013, Vorsanger 2013b, Vorsanger 2013a – TAP IR vs OXY IR („elastyczny” schemat dawkowania)

Tabela 53. Charakterystyka badań Biondi 2013, Vorsanger 2013b i Vorsanger 2013a

	Biondi 2013	Vorsanger 2013b	Vorsanger 2013a
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)
Liczba ośrodków	Wielośrodkowe	Wielośrodkowe	Wielośrodkowe
Typ badania	Badanie kliniczne III fazy, randomizowane (podtyp II A)	Badanie kliniczne III fazy, randomizowane (podtyp II A)	Badanie kliniczne III fazy z randomizacją (podtyp II A)
Opis randomizacji	Na wejściu do badania pacjenci byli stratyfikowani do dwóch warstw: I i II względem objawów klinicznych schorzeń kręgosłupa wg QTFC. Pacjentów w każdej z warstw poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: TAPIR (50, 75 lub 100 mg) vs OXYIR (5, 10 lub 15 mg) podawanych co 4-6 h w zależności od bólu. Zastosowano randomizację generowaną komputerowo. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS, zapewniający utajenie randomizacji.	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:2:1 do trzech grup: TAPIR (50 lub 75 mg), OXYIR (5 lub 10 mg) lub PL podawanych co 4-6 h w zależności od bólu, metodą losowo permutowanych bloków. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS, zapewniający utajenie randomizacji.	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: TAPIR (50 mg lub 100 mg co 4-6 godzin, w zależności od stopnia nasilenia bólu) lub OXYIR (5 mg lub 10 mg co 4-6 godzin, w zależności od stopnia nasilenia bólu). Zastosowano randomizację „prostą” (rzut monetą)*, w której przypisywanie do grup kolejnych włączanych chorych jest każdorazowo dziełem przypadku i jest niezależne od ich cech klinicznych, demograficznych np. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (allocation concealment) nie zostały przedstawione. W celu zapewnienia prawidłowej, nietendencyjnej randomizacji lista randomizacyjna została utworzona centralnie, – z czego można wnosić, że utajenie randomizacji zostało zachowane.
Zasłepienie	Podwójne zasłepienie (ang. <i>double-blind</i>)	Podwójne zasłepienie (ang. <i>double-blind</i>)	Podwójne zasłepienie (ang. <i>double-blind</i>)
Hipoteza badawcza	Główna hipoteza kliniczna zakładała przeprowadzenie badania w metodyce non-inferiority umożliwiającej wykazanie testem jednostronnym ($p = 0,025$) z mocą statystyczną wynoszącą 90% czy testowana interwencja (TAP IR) jest nie mniej skuteczna od komparatora (OXY IR) w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego (sumy różnic w nasileniu bólu w czasie 120 h	Autorzy nie sprzecywali hipotezy badawczej dla porównania TAPIR vs OXYIR. Powodem jest prawdopodobnie przerwanie eksperymentu – zbyt mała liczba pacjentów zrandomizowanych do grup terapeutycznych. W związku z powyższym, moc statystyczna badania jest niewystarczająca do testowania statystycznych różnic w zakresie analizowanego porównania.	Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie, że testowana interwencja lekowa (TAPIR) jest nie mniej skuteczna (<i>non-inferiority</i>) od technologii alternatywnej (OXY IR) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. sumy różnic w nasileniu bólu, SPID) w czasie 3 dni leczenia, z mocą statystyczną wynoszącą 90%. Margines nie mniejszej skuteczności (wartość margin) dla średniej liczby punktów sumy różnic w nasileniu bólu (SPID-

	Biondi 2013	Vorsanger 2013b	Vorsanger 2013a
	<p>leczenia, tj. 5 dni, SPID-120*).</p> <p>Maksymalną różnicę, przy której TAPIR jest terapią nie mniej skuteczną od OXYIR (ang. non-inferiority margin) przyjęto na poziomie 10%. O spełnieniu hipotezy non-inferiority możemy mówić, gdy górna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSM) w zakresie SPID-120 nie przekracza wartości margin, czyli <10% całego zakresu możliwych wartości SPID-120.</p> <p>Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie. W celu wykazania mocy statystycznej badania na poziomie 90%, oszacowaną wielkość próby określono po 79 pacjentów w każdej grupie i w każdej warstwie, czyli po 158 pacjentów na każdą warstwę. Oryginalnie badanie zaprojektowano na 326 pacjentów w każdej warstwie, by uzyskać 292 pacjentów w populacji mITT (około 652 pacjentów należy przyjąć do badania by porównać obie terapie w każdej warstwie z osobna oraz łącznie dla obu warstw).</p>	<p>3) pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie < 72 punktów.</p> <p>O spełnieniu hipotezy non-inferiority możemy zatem mówić, gdy górna granica 95% przedziału dla różnicy średnich w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (SPID-3) nie przekracza wartości margin (<72 pkt.).</p> <p>Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie. W celu wykazania mocy statystycznej badania na poziomie 90%, oszacowaną wielkość próby określono po 146 pacjentów na grupę. Badanie zaprojektowano tak, aby testem jednostronnym ($p = 0,025$) z mocą statystyczną 90% wykazać, że TAPIR jest technologią nie mniej skuteczną niż OXYIR w ocenie SPID-3.</p>	
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS: suma różnic nasilenia bólu po 5 dniach (120h) leczenia – SPID-120*). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu: <ul style="list-style-type: none"> LBP i „index leg” oraz w skali numerycznej NRS: SPID-48, SPID-72, SPID-240 (suma różnic w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 48,72 oraz 240 godz.); oraz SPID-120 dla „index leg” TOTPAR-120 (całkowita redukcja bólu w czasie 120 godz.); Odpowiedź na leczenie – odsetki pacjentów, 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS: suma różnic nasilenia bólu po 3 dniach (72h) leczenia – SPID-120. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie – odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu w dniu 3, 5 i 10; Ocena natężenia bólu: <ul style="list-style-type: none"> w skali numerycznej NRS:SPID-48, SPID-120, SPID-216; całkowita redukcja bólu w skali 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS: suma różnic nasilenia bólu w czasie 3 dni (tj. 72 godzin) leczenia (SPID); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu: <ul style="list-style-type: none"> SPID-48, SPID-72, SPID-168 (suma różnic w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 48, 72 oraz 168 godz.); TOTPAR-48, TOTPAR-72, TOTPAR-168 (całkowita redukcja bólu w czasie 48, 72 oraz 168 godz.); SPRID-48, SPRID-72, SPRID-168 (sumaryczny wynik dla całkowitej

Biondi 2013	Varsanger 2013b	Vorsanger 2013a
<p>którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu LBP i „index leg” w dniu 3, 5 i 10;</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena bólu na podstawie kwestionariusza SF-MPQ-2 z podskalami bólu ciągłego, bólu przerywanego, bólu neuropatycznego oraz opisu emocjonalnego oraz ogółem całkowita liczba punktów w 11-punktowej skali NRS w dniu 5 i 10; Ocena natężenia bólu wg BPI-SF po 10 dniach; Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC i opinii lekarza wg kwestionariusza CGIC w dniu 10; Czas do wystąpienia 30% i 50% odpowiedzi na leczenie w dniu 10; Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia w dniu 5 i 10; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z akresu follow-up, z powodu braku compliance przy stosowaniu tapentadolu, z powodu naruszenia protokołu, z powodu nieodpowiednich wyników laboratoryjnych po włączeniu do badania, z powodu decyzji lekarza, z powodu wycofania zgody na badanie oraz inne); TEAEs tj.: <ul style="list-style-type: none"> - Ciężkie TEAEs ogółem; 	<p>PRS: (TOTPAR-48, TOTPAR-72, TOTPAR-120, TOTPAR-216);</p> <ul style="list-style-type: none"> sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu i sumy różnic w nasileniu bólu (SPRID-48, SPRID-72, SPRID-120, SPRID-216); Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC oraz opinii lekarza wg kwestionariusza CGIC w 10 dniu; Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia w dniu 2, 3, 5 i 10; Ocena jakości snu (ang. <i>sleep quality</i>) w 4-punktowej skali numerycznej; Ocena sprawności fizycznej: pomiar odległości i czasu chodzenia, liczby i czasu wstawania z krzesła w 10 dniu; Ocena funkcjonalności: ubieranie się, kąpiel/prysznic, siadanie na krześle w 5-punktowej skali w dniu 2, 3, 5 i 10; Ocena lekarza odnośnie łatwości pielęgnacji – czasochłonność oraz uciążliwość w 10 dniu (koniec badania); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z okresu follow-up, z powodu wycofania zgody na badanie oraz inne); TEAEs, tj.: <ul style="list-style-type: none"> - Ciężkie TEAEs ogółem; - TEAEs ogółem; 	<p>redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu, odpowiednio w czasie 48, 72 oraz 168 godz.);</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie – odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% lub 50% po 3 oraz 7 dniach leczenia; Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (PGIC) oraz lekarza (CGIC); Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia; Ocena jakości snu; Czasy do wystąpienia określonego zdarzenia (time-to-event): <ul style="list-style-type: none"> o czas do wystąpienia redukcji nasilenia bólu o 50%; o czas do wystąpienia redukcji nasilenia bólu o 30%. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwanie udziału w badaniu; Zdarzenia niepożądane ogółem; Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG;

	Biondi 2013	Varsanger 2013b	Vorsanger 2013a
	<p>- TEAEs ogółem;</p> <p>- Nudności i/lub wymioty;</p> <p>- TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pts.;</p> <ul style="list-style-type: none"> TEAEs prowadzące do przerwania leczenia/badania. 	<p>- TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów;</p>	
Analiza ITT	<p>Nie zachowano. Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> mITT (ang. <i>modified intention-to-treat</i>), obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których natężenie LBP ≥ 5 punktów w 11-punktowej NRS w okresie wyjściowym – w analizie skuteczności; SAF (ang. <i>safety analyses</i>) - wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku – w analizie bezpieczeństwa. <p>(19 pts ogółem (10 pts. w grupie TAP_{IR} i 9 pts. w grupie OXY_{IR}) nie włączono do populacji <i>safety</i> z powodu braku przyjęcia leku lub nieweryfikowalnej dawki leku.)</p>	<p>Zachowano w analizie bezpieczeństwa. Autorzy przeprowadzają analizy w populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> mITT (ang. <i>modified intention-to-treat</i>), obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których natężenie LBP ≥ 5 punktów w 11-punktowej NRS w okresie wyjściowym – w analizie skuteczności; SAF (ang. <i>safety analyses</i>) – wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku – w analizie bezpieczeństwa. 	<p>Nie zachowano. Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> mITT - wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku podczas pierwszych 24h od procesu randomizacji oraz którzy w okresie wyjściowym uzyskali NRS ≥ 4 pkt. (N = 158 pts. dla TAPIR oraz N=154 pts. dla OXY_{IR}) – w analizie skuteczności; SAF (ang. <i>safety analyses</i>) – wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku bez względu na czas przyjęcia pierwszej dawki oraz wyjściowe natężenie bólu (N = 192 pts. dla TAPIR oraz N=186 pts. dla OXY_{IR}) – w analizie bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	<p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa TAP_{IR} <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: 21 (6,5%), utrata z okresu <i>follow-up</i>: 5 (1,6%), brak skuteczności leczenia: 4 (1,2%), nieodpowiednie wyniki laboratoryjne po włączeniu do badania: 4 (1,2%), <i>non-compliance</i>: 3 (0,9%), naruszenie protokołu: 2 (0,6%), decyzja lekarza: 1 (0,3%), wycofanie zgody na badanie: 1 (0,3%), inne: 3 (0,9%). Grupa OXY_{IR} <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: 23 (7,1%), utrata z okresu <i>follow-up</i>: 7 (2,2%), 	<p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa TAP_{IR} <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: 2 (4,5%), utrata z okresu <i>follow-up</i>: 1 (2,3%), brak skuteczności leczenia: 0 (0,0%), decyzja pacjenta: 1 (2,3%), inne: 4 (9,1%). Grupa OXY_{IR} <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: 8 (18,6%), utrata z okresu <i>follow-up</i>: 0 (0,0%), brak skuteczności leczenia: 2 (4,7%), decyzja pacjenta: 0 (0,0%), inne: 2 (4,7%). 	<p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów (ogółem utracono 19,65% pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa TAP_{IR} <ul style="list-style-type: none"> decyzja pacjenta: 2 (1,0%), utrata z okresu <i>follow-up</i>: 0 (0,0%) zdarzenia niepożądane: 6 (3,1%) brak skuteczności leczenia: 18 (9,4%), inne: 3 (1,6%). Grupa OXY_{IR} <ul style="list-style-type: none"> decyzja pacjenta: 2 (1,1%), utrata z okresu <i>follow-up</i>: 0 (0,0%), zdarzenia niepożądane: 15 (8,1%), brak skuteczności leczenia: 25 (13,4%), inne: 3 (1,6%).

Biondi 2013		Varsanger 2013b		Varsanger 2013a	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ brak skuteczności leczenia: 3 (0,9%), ○ nieodpowiednie wyniki laboratoryjne po włączeniu do badania: 0 (0%), ○ <i>non-compliance</i>: 6 (1,9%), ○ naruszenie protokołu: 0 (0%), ○ decyzja lekarza: 3 (0,9%), ○ wycofanie zgody na badanie: 9 (2,8%), inne: 5 (1,5%). 				
Źródła finansowania	Janssen Scientific Affairs, L.L.C.	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, L.L.C.	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, L.L.C.		
Publikacje do badania/inne źródła	Biondi 2013 [44], rekord z rejestru ClinicalTrials.gov [45]	Vorsanger 2013b [47], rekord z rejestru ClinicalTrials.gov [48]	Vorsanger 2013a [50], rekord z rejestru ClinicalTrials.gov [51]		
Identyfikator badania	NCT00986180	NCT00771758	NCT00814580		
Kryteria włączenia					
	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat*, którzy udzieliłi pisemnej zgody na udział w badaniu; • Pacjenci z ostrym bólem piersiowo-łędźwiowym oraz nowopowstałym lub ostrym zaostrzeniem wcześniej występującego bólu z kompresyjnego złamania kręgow (VCF) związanego z osteoporozą; • Ostry ból zaczynający się w czasie do 45 dni od randomizacji (na 14 dni przed zmianą protokołu)*; • Co najmniej 1 VCF (przypuszczalnie związane z osteoporozą) potwierdzone radiograficznie na wejściu lub w okresie zeszłych 3 miesięcy (1 lub 2 VCF przed zmianą protokołu)*; • Ból pleców o obecnym i średnim nasileniu od umiarkowanego do dużego (NRS ≥5 pkt.) w okresie ostatnich 24h; 				
	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat, którzy udzieliłi pisemnej zgody na udział w badaniu; • Pacjenci (outpatients – poradnia artroskopowych zabiegów chirurgicznych), którzy przeszli operację artroskopową stawu ramiennego (barku) z powodu takich uszkodzeń jak: uszkodzenie stożka rotatorów, uszkodzenie obrąbkowe, uszkodzenie Bankarta; • Pacjenci, z ogólnym stanem zdrowia według ASA (<i>the American Society of Anesthesiology</i>) I-III; • Pacjenci z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego przez co najmniej 3 dni po operacji wymagającym zastosowania doustnych opioidów; • Analgezia okołoperacyjna przy użyciu znieczulenia miejscowego splotu barkowego (z lub bez dodatkowego znieczulenia ogólnego); • Pacjenci w okresie pooperacyjnym nie mogli przyjmować innych doustnych leków przeciwbólowych przed przyjęciem leków ocenianych w badaniu. 				

Biondi 2013

Vorsanger 2013b

Vorsanger 2013a

- Co najmniej 24 punkty M-MSE (Mini-Mental State Examination);
- Pacjenci stabilni medycznie w opinii głównego badacza.

• 6 maja 2009r. protokół badania został zmodyfikowany z uwagi na zatwierdzenie TAPIR do stosowania u osób dorosłych ≥ 18 r.ż. (wcześniej włączano pacjentów w wieku 50-85 lat);

Kryteria wykluczenia

- | | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Objawy neurologiczne w obu nogach; • Ból szyi, klatki piersiowej lub lędźwiowy przez $>50\%$ dni w roku w wywiadzie przed skryningiem; • Jakikolwiek epizod LBP (poza istniejącym ostrym LBP) w okresie 3 miesięcy przed skryningiem, o nasileniu większym niż łagodny, który związany był z niepełnosprawnością lub wymagał leczenia analgetykami opioidowymi; • Ostry LBP powstały na skutek ciężkiego/złośliwego stanu; • Przeprowadzona operacja kręgosłupa w roku przed skryningiem lub >1 operacja kręgosłupa w wywiadzie; • Ciężka stenoza odcinka lędźwiowego kręgosłupa, fibro miałgia lub zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa w wywiadzie; • Epilepsja lub nawracające napady w wywiadzie; • Pacjenci, którzy wymagali dodatkowego leczenia przeciwbólowego lub doświadczyli zdarzeń niepożądanych, które były nie do zniesienia lub ograniczały zastosowaną terapię przerywali udział w badaniu i byli leczeni według uznania badacza; | <ul style="list-style-type: none"> • Objawy neurologiczne lub niedobory lub radikulopatia związane z VCF; • Rozległy uraz lub infekcja złamanego kręgu w okresie ostatnich 6 miesięcy; • Leczenie długodziałającymi/o kontrolowanym uwalnianiu opioidami w ostatnim miesiącu; • Stosowanie opioidów IR II stopnia wg WHO w ciągu ostatnich 24h lub dłużej niż przez 5 dni w ciągu ostatniego miesiąca (oryginalnie zakazane stosowanie w ciągu ostatniego miesiąca); • Stosowanie opioidów IR III stopnia dłużej niż przez 5 dni w ciągu ostatniego miesiąca; • Systemowa terapia steroidowa w ostatnich 3 miesiącach (możliwe kontynuowanie terapii steroidowej w leczeniu schorzeń innych niż VCF, jeśli dawka była stała przez ≥ 3 miesiące przed randomizacją); • Stosowanie przeciwdrgawkowego, inhibitora oksydazy monoaminowej, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, inhibitora serotoniny i noradrenaliny w ciągu ostatnich 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Jednoczesną, niedozwoloną procedurę (np. otwarte nacięcie); • Znieczulenie międzyoperacyjne lub analgeza, która zapewnia pooperacyjne działanie przeciwbólowe $>24h$ po wypisie (przeniesieniu) z PACU⁺; • Znieczulenie śródoperacyjne całkowite przy zastosowaniu $>200 \mu g$ fentanyl (lub >20 mg siarczanu morfiny) lub silnych wziewnych środków znieczulających (np. sewofluran, izofluran); • Dożylna, kontrolowana przez pacjenta analgeza na oddziale poznieczuleniowym; • Pobyt na oddziale poznieczuleniowym (Sali budzeń) >8 godzin; • Pooperacyjne podawanie opioidów innych niż fentanyl lub siarczan morfiny (możliwość stosowania meperydyny w dawce 12,5-25,0 mg został podczas leczenia dreszczy na oddziale poznieczuleniowym); • Istotne nudności/wymioty w momencie randomizacji; • Inne, planowane operacje w ciągu 7 dni po artroskopii barku; • Inne bolesne stany, które mogłyby zaburzyć ocenę nasilenia/nateżenia bólu; • Zabronione było przyjmowanie przez pacjentów jakikolwiek z następujących leków w okresie do 1 miesiąca przed badaniem: opioidów długodziałających lub o kontrolowanym uwalnianiu; jakikolwiek słabych opioidów, opioidów o natychmiastowym uwalnianiu, silnych opioidów, opioidów natychmiastowym uwalnianiu przez >3 dni/tydzień lub kortykosteroidów w postaci iniekcji dostawowych lub kortykosteroidów systemowych; • Zabronione było przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych, inhibitorów monoaminooksydazy, trójkcyjklicznych leków przeciwdepresyjnych, leków neuroleptycznych lub inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w ciągu 2 ostatnich tyg. lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych w |
|--|--|---|

Biondi 2013		Vorsanger 2013b		Vorsanger 2013a			
		tygodni (możliwa kontynuacja leczenia nieskomplikowanej depresji inhibitory selektywnego wychwyty serotoniny w stałych dawkach przez ≥1 miesiąc przed randomizacją;	tygodni (możliwa kontynuacja leczenia nieskomplikowanej depresji inhibitory selektywnego wychwyty serotoniny w stałych dawkach przez ≥1 miesiąc przed randomizacją;	ciągu ostatnich 24 godzin.			
^APACU = oddział poznieczuleniowy (sala budzeń) ang. <i>postanesthesia unit</i>							
Charakterystyka wyjściowa pacjentów							
Biondi 2013		Vorsanger 2013b		Vorsanger 2013a			
Cecha populacji/parametr	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	TAP _{IR}	OXY _{IR}	
Liczebność (n)	287 [^]	298 [^]	44	43	192	186	
Średnia (SD)	45,1 (13,90)	44,9 (14,39)	69,8 (12,28)	69,3 (13,26)	53,2 (14,98)	52,7 (14,97)	
Wiek, (lata)	Mediana [zakres]	[19 – 80]	70,5 [50 – 98]	70,0 [21 – 94]	bd	bd	
Płeć	Kobieta, n(%)	133 (46,3)	160 (53,7)	30 (68,2)	32 (74,4)	69 (35,9)	58 (31,2)
	Mężczyzna, n (%)	154 (53,7)	138 (46,3)	14 ^{^^} (31,8#)	11 ^{^^} (25,6#)	123 (64,1)	128 (68,8)
BMI kg/m ² , średnia (SD)	30,9 (8,73)	30,3 (8,48)	bd	bd	bd	bd	
Średni stopień natężenia bólu w NRS†, (SD)	LBP	7,4 (1,36)	7,3 (1,31)	nd	nd	nd	nd
	Ból nóg („index leg”)*	6,4 (2,07)	6,3 (2,02)	nd	nd	nd	nd
	Płeców (VCF)	nd	nd	7,3 (1,42)	7,1 (2,03)	nd	nd
	Stawu ramiennego	nd	nd	nd	nd	5,0 (2,10)	5,1 (2,02)
Liczba VCF**, n (%)	1	nd	nd	15 (34,1)	11 (25,6)	nd	nd
	2	nd	nd	6 (13,6)	10 (23,3)	nd	nd
	3 lub więcej	nd	nd	23 (52,3)	21 (48,8)	nd	nd

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nosieniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	Biondi 2013		Vorsanger 2013b		Vorsanger 2013a	
Ocena złamań kregostupa wg. Klasyfikacji Genanta	0	nd	nd	0 (0,0)	0 (0,0)	nd
	1	nd	nd	20 (45,5)	19 (44,2)	nd
	2	nd	nd	19 (43,2)	16 (37,2)	nd
	3	nd	nd	5 (11,4)	7 (16,3)	nd
	Brak	nd	nd	0 (0,0)	1 (2,3)	nd
	Biała	202 (70,4)	207 (69,5)	20 (45,5)	18 (41,9)	160 (83,3)
	Czarna lub Afroamerykańska	67 (23,3)	75 (25,2)	5 (11,4)	3 (7,0)	11 (5,7)
	Azjatycka	9 (3,1)	6 (2,0)	13 (29,5)	16 (37,2)	bd
	Amerykanie pochodzenia hinduskiego lub Alaskanie	2 (0,7)	3 (1,0)	bd	bd	bd
	Hiszpanie lub Latynosi	bd	bd	6 (13,6)	4 (9,3)	16 (8,3)
	Inni	5 (1,7)	5 (1,7)	0 (0,0)	2 (4,6)	5 (2,6)
	Mieszana	2 (0,7)	1 (0,3)	bd	bd	bd
	Nie uwzględniono	0 (0)	1 (0,3)	bd	bd	bd
	Rekonstrukcja stożka rotatorów	nd	nd	nd	nd	159 (82,8)
	Rekonstrukcja stożka rotatorów metodą otwartą	nd	nd	nd	nd	30 (15,6)
	Resekcja dystalnej części obojczyka	nd	nd	nd	nd	48 (25,0)
	Zabieg w zakresie uszkodzenia obrąbka	nd	nd	nd	nd	53 (27,6)
	Rekonstrukcja	nd	nd	nd	nd	7 (3,6)

	Biondi 2013	Vorsanger 2013b	Vorsanger 2013a
uszkodzenia Bankarta			
Czas do przeniesienia (wypisu) z oddziału poznaczuleniowego (PACU)* w godzinach, średnia (SD)	bd	bd	0,3 (2,11) 0,3 (1,51)
Czas od randomizacji do przyjęcia pierwszej dawki leku w godzinach, średnia (SD)	bd	bd	6,2 (4,49) 6,6 (5,11)
Wyjściowa ocena nasilenia bólu stawu ramiennego w skali NRS† średnia (SD)	nd	nd	5,8 (bd) 5,7 (bd)

bd – brak danych; nd – nie dotyczy;

^^Dane z rejestru ClinicalTrials.gov (NCT00771758);

^^^dotyczy tylko rasy Hiszpańskiej;

†Wyjściowa ocena natężenia bólu w NRS – pierwsza ocena bólu zarejestrowana przez pacjenta za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (VRS) przed zastosowaniem pierwszej dawki analizowanego leku (Biondi 2013); na 24h przed okresem skryningu (Vorsanger 2013b) – w populacji mITT[N=158 pts. Dla TAPIR oraz N=154 pts. Dla OXYIR];

*Noga z bólem promieniującym poniżej kolana oznaczona jako „index leg”; jeśli ból w obu nogach ta noga z większym bólem oznaczona jako „index leg”; jeśli obecne objawy neurologiczne noga z tymi objawami oznaczona jako „index leg”;

**u 1 pacjenta w grupie oksykodonu IR nie wykazano VCF;

#Obliczono na podstawie dostępnych danych

Charakterystyka interwencji			
	Biondi 2013	Vorsanger 2013b	Vorsanger 2013a
Dawkowanie	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP IR) podawany co 4-6h# w ciągu dnia w dawce 50, 75 lub 100 mg (max 600 mg/dzień)* Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (OXY IR) podawany co 4-6h# w dawce 5, 10 lub 15 mg (max 90 mg/dzień)*	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP IR) podawany co 4-6h# w dawce 50 lub 75 mg* Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (OXY IR) podawany co 4-6h# w dawce 5 lub 10 mg*	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP IR) podawany co 4-6h w dawce 50 lub 100 mg (max 600 mg/dzień)* Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (OXY IR) podawany co 4-6h w dawce 5 lub 10 (max 60 mg/dzień)*
Sposób podawania leku	doustnie w postaci tabletek	doustnie w postaci tabletek	doustnie w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu
Okres leczenia	10 dni	10 dni	7 dni (z możliwością przedłużenia do 9 dni leczenia)
Okres obserwacji	10 dni	10dni	10 dni**

Biondi 2013		Vorsanger 2013b		Vorsanger 2013a	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych					
Biondi 2013		Vorsanger 2013b		Vorsanger 2013a	
Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja, sposób oceny
<p>Oceniano SPID w 11-punktowej NRS (0 - brak bólu; 10 - ból nie do wytrzymania). SPID – sumaryczny wynik średnich ważonych wartości PID, gdzie PID (<i>pain intensity difference</i>) zdefiniowano jako różnicę między nasileniem bólu w okresie wyjściowym oraz w danym punkcie czasowym.</p>					
SPID	Wyrażone w badaniu jako wartość LSM SPID w czasie 48h (2 dni), 72h (3 dni), 120h (5 dni) oraz 240h (10 dni) po podaniu leku (SPID-48, SPID-72, SPID-120, SPID – 240).	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)	Wyrażone w badaniu jako średnia wartość ważona SPID w czasie 48h (2 dni), 72h (3 dni), 120h (5 dni) oraz 216 ^h (10 dni) po podaniu leku (SPID-48, SPID-72, SPID-120, SPID – 216 ^h).	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)	Wyrażone w badaniu jako średnia wartość ważona SPID w czasie 48h (2 dni), 72h (3 dni), 168h (7 dni) po podaniu leku (SPID-48, SPID-72, SPID-168) względem wartości wyjściowych.
<p>Całkowita redukcja bólu (ang. <i>total pain relief</i>, TOTPAR) definiowana była jako sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu i oceniana za pomocą 5-punktowej skali PRS (ang. <i>pain relief score</i>), gdzie wartość 0 – brak (<i>none</i>); 1 – małe (<i>o little</i>); 2 – niewielkie (<i>some</i>); 3 – znaczne (<i>a lot</i>); 4 – całkowite (<i>complete</i>).</p>					
Definiowane analogicznie jak SPID.					
TOTPAR	Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako wartość LSM TOTPAR w ciągu 120h (TOTPAR-120) po przyjęciu leku.	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)	Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość TOTPAR w ciągu 48h (TOTPAR-48), 72h (TOTPAR-72), 120h (TOTPAR-120) lub 216 ^h (TOTPAR-216) po przyjęciu leku	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)	Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość TOTPAR w ciągu 48h (TOTPAR-48), 72h (TOTPAR-72) lub 168h (TOTPAR-168) po przyjęciu leku względem wartości wyjściowych.
Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (ang. <i>summed pain relief intensity difference</i> , SPIRD = TOTPAR+SPID).					
Definiowane analogicznie jak SPID.					
SPIRD	-	-	Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość SPIRID w ciągu 48h (SPIRD-48), 72h (SPIRD-72), 120h (SPIRD-120) lub 216 ^h (SPIRD-216) po przyjęciu leku.	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)	Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość SPIRID w ciągu 48h (SPIRID-48), 72h (SPIRID-72) lub 168h (SPIRID-168) po przyjęciu leku względem wartości wyjściowych.

Biondi 2013		Vorsanger 2013b	Vorsanger 2013a
<p>Ocena natężenia bólu wg. Kwestionariusza BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory Short Form</i>), w którym pacjenci oceniali największe i najmniejsze natężenie bólu w luży ostatnich 24h, średnie natężenie bólu i natężenie bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza w 11-punktowej NRS (0 – brak bólu (ang. <i>no pain</i>), 10 – ból nie do wytrzymania (ang. <i>as bad as you can imagine</i>)) po 10 dniach terapii</p> <p>Wielowymiarowa ocena bólu ostrego na podstawie 22-pytaniowego kwestionariusza SF-MPQ-2 (ang. <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire-2</i>) z podskalami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ból ciągły (ból pulsujący, kurcze, ból gryzący, obolałość, ciężki ból i drażniący); • ból przerywany (ból przyszywający, kujący, ostry, rozdzierający, palący, przenikliwy); • ból neuropatyczny (ból piekący, mrozący, ból spowodowany przez lekki dotyk, swędzenie, uczucie klucia, mrowienia i drętwienia); • opis emocjonalny (uczucie zmęczenia, wyczerpania, schorowania, bojaźliwości oraz okrutnego zdruzgotania), w 11-punktowej NRS (0 – brak bólu i oznak, 10 – ból nie do wytrzymania) po 10 dniach terapii (wyniki jako średnie zmiany względem wartości wyjściowych). 	<p>MD* (95% CI)</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>Ocena bólu wg. Short Form MPQ-2</p>	<p>MD* (95% CI)</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>Odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% lub 50% względem wartości wyjściowych</p>			

Biondi 2013		Varsanger 2013b		Varsanger 2013a	
Odpowiedź na leczenie	po 3, 5 oraz 10 dniach leczenia. Dodatkowo przedstawiono te same punkty końcowe dla pacjentów bez wystąpienia nudności lub wymiotów po 5 dniu leczenia.	OR (95% CI), istotność statystyczna (p)	po 3, 5 oraz 10 dniach	OR (95% CI), istotność statystyczna (p)	po 3 oraz 7 dniach leczenia OR (95% CI), istotność statystyczna (p)
PGIC	Oceniono: <ul style="list-style-type: none"> • średnią zmianę liczby punktów uzyskanych po 10 dniach leczenia względem wartości wyjściowych; • odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą lub znaczną poprawę; • odsetki pacjentów w poszczególnych wartościach 7-punktowej skali PGIC; • odsetki pacjentów, u których brak danych. 	OR (95% CI), MD (95% CI), istotność statystyczna (p)	Oceniono: <ul style="list-style-type: none"> • odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą lub znaczną poprawę; • odsetki pacjentów w poszczególnych wartościach 7-punktowej skali PGIC; 	Oceniono: <ul style="list-style-type: none"> • średnią zmianę liczby punktów uzyskanych po 7 dniach leczenia względem wartości wyjściowych; • odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą, znaczną lub minimalną poprawę; • poszczególne wartości 7-punktowej skali PGIC. Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (7 dni).	OR (95% CI), MD (95% CI), istotność statystyczna (p)
CGIC	Oceniono: <ul style="list-style-type: none"> • średnią zmianę liczby punktów uzyskanych po 10 dniach leczenia względem wartości wyjściowych; • odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą lub znaczną poprawę; • odsetki pacjentów w poszczególnych wartościach 7-punktowej skali CGIC; • odsetki pacjentów, u których brak danych. 	OR (95% CI), MD (95% CI), istotność statystyczna (p)	Oceniono: <ul style="list-style-type: none"> • odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą lub znaczną poprawę; • odsetki pacjentów w poszczególnych wartościach 7-punktowej skali CGIC; 	Oceniono: <ul style="list-style-type: none"> • średnią zmianę liczby punktów uzyskanych po 7 dniach leczenia względem wartości wyjściowych; • odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą, znaczną lub minimalną poprawę; • poszczególne wartości 7-punktowej skali CGIC. Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (7 dni).	OR (95% CI), MD (95% CI), istotność statystyczna (p)

Biondi 2013		Varsanger 2013b		Varsanger 2013a	
<p>Stopień satysfakcji z leczenia pacjent określał na 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo zadowolony (ang. <i>very satisfied</i>); 2 – trochę zadowolony (ang. <i>somewhat satisfied</i>); 3 – nieznacznie zadowolony (ang. <i>slightly satisfied</i>); 4- ani zadowolony ani niezadowolony (ang. <i>neither satisfied nor dissatisfied</i>); 5 – nieznacznie niezadowolony (ang. <i>slightly dissatisfied</i>); 6 – trochę niezadowolony (ang. <i>somewhat dissatisfied</i>); 7 – bardzo niezadowolony (ang. <i>very dissatisfied</i>).</p> <p>Oceniono średnią zmianę liczby punktów.</p>					
<p>Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia</p>	<p>uzyskanych po 5 i 10 dniach leczenia względem wartości wyjściowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetki pacjentów, u których po 5 i 10 dniach leczenia wystąpiły poszczególne wartości ww. 7-punktowej skali. Wyniki przedstawiono po 5 dniach i po całkowitym okresie leczenia (10 dni). 	<p>uzyskanych po 2, 3, 5 i 10 dniach leczenia względem wartości wyjściowych;</p>	<p>MD (95% CI), istotność statystyczna (p)</p>	<p>uzyskanych po 7 dniach leczenia względem wartości wyjściowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetki pacjentów, u których po 7 dniach leczenia wystąpiła ogólna satysfakcja (zadowolenie) z leczenia (ang. <i>overall satisfaction</i>), definiowana jako odsetki pacjentów, którzy byli bardzo, trochę oraz nieznacznie zadowoleni z leczenia; • poszczególne wartości 7-punktowej ww. skali. <p>Wyniki przedstawiono po całkowitym okresie leczenia (7 dni).</p>	<p>OR (95% CI) MD (95% CI), istotność statystyczna (p)</p>
<p>Ocena jakości snu</p>	<p>W okresie wyjściowym, jak i podczas wizyty końcowej pacjenci oceniali jakość snu odpowiadając na pytanie: „Jak często w ciągu ostatnich 7 dni miałeś/miałaś”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trudności z zasypianiem; • budziłeś się po kilka razy w nocy; • trudności w utrzymaniu ciągłości snu; • ból zakłócający sen; • budziłeś się z uczuciem zmęczenia; • budziłeś się wypoczęty; • wzmożoną czujność w ciągu dnia. <p>Wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 7 dni doświadczyli jednego z ww.</p>	<p>W okresie wyjściowym, jak i podczas wizyty końcowej pacjenci oceniali jakość snu odpowiadając na pytanie: „Jak często w ciągu ostatnich 7 dni miałeś/miałaś”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trudności z zasypianiem; • budziłeś się po kilka razy w nocy; • trudności w utrzymaniu ciągłości snu; • ból zakłócający sen; • budziłeś się z uczuciem zmęczenia; • budziłeś się wypoczęty; • wzmożoną czujność w ciągu dnia. <p>Wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 7 dni doświadczyli jednego z ww.</p>	<p>OR (95% CI)</p>	<p>OR (95% CI)</p>	

Biondi 2013		Vorsanger 2013b		Vorsanger 2013a	
				komponentów określających jakość snu ze względu na liczbę dni, w których dany parametr miał miejsce (tj. 0 dni, 1-2 dni, 3-5 dni, 6-7 dni).	
Wszystkie punkty końcowe typu „time-to-event” zostały oszacowane przez autorów badania na podstawie estymatorów Kaplan-Meier. Wyniki przedstawiono w postaci mediany (uniemożliwiającej tym samym przeprowadzenie analizy kom dalszych obliczeń statystycznych). Czasy do wystąpienia danego zdarzenia przedstawiono w godzinach.					
Czas do wystąpienia 30% odpowiedzi	Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu LBP o co najmniej 30% względem wartości wyjściowych – czas (wyrażony w godzinach) od przyjęcia pierwszej dawki leku do wystąpienia 30% redukcji natężenia bólu względem wartości wyjściowych.	Mediana (95% CI)	-	Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu o 50% - czas (wyrażony w godzinach) od przyjęcia pierwszej dawki leku do wystąpienia 50% redukcji natężenia bólu względem wartości wyjściowych.	Mediana
Czas do wystąpienia 50% odpowiedzi	Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu LBP o co najmniej 50% względem wartości wyjściowych – czas (wyrażony w godzinach) od przyjęcia pierwszej dawki leku do wystąpienia 50% redukcji natężenia bólu względem wartości wyjściowych	Mediana (95% CI)	-	Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu o 50% - czas (wyrażony w godzinach) od przyjęcia pierwszej dawki leku do wystąpienia 30% redukcji natężenia bólu względem wartości wyjściowych.	Mediana

t - sposób przedstawienia wyników w analizie klinicznej ; *W badaniu Vorsanger 2013b pacjenci byli monitorowani do 8 wieczorem 10 dnia (216h);

*Różnica względem grupy kontrolnej obliczona przez autorów badania Biondi 2013 metodą najmniejszych kwadratów (LSM – *least squares mean*); #Dane przedstawione w badaniu uniemożliwiają przeprowadzenie obliczeń dla poszukiwanego porównania (TAPIR vs OXYIR); LSMD (ang. *least squares mean difference*)

*Różnica względem grupy kontrolnej obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (LSM – *least squares mean*)

15.7.7. Richards 2013 – MOR IR vs OXY IR (schemat stałych dawek)

Tabela 54. Charakterystyka badania Richards 2013

Badanie	Richards 2013
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Badanie kliniczne III fazy, randomizowane (podtyp II A)
Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji do 3 grup interwencyjnych: MORP _{IR_12} (pts.) vs OXY _{IR_8} (pts.) vs MoxDuo _{_12/8} (pts.) w stosunku 1:1:1. Randomizacja przeprowadzona metodą centralną przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS (ang. <i>interactive voice response system</i>) oraz ze stratyfikacją względem ośrodka.
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Hipoteza badawcza	Badanie przeprowadzono w metodyce <i>superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <p>I rzędowe: Ocena natężenia bólu- SPID-48 (suma różnic w nasileniu bólu w czasie 48 godz.)</p> <p>II rzędowe: Różnice w intensywności bólu PID (<i>pain intensity difference</i>) w punktach czasowych: 15, 30, 45, 60 minut i 2,3,4,6 i 48 godz. Od pierwszej dawki leku; Natężenie bólu- SPID-6, SPID-24 po 6 i 24 godz. Od podania pierwszej dawki leku; Natężenie bólu w skali NRS oceniane przed pierwszą dawką i po pierwszej dawce leku 15,30,45,60 min i 2,3,4,6 i 48 godz.; Ocena leczenia przez pacjenta po 24 i 48 godz. Z wykorzystaniem <i>Subject Global Assessment</i> i/lub uzyskanie co najmniej 30% poprawy w skali NRS; Zastosowanie leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowych); Dawka stosowanych leków ratunkowych; Czasy do wystąpienia określonego zdarzenia (time-to-event): czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego;</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Zdarzenia niepożądane (AEs); ciężkie, umiarkowane i łagodne zdarzenia niepożądane; Zdarzenia niepożądane powstałe na skutek leczenia (TEAEs) Zgony; Nasylenie tlenem, parametry życiowe (puls, ciśnienie krwi, częstość oddechów), laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.</p>
Analiza ITT	<u>Zachowana:</u> w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
Informacja o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo, wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Utrata pacjentów z badania	31 pacjentów (5,9%) przerwało badanie, z czego 19 pacjentów (3,6%) zrezygnowało z powodu zdarzeń niepożądanych. Powody rezygnacji we wszystkich badanych grupach były porównywalne.
Źródła finansowania	QRxPharma Inc.
Publikacje do badania	Richards 2013 [52]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Zdrowi mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat, którzy przeszli pierwszą jednostronną bunionektomię; • Pacjenci ze stanem fizycznym wynoszącym 1-3 w skali ASA (ang. <i>American Society of Anesthesiologists</i>); • Kobiety stosujące skuteczne metody antykoncepcji lub będące chirurgicznie sterylne lub po menopauzie; • Kobiety aktywne seksualnie o potencjale rozrodczym z negatywnym wynikiem testu ciążyowego w momencie skryningu; • Pacjenci z pooperacyjnym, ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (≥ 4 w 11 stopniowej skali NRS i wynik ≥ 2 w 4 stopniowej skali Likerta) oraz wynik pomiaru pulsoksymetrycznego z co najmniej 95% nasyceniem tlenem i częstością oddechów - co najmniej 12 oddechów / min); 	

Tapentadol IR (Palexio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży, karmiące piersią; • Ostry lub przewlekły stan medyczny mogący kolidować z przebiegiem badania; • Stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych w dawkach, które przeszkadzałyby w ocenie badanych leków; • Historia nadwrażliwości lub słaba tolerancja ibuprofenu; • Krótkotrwałe spożywanie opioidów, w tym tramadolu nieprzerwanie przez 10 dni w poprzedzającym badanie roku; • Spożywanie leków, których dawka nie była stabilna przez co najmniej 2 miesiące przed operacją; • Historia bezdechu sennego lub przyjmowania jakiegokolwiek leczenia bezdechu sennego w momencie rejestracji do badania; • Spożywanie systemowych lub wewnątrzstawowych kortykosteroidów w ciągu 14 dni przed operacją; • Spożywanie alkoholu lub leków mogących wpłynąć na wyniki badania; • Wskaźnik masy ciała < 35kg/m² 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Badanie	Richards 2013	
Cecha populacji/parametr	MOR _{IR_12}	OXY _{IR_8}
Liczebność (n)	176	175
Wiek, średnia (SD)	42,6 (14,0)	44,6 (13,1)
Płeć	Kobieta, n(%)	151 (85,8)
	Mężczyzna, n (%)	25 (14,2)
BMI kg/m ² , średnia (SD)	25,4 (4,3)	26,4 (4,4)
Rasa	Biała	102 (58,0)
	Czarna	33 (18,8)
	Hiszpańskie pochodzenie	45 (25,6)
	Inne	32 (18,1)
	Azjatyckie lub indyjskie	9 (5,1)
Pacjenci z wynikiem natężenia bólu wyjściowo NPRS ≥ 7, n (%)	66 (37,5)	81 (46,3)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Morfina 12 mg co 6 godzin	Oksykodon 8 mg co 6 godzin
Sposób podawania leku	Doustnie w postaci tabletek	
Okres leczenia	48 godz.	
Okres obserwacji	48 godz.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
SPID	Suma różnic nasilenia bólu (ang. <i>sum of the pain intensity difference, SPID</i>) oceniona w czasie 6,24 oraz 48 godz. (SPID-6, SPID-24, SPID-48) od baseline.	Średnia (SD)
PID	Różnica w intensywności bólu względem baseline. Zdefiniowano jako różnicę między nasileniem bólu w okresie wyjściowym oraz w danym punkcie czasowym	Średnia

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

	15, 30,45,60 min i 2,3,4,5, 48 godz.	
Ocena natężenia bólu w skali NRS względem baseline	Natężenie bólu określone z użyciem 11-punktowej numerycznej skali NRS (0-brak bólu; 10-ból najsilniejszy do wyobrażenia). Średnia obliczana metodą najmniejszych kwadratów	LS-średnia (SD)
PRID	Różnica w uldze w bólu (<i>pain relief difference</i>). Oceniona na podstawie 5-punktowej skali zmniejszenia bólu w tych samych punktach czasowych co natężenie bólu po 24 i 48 godz.	LS-średnia
Czas do zastosowania pierwszej terapii ratunkowej	Mediana czasu zastosowania pierwszej dawki leków ratunkowych w postaci ibuprofenu.	Godz.:min.
Odpowiedź na leczenie	Liczby i odsetki pacjentów, którzy określili leczenie jako dobre lub doskonałe z wykorzystaniem skali <i>Subject Global Assessment</i> lub/i uzyskali poprawę o co najmniej 30% w skali NRS względem baseline w czasie 48 godz.	n (%), OR (95% CI)
Zgony	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon	n (%), OR (95% CI)
Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności leczenia)	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności leczenia	n (%), OR (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs	n (%), OR (95% CI)
Poważne TEAEs	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane powstałe na skutek leczenia (TEAEs)	n (%), OR (95% CI)
TEAEs ogółem	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły TEAEs	n (%), OR (95% CI)
TEAEs umiarkowane do poważnych	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły umiarkowane do poważnych TEAEs: nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy senność, bóle głowy, świąd	n (%), OR (95% CI)
Zastosowanie leków ratunkowych	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przyjęli leki ratunkowe w postaci ibuprofenu	n (%), OR (95% CI)
Całkowita dawka ibuprofenu stosowanego jako leku ratunkowego	Nie zdefiniowano	Średnia
Parametry laboratoryjne i życiowe	Parametry życiowe, testy fizyczne, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG	Opisowo
Czas desaturacji tlenem < 90%	Średnia częstość oddechów.	Średnia (SD)

15.7.8. Hartrick 2009 i Etropolski 2011

Etropolski 2011		Hartrick 2009
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)	Wysoka wiarygodność (niskie ryzyko błędu systematycznego)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe
Typ badania	Badanie kliniczne III fazy, randomizowane (podtyp II A)	Badanie kliniczne III fazy, randomizowane (podtyp II A)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup interwencyjnych: placebo vs TAPIR 50 mg vs OXYIR 10 mg. Należy zauważyć, że po 14 dniach leczenia TAPIR (50 mg, 75 mg) i OXYIR, pacjenci byli leczeni 28 dni TAPER vs OXYCR, będące przedmiotem niniejszej analizy. Zastosowano randomizację komputerową ze stratyfikacją pod względem ośrodka. W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS (ang. Interactive Voice Response System), zapewniający utajenie randomizacji.	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup terapeutycznych: TAP _{IR_50} (50 mg), TAP _{IR_75} (75 mg), OXY _{IR_10} (10 mg) lub PLC podawanych co 4-6 h, metodą losowo permutowanych bloków ze stratyfikacją względem ośrodka.
Metodyka	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)
Zaślepienie	Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiającej wykazanie wyższości TAPIR nad: placebo w ocenie skuteczności (tj. 5-dniowa ocena SPID) oraz nad OXYIR (10 mg) w zakresie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do badania Hartrick 20099 zastosowano również hipotezę typu non-inferiority (interwencja TAPIR nie mniej skuteczna niż OXYIR) dla punktu końcowego w zakresie skuteczności (5-dniowy SPID). Maksymalną różnicę, przy której TAPIR jest terapią nie mniej skuteczną od OXYIR (ang. non-inferiority margin) przyjęto na poziomie 5,8%. Ze względu na fakt, że badanie zaprojektowano zasadniczo jako badanie oceniające inicjację leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu, nie sformulowano formalnej hipotezy badawczej dla porównania TAPER vs OXYER. 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 (TAPER vs OXYCR). Jest to	Dla porównania tapentadolu IR z oksykodonem IR hipoteza kliniczna zakładała przeprowadzenie badania w metodyce non-inferiority umożliwiającej wykazanie testem jednostronnym ($p = 0,025$) z mocą statystyczną wynoszącą 90% czy testowana interwencja (TAPIR) jest nie mniej skuteczna od komparatora (OXYIR) w ocenie punktu końcowego (sumy różnic w nasileniu bólu w czasie 120 h leczenia, tj. 5 dni, SPID-120). Maksymalną różnicę, przy której TAPIR jest terapią nie mniej skuteczną od OXYIR (ang. non-inferiority margin) przyjęto na poziomie 10%. O spełnieniu hipotezy non-inferiority możemy mówić, gdy dolna granica 2-stronnego 95% przedziału ufności dla każdej z grup tapentadolu IR w zakresie SPID-120 nie przekracza wartości marglin, czyli >10% całego zakresu możliwych wartości SPID-120. Dla obu dawek TAPIR wykazano nie gorszą skuteczność w porównaniu do oksykodonu IR w dawce 10 mg (dolna granica 2-stronnego

⁹ 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.

Etropolski 2011	Hortrick 2009
<p>postępowanie standardowe oraz nieodbiegające od metodyki badań klinicznych.</p>	<p>95% CI wynosiła -57 i -60 odpowiednio dla TAP IR i OXY IR i nie przekroczyła wartości marglin (-120). Oszacowano, iż wiążącąc po ok. 156 pts. Do każdej z grup będzie można wykazać z 90% mocą statystyczną znaczące różnice pomiędzy co najmniej jedną grupą stosującą TAPIR i PL na poziomie 0,05 przy wielkości efektu 0,4 w ocenie SPID-120. Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie.</p>
<p><u>Pierwszorządowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Różnica w ilości SBM (<i>spontaneous bowel movements</i>) /tydzień pomiędzy grupami otrzymującymi tapentadol IR a oxykodon IR, szacowana na podstawie danych otrzymanych w 14-dni leczenia formami natychmiastdziałającymi. SPID-120 (suma różnic nasilenia bólu ocenione jako średnia wartość ważona w czasie 120 h względem wartości wyjściowych) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ilość SBM obliczona tygodniowo dla każdego z 2 tygodni Całkowita ilość BM (<i>bowel movements</i>), <i>SBM(spontaneous bowel movements, CSBMs (complete spontaneous bowel movements);</i> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) i przerwanie badania ogółem oraz wskutek braku skuteczności leczenia ; Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe na skutek leczenia ; Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) ogółem TEAEs występujące u ≥5% lub u ≥10% pacjentów z co najmniej jednej analizowanych grupy: nudności i/wymioty, nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, senność, bóle głowy, świąd, uczucie gorąca, podwyższony poziom ALT, zmniejszona saturacja krwi tlenem, nadmierne pocenie się, gorączka, zmęczenie, biegunka. Częstość wypróżnień na podstawie dzienniczków funkcjonowania jelit (ang. <i>bowel function diary</i>) Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG. 	<p><u>Pienwszorządowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS: suma różnic nasilenia bólu (<i>sum of the pain intensity difference</i>) po 5 dniach (120h) leczenia – SPID-120). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie – odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu w 5 dniu leczenia; Ocena natężenia bólu: <ul style="list-style-type: none"> w skali numerycznej NRS: SPID-48, SPID-240; całkowita redukcja bólu w skali PRS: (TOTPAR-48, TOTPAR-120, TOTPAR-240); sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu i sumy różnic w nasileniu bólu (SPRID-48, SPRID-120, SPRID-240); Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC w 10 dniu leczenia; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, z okresu <i>follow-up</i>, z powodu wycofania zgody na badanie oraz inne); 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"> Ciężkie TEAEs ogółem; TEAEs ogółem; Nudności i/lub wymioty; TEAEs występujące u ≥5% pacjentów
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	

Etropolski 2011		Hartrick 2009
	<p>Nie zachowano.</p> <p>Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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; SAF (ang. <i>safety set</i>) - wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku w fazie <i>double-blind</i>. <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa TAP_{IR_50} <ul style="list-style-type: none"> decyzja pacjenta: 1 pacjent; zdarzenia niepożądane: 8 pacjentów; brak skuteczności leczenia: 4 pacjentów; inne: 3 pacjentów; Grupa TAP_{IR_75} <ul style="list-style-type: none"> decyzja pacjenta: 4 pacjentów; utrata z okresu <i>follow up</i>: 1 pacjent; zdarzenia niepożądane: 19 pacjentów; brak skuteczności leczenia: 1 pacjent; inne: 3 pacjentów; Grupa OXY_{IR_10}: <ul style="list-style-type: none"> decyzja pacjenta: 6 pacjentów; zdarzenia niepożądane: 35 pacjentów; inne: 2 pacjentów; 	<p>Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.</p> <p>Nie zachowano.</p> <p>Analizy przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> mITT (ang. <i>modified intention-to-treat</i>), obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których natężenie LBP ≥5 punktów w 11-punktowej NRS w okresie wyjściowym – w analizie skuteczności; SAF (ang. <i>safety analyses</i>) – wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku – w analizie bezpieczeństwa. <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa TAP_{IR_50} <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: 21 pacjentów brak skuteczności leczenia: 2 pacjentów; wycofanie zgody na badanie: 1 pacjentów; inne: 4 pacjentów; Grupa TAP_{IR_75} <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: 31 pacjentów; utrata z okresu <i>follow-up</i>: 1 pacjentów; brak skuteczności leczenia: 2 pacjentów; wycofanie zgody na badanie: 3 pacjentów; inne: 6 pacjentów; Grupa OXY_{IR_10}: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: 52 pacjentów; utrata z okresu <i>follow-up</i>: 1 pacjentów; brak skuteczności leczenia: 2 pacjentów; wycofanie zgody na badanie: 2 pacjentów; inne: 3 pacjentów;
Utrata pacjentów z badania		
Źródła finansowania	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. / Grünenthal GmbH
Publikacje do badania/inne źródła	Etropolski 2011 [55]	Hartrick 2009 [53]
Identyfikatory badania	NCT00784277 [56]	NCT00361582 [54]
Kryteria włączenia		

Etropolski 2011		Hortrick 2009	
<ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku 18-80 lat, którzy udzieliłi pisemnej zgody na udział w badaniu; 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 ≥ 5 pkt.); Minimalna ocena intensywności bólu pojedynczego pomiaru ≥ 3 w ciągu ostatnich 3 dni fazy <i>wash-out</i>; Konieczność codziennego zastosowania opioidowych leków przeciwbólowych (II lub III stopień drabiny analgetycznej wg WHO); 	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku 18-80 lat, którzy udzieliłi pisemnej zgody na udział w badaniu; Kandydaci do pierwotnej operacji wymiany stawu biodrowego lub schyłkowej choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego lub kolanowego (ESJD) wymagający dziennego leczenia analgetykami zgodnie z II lub wyższym stopniem drabiny WHO; Średnie nasilenie bólu (NRS ≥ 5 pkt.) w 3-dniowym pomiarze bólu ukończonym przed losowym przypisaniem do grup terapeutycznych; 		
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z wywiadem zespołu drgawkowego lub epilepsji; Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym, urazowym uszkodzeniem mózgu; udarem; przemijającym atakiem niedokrwinnym lub nowotworem mózgu w ciągu ostatniego roku; Poważne, urazowe uszkodzenie mózgu w ciągu ostatnich 15 lat; Pacjenci z wywiadem nowotworu w okresie ostatnich 2 lat; Choroby autoimmunizacyjne analizowanych w badaniu stawów; Artropatie związane z odkładaniem kryształów (w każdym stawie); Rozległy uraz, zakażenie lub jałowa martwica w stawie docelowym w ciągu ostatnich 6 miesięcy; Śródstawowe iniekcje kortykosteroidami lub iniekcje hialuronianem w stawie docelowym w czasie ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem; Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby; Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nadwrażliwością na tapentadol, oksykodon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Kobiety w ciąży lub matki karmiące piersią; Kobiety o potencjalne rozrodczym (w wieku rozrodczym) niestosujące skutecznych metod antykoncepcji; 	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C, infekcja HIV, nowotwór (w ciągu ostatnich 2 lat), lub nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; Podjężenie lub jawne zaburzenia napaadowe, towarzyszące objawy autoimmunologicznych chorób zapalnych z udziałem chorego stawu, ostro artropatia krystaliczna (w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem), umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek, lub zaburzenia czynności wątroby; Systemowa terapia steroidowa w ciągu 4 tygodni przed skryningiem; Stosowanie opioidów IR dłużej niż przez 4 dni w tygodniu w ciągu 28 dni przed skryningiem; Leczenie opioidami o przedłużonym uwalnianiu w ciągu 28 dni okresu skryningowego; Stosowanie analizowanej interwencji/technologii w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania; Nadwrażliwość na tapentadol, oksykodon, hydromorfinę, morfinę, fentanyl lub substancje pomocnicze; Udział we wcześniejszych badaniach z tapentadolem; Ciąża lub karmienie piersią; 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Etropolski 2011		Hortrick 2009	
TAP _{IR_50}	TAP _{IR_75}	TAP _{IR_50}	TAP _{IR_75}
151	154	153 [^]	166 [^]
Cecha populacji/parametr		OXY _{IR_10}	OXY _{IR_10}
Liczebność (n)		143	171 [^]

		Etropolski 2011		Hortrick 2009	
Wiek (lata)	Średnia (SD)	58 (9,5)	58 (7,7)	59 (7,9)	bd
	Mediana [zakres]	bd	bd	bd	60,0 [31 – 79]
Płeć	Kobieta, n(%)	93 (62)	75 (49)	81 (57)	78 (47)
	Mężczyzna, n (%)	58 (32)	79 (51)	62 (43)	88 (53)
BMI kg/m ² , średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	33,0 (8,02)
Wyjściowy wskaźnik intensywności bólu w skali NRS**	Umiarkowany	29 (19)	28 (18)	29 (20)	43 (28)
	Ostry	121 (80)	126 (82)	114 (80)	110 (72)
Rasa	Biała	118 (78)	125 (81)	115 (80)	138 (90)
	Czarna	28 (19)	24 (16)	24 (17)	5 (3)
	Hiszpańskie pochodzenie	4 (3)	5 (3)	3 (2)	5 (3)
	Inne	0	0	1 (1)	5 (3)
<p>bd – brak danych; † Po ustąpieniu znieczulenia; w badaniu zastosowali znieczulenie przewodowe tj. blokada nerwu kulszowego w odcinku podkolanowym; ** Ból o nasileniu umiarkowanym został zdefiniowany jako uzyskanie liczby punktów w skali NRS (11-punktowa skala numeryczna) od ≥4 pkt do <6 pkt., natomiast ból o dużym nasileniu jako uzyskanie NRS ≥ 6 punktów ^Dane dla populacji mITT (pacjenci, którzy przyjęli np. jedną dawkę leku oraz, u których natężenie LBP ≥5 punktów w 11.-punktowej NRS w okresie wyjściowym); w badaniu Hortrick 2009 autorzy nazywają tę populację efficacy population;</p>					
		Etropolski 2011		Hortrick 2009	
Dawkowanie	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR50}) podawany co 4-6 godz. w dawce 50 mg (minimalnie 3 razy w ciągu dnia - <i>walking hours</i>).			Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR50}) podawany co 4-6h# w dawce 50 mg (maksymalnie 6 dawek na dzień)	
	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR75}) podawany co 4-6 godz w dawce 75 mg (minimalnie 3 razy w ciągu dnia - <i>walking hours</i>).			Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP _{IR75}) podawany co 4-6h# w dawce 75 mg* (maksymalnie 6 dawek na dzień)	
	Oxycodon o natychmiastowym uwalnianiu (OX _{IR10}) podawany co 4-6 godz w dawce 10 mg (minimalnie 3 razy ciągu dnia - <i>walking hours</i>).			Oxycodon o natychmiastowym uwalnianiu (OX _{IR10}) podawany co 4-6 godz w dawce 10 mg (minimalnie 3 razy ciągu dnia - <i>walking hours</i>).	

Etropolski 2011		Hortrick 2009	
Sposób podawania leku		doustnie w postaci tabletek	
Okres leczenia		14 dni	10 dni
Okres obserwacji		5 dni	15 dni
<p># Dawki podawane co 4-6h w 278ciągu dnia (walking hours). * W pierwszym dniu zastosowano u pacjentów w każdej z grup najniższe możliwe dawki terapeutyczne (50 mg w grupach TAPIR 50/TAPIR 75 oraz 5 mg w grupie OXYIR 10).</p>			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
<p>Suma różnic nasilenia bólu (SPID) ocenione w badaniu jako średnia wartość ważona SPID w czasie, względem wartości wyjściowych. Ocenione w badaniu na podstawie 11-punktowej numerycznej skali NRS (0-brak bólu; 10-ból najsilniejszy do wyobrażenia). SPID – sumaryczny wynik średnich ważonych wartości PID, gdzie PID zdefiniowano jako różnicę między nasileniem bólu w danym punkcie czasowym.</p>			
SPID	SPID w czasie 120h (5 dni)	Średnia (SD) MD (95% CI) Istotność statystyczna (p)	W badaniu przedstawiono jedynie różnicę dla porównania TAP IR vs PL wyrażoną za pomocą LSMD (95% CI)#
<p>Całkowita redukcja bólu (TOTPAR) definiowana była jako sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu i oceniana za pomocą 5-punktowej skali PRS, gdzie wartość 0 – brak (none); 1 – mało (a little); 2 – niewielkie (some); 3 – znaczne (a lot); 4 – całkowite (complete). Definiowane analogicznie jak SPID</p>			
TOTPAR	-	-	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)
<p>Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPIRD), czyli SPID = TOTPAR+SPID. Definiowane analogicznie jak SPID.</p>			
SPIRD	-	-	MD* (95% CI), istotność statystyczna (p)
<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej a) 30% lub b) 50% względem wartości wyjściowych.</p>			
Odpowiedź na leczenie	-	-	OR (95% CI); p

Etropolski 2011		Hartrick 2009	
<p>Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta według kwestionariusza PGIC (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. <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>).</p> <p>Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dużą lub znaczną poprawę.</p>			
PGIC	-	-	Wyniki przedstawiono po 10 dniach leczenia względem wartości wyjściowych. N (%), OR (95% CI)
Zastosowanie leków ratunkowych	-	-	Brak danych
<p>Wyniki przedstawiono w postaci mediany (uniemożliwiającej tym samym przeprowadzenie analitykom dalszych obliczeń statystycznych). Czasy do wystąpienia danego zdarzenia przedstawiono w godz.:min.</p>			
Czas do przyjęcia pierwszego leku ratunkowego	-	-	Brak danych
Czas do wystąpienia odczuwalnej redukcji nasilenia bólu	-	-	Brak danych
Czas do wystąpienia znaczącej redukcji nasilenia bólu	-	-	Brak danych

15.8. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

15.8.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 55 Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań włączonych do analizy głównej po stronie tapentadolu: *Gammaitoni 2003, Sunshine 1996, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Stegmann 2008, Biondi 2013, Vorsanger 2013a i Vorsanger 2013b, Kleinert 2008* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badania	Gammaitoni 2003	Sunshine 1996	Kleinert 2008	Daniels 2009a	Daniels 2009b	Stegmann 2008	Biondi 2013	Vorsanger 2013a	Vorsanger 2013b
Domena	Ryzyko błędu								
Selection bias	Nieznane (?)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Badania	Gammoitoni 2003	Sunshine 1996	Kleinert 2008	Daniels 2009a	Daniels2009b	Stegmann 2008	Biondi 2013	Vorsanger 2013c	Vorsanger 2013b
Domena	Ryzyko błędu								
Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (allocation concealment)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)
Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)
Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)

Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań włączonych do analizy głównej po stronie morfiny: Richards 2013 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	Badanie	Richards 2013
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie(+)

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań włączonych do analiz dodatkowych: Hale 2009, Lee 2014, Chen 2014, Yadav 2016, Sethi 2014, Hartrick 2009, Etropolski 2011

Domena	Badania	Hale 2009	Lee 2014	Chen 2014	Yadav 2016	Sethi 2014	Hartrick 2009	Etropolski 2011
	Źródło błędu	Ryzyko błędu						
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)	Niskie(+)	Niskie(+)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Niskie(+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie(+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie(+)	Niskie (+)	Niskie (+)

15.8.2. Ocena badań w skali NOS

Tabela 58. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i>	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania <ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? <ul style="list-style-type: none"> a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? <ul style="list-style-type: none"> a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) * c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? <ul style="list-style-type: none"> a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? <ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów

	<p>utraconych z badania *</p> <p>c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</p> <p>d) nie podano</p>
--	---

Tabela S9. Ocena wiarygodności badań *Cepeda 2013 i Cepeda 2014* w skali NOS

Pytanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych			Wynik [gwiazdek]
	1	2	3	4		1	2	3	
Badanie									
<i>Cepeda 2013</i>			*	*	*	*	*	*	6\9
<i>Cepeda 2014</i>			*	*	*	*	*	*	6\9

15.8.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR

Tabela 60. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [16, 17]

Pytanie	Tak (1 pkt)	Nie (0 pkt)	Niejasne (?)	Nie dotyczy (nd)
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego określano status publikacji ¹⁰ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?				
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?				
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?				
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?				
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?				
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?				
Suma [„+” = 1 pkt]				

* w przypadku odpowiedzi TAK – 1, w pozostałych przypadkach 0; zgodnie z wytycznymi HTA, na podstawie danych literaturowych, przyjęto następujące kryteria oceny: < 5 - przegląd o niskiej jakości, ≥ 5 - przegląd o umiarkowanej jakości, ≥ 9 - przegląd o wysokiej jakości

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 61. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR

Przebieg systematyczny	Xiao 2017	Rzewuska 2015	Atkinson 2013	Matthews 2011	Merker 2012	Hartrick 2011	Frampton 2010
1. Czy cel przeglądu systematycznego oraz kryteria włączenia i wykluczenia badań zostały zdefiniowane „o priori”?	1	1	1	1	1	1	1
2. Czy selekcja badań do przeglądu i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwóch niezależnych analityków z ustaleniem jednej wersji konsensusowej?	1	1	?	?	1	?	?
3. Czy przeprowadzono wyczerpujące przeszukiwanie literatury, wykorzystując co najmniej dwie elektroniczne bazy danych, z podaniem zakresu lat wyszukiwania oraz słów kluczowych?	1	?	1	1	0	1	1
4. Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego określano status publikacji ¹¹ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	1	1	0	0	?	?	?
5. Czy przedstawiono listę badań włączonych oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego wraz z referencjami?	0	0	0	0	0	0	0
6. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu (critical appraisal)?	1	1	0	1	1	1	1
7. Czy przeprowadzono i przedstawiono wyniki oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	1	1	0	0	1	0	0
8. Czy podczas interpretacji wyników przeglądu systematycznego uwzględniono wiarygodność włączonych badań?	1	1	0	0	1	0	0
9. Czy przeprowadzono test statystyczny dla oceny homogeniczności badań przed wykonaniem agregacji danych? (lub czy uzasadniono brak przeprowadzenia agregacji danych z powodu heterogeniczności badań?)	1	1	0	0	1	0	0
10. Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędów systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem wyników badań (ang. <i>publication bias</i>)? (przy czym ryzyko musi być ocenione testem statystycznym lub przedstawione w formie graficznej*)	?	?	0	0	0	0	0
11. Czy uwzględniono informację na temat potencjalnego konfliktu interesów autorów? (ewentualne źródła finansowania badań powinny zostać podane zarówno dla pojedynczych badań klinicznych jak i dla przeglądu systematycznego)	1	1	1	1	1	1	0
Suma	9/11	8/11	3/11	4/11	7/11	4/11	3/11

*jeśli w przeglądzie zaznaczono, że ryzyko błędów nie mogło zostać oszacowane z uwagi na małą liczbę włączonych badań (<10) należy przyznać punkt

¹¹ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (grey literature))

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie za zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

15.9. Analiza wrażliwości – porównanie pośrednie TAP_{IR_75} vs MOR_{IR_12} oraz TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_12} w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych

15.9.1. Skuteczność kliniczna

Tabela 14. Skuteczność kliniczna – analiza pośrednia; TAP_{IR_75} vs MOR_{IR_12}

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)
Ocena natężenia bólu - SPID	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}		278	58,1 (45,89)*		
		OXY _{IR_10}	24 h	278	53,8 (46,69)*	4,30 (-3,40; 12,00)	
	Richards 2013	MOR _{IR_12}		176	22,1		
		OXY _{IR_8}		175	29,2		
Odpowiedź na leczenie (≥30%)	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}		278	143,7 (96,52)*		
		OXY _{IR_10}	48 h	278	140,3 (99,52)*	3,40 (-12,90; 19,70)	
	Richards 2013	MOR _{IR_12}		176	83,8		
		OXY _{IR_8}		175	91,6		
Punkt końcowy Populacja	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji [mediana]	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI); wartość p
Odpowiedź na leczenie (≥30%)	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}		278	212# (76,3)		
		OXY _{IR_10}	48 h	278	209# (75,2)	1,06 (0,72; 1,56)	OR = 0,96 (0,54; 1,70) (fixed model)
	Richards 2013	MOR _{IR_12}		176	96# (54,5)		
		OXY _{IR_8}	24 h	175	91# (52,0)	1,11 (0,73; 1,69)	p=0,881

* dane z rejestru ClinicalTrials.gov
obliczone na podstawie dostępnych danych

Tabela 15. Skuteczność kliniczna – analiza pośrednia; TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_12}

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji [mediana]	N	n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI); wartość p
Zastosowanie leków ratunkowych drugiej linii (ibuprofen)	Stegmann 2008	TAP _{IR_100}	1-3 dnia	68	20 (29,4)	0,55 (0,27; 1,11)	OR=0,46 (0,16; 1,33) (fixed model); p=0,153
		OXY _{IR_10}		67	29 (43,3)		
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h.	176	163# (92,6)	1,18 (0,54;2,55)	
		OXY _{IR_8}		175	160# (91,4)		
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji [mediana]	N	Mediana czasu (h:min)	HR (95% CI)	Wynik metaanalizy HR (95% CI)
Czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego	Stegmann 2008	TAP _{IR_100}	72h	68	8:31	-	-
		OXY _{IR_10}		67	4:41		

*dane z rejestru *ClinicalTrials.gov*
#obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych z badania *Richards 2013*, gdzie mediana czasu do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego była w zakresie od 2,01 do 2,22 godzin w grupach, można stwierdzić, że czas ten był o wiele krótszy w porównaniu do tego czasu w grupie leczonych tapentadolem w badaniu *Stegmann 2008* (TAP_{IR_100} 8h i 31 min), co wskazuje na lepszą skuteczność ocenianej interwencji.

15.9.2. Bezpieczeństwo

Tabela 17. Bezpieczeństwo – analiza pośrednia TAP_{IR_75} vs MOR_{IR_12}

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p*	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); p
Przerwanie badania ogółem	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	72 h	278	23 (8,3*)	0,88 (0,49; 1,58)	-	0,663	OR = 0,99 (0,33; 2,96) p-value = 0,981 (fixed model)
		OXY _{IR_10}		279	26 (9,3*)				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	9 (5,1)	0,89 (0,35; 2,25)	-	0,804	
		OXY _{IR_8}		175	10 (5,7)				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p*	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); p
Przerwanie badania z powodu braku skuteczności leczenia	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	72 h	278	5 (1,8)*	0,55 (0,18; 1,66)	-	0,289	OR = 0,55 (0,03; 11,01) p-value = 0,698 (fixed model)
		OXY _{IR_10}		279	9 (3,2)*				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	1 (0,6)	0,99 (0,06; 15,96) [^]	-	0,997	(fixed model)
		OXY _{IR_8}		175	1 (0,6)				
Przerwanie badania z powodu AEs	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	72 h	278	8 (2,9)*	1,62 (0,53; 5,02)	-	0,400	OR = 2,91 (0,54; 15,65) p-value = 0,214 (fixed model)
		OXY _{IR_10}		279	5 (1,8)*				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	4 (2,3)	0,56 (0,16; 1,94)	-	0,359	(fixed model)
		OXY _{IR_8}		175	7 (4,0)				
TEAEs	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	72 h	278	209* (75,0)	0,61 (0,40; 0,93)	NNT = 13 (7;80)	0,021	OR = 0,83 (0,45; 1,52) p-value = 0,541 (fixed model)
		OXY _{IR_10}		279	232* (83,0)				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	111 (63,1)	0,74 (0,47; 1,16)	-	0,188	(fixed model)
		OXY _{IR_8}		175	122 (69,7)				
Nudności	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	72 h	278	127 (46)	0,63 (0,45; 0,87)	NNT = 9 (6; 30)	0,006	OR = 0,44 (0,23; 0,87) p-value = 0,018 (fixed model)
		OXY _{IR_10}		279	160 (57)				
	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	31 (17,6)	1,41 (0,79; 2,54)	-	0,247	(fixed model)
		OXY _{IR_8}		175	23 (13,1)				
TEAEs	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	72 h	278	77 (28)	1,10 (0,76; 1,61)	-	0,614	OR = 0,59 (0,26; 1,32)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p*	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); p
		OXY _{IR_10}		279	72 (26)	1,60			p-value = 0,197
Richards 2013		MOR _{IR_12}	48 h	176	23 (13,1)	1,87 (0,92; 3,83)	-	0,085	(fixed model)
		OXY _{IR_8}		175	13 (7,4)				
		TAP _{IR_75}	72 h	278	15 (5)	0,46 (0,24; 0,87)	NNT = 18 (10; 86)	0,016	
Zaparcia		OXY _{IR_10}		279	31 (11)				
		MOR _{IR_12}	48 h	176	0				
		OXY _{IR_8}		175	0				
Zawroty głowy		TAP _{IR_75}	72 h	278	69 (25)	1,09 (0,74; 1,60)	-	0,674	OR = 1,55 (0,45; 5,30)
		OXY _{IR_10}		279	65 (23)				p-value = 0,486
		MOR _{IR_12}	48 h	176	5 (2,8)	0,70 (0,22; 2,26)	-	0,552	(fixed model)
Ból głowy		OXY _{IR_8}		175	7 (4,0)				
		TAP _{IR_75}	72 h	278	52 (19)	0,65 (0,43; 0,97)	NTT = 14 (7; 192)	0,036	OR = 0,18 (0,06; 0,54)
		OXY _{IR_10}		279	73 (26)				p-value = 0,002
Senność		MOR _{IR_12}	48 h	176	17 (9,7)	3,64 (1,31; 10,08)	NNH = 15 (9; 56)	0,013	NNT = 8 (5; 18)
		OXY _{IR_8}		175	5 (2,9)				(fixed model)
		TAP _{IR_75}	72 h	278	37 (13)	1,14 (0,69; 1,89)	-	0,598	OR = 1,15 (0,15; 8,80)
		OXY _{IR_10}		279	33 (12)				p-value = 0,892

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być wiaściwie oponowany jedynie za zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p*	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); p (fixed model)
Świąd	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	2 (1,1)	0,99 (0,14; 7,14)	-	0,995	
		OXY _{IR_8}		175	2 (1,1)				
Świąd	Daniels 2009a	TAP _{IR_75}	72 h	278	23 (8)	0,81 (0,45; 1,44)	-	0,471	OR = 2,47 (0,24; 25,76)
		OXY _{IR_10}		279	28 (10)				p-value = 0,450 (fixed model)
Świąd	Richards 2013	MOR _{IR_12}	48 h	176	1 (0,6)	0,33 (0,03; 3,18)	-	0,336	
		OXY _{IR_8}		175	3 (1,7)				(fixed model)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Obliczono metodą Peto

Tabela 18. Bezpieczeństwo – analiza pośrednia TAP_{IR_100} vs MOR_{IR_12}

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p*	Wynik porównania pośredniego
Przerwanie badania ogółem	Stegmann 2008	TAP _{IR100}	72 h	68	5 (7,4*)	1,25 (0,32; 4,87)	-	0,748	OR = 1,41 (0,27; 7,29)
		OXY _{IR10}		67	4 (6,0*)				p-value = 0,685 (fixed model)
Przerwanie badania z powodu AEs	Richards 2013	MOR _{IR12}	48 h.	176	9 (5,1)	0,89 (0,35; 2,25)	-	0,804	
		OXY _{IR8}		175	10 (5,7)				OR = 1,16 (0,13; 10,53)
Przerwanie badania z powodu AEs	Stegmann 2008	TAP _{IR100}	72 h	68	2 (2,94)*	0,65 (0,11; 4,00)	-	0,639	p-value = 0,896 (fixed model)
		OXY _{IR10}		67	3 (4,5)*				
TEAES	Stegmann 2008	MOR _{IR12}	48 h	176	4 (2,3)	0,56 (0,16; 1,94)	-	0,359	
		OXY _{IR8}		175	7 (4,0)				OR = 0,55 (0,22; 1,40)
TEAES	Richards 2013	TAP _{IR100}	72 h	68	45 (66,2)	0,77 (0,37; 1,61)	-	0,493	p-value = 0,208 (fixed model)
		OXY _{IR10}		67	48 (71,6)				
TEAES	Richards 2013	MOR _{IR12}	48 h	176	31 (17,6)	1,41 (0,79; 2,54)	-	0,247	

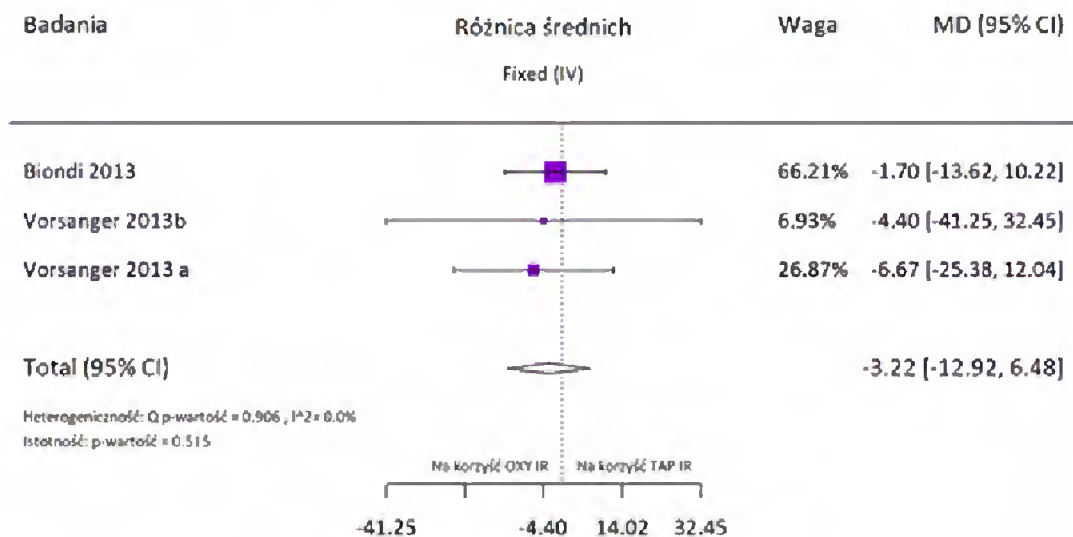
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p*	Wynik porównania pośredniego
Wymioty	Stegmann 2008	OXY _{IR8}		175	23 (13,1)				
		TAP _{IR100}	72 h	68	24 (35,3)	0,86 (0,43; 1,73)	-	0,673	OR = 0,46 (0,17; 1,25) p-value = 0,127 (fixed model)
		OXY _{IR10}		67	26 (38,8)				
	Richards 2013	MOR _{IR12}	48 h	176	23 (13,1)	1,87 (0,92; 3,83)	-	0,085	
		OXY _{IR8}		175	13 (7,4)				
Zaparcia	Stegmann 2008	TAP _{IR100}	72 h	68	5 (7,4)	0,36 (0,12; 1,10)	-	0,073	
		OXY _{IR10}		67	12 (17,9)				
	Richards 2013	MOR _{IR12}	48 h	176	0	-	-	-	
		OXY _{IR8}		175	0				
Zawroty głowy	Stegmann 2008	TAP _{IR100}	72 h	68	44 (64,7)	1,40 (0,70; 2,80)	-	0,343	OR = 1,99 (0,51; 7,75) p-value = 0,319 (fixed model)
		OXY _{IR10}		67	38 (56,7)				
	Richards 2013	MOR _{IR12}	48 h	176	5 (2,8)	0,70 (0,22; 2,26)	-	0,552	
		OXY _{IR8}		175	7 (4,0)				
Ból głowy	Stegmann 2008	TAP _{IR100}	72 h	68	15 (22,1)	1,07 (0,47; 2,37)	-	0,869	OR = 0,30 (0,08; 1,09) p-value = 0,068 (fixed model)
		OXY _{IR10}		67	14 (20,9)				
	Richards 2013	MOR _{IR12}	48 h	176	17 (9,7)	3,64 (1,31; 10,08)	NNH = 15 (9; 56)	0,013	
		OXY _{IR8}		175	5 (2,9)				
Senność	Stegmann 2008	TAP _{IR100}	72 h	68	25 (36,8)	1,58 (0,76; 3,29)	-	0,219	OR = 1,59 (0,19; 13,03) p-value = 0,665 (fixed model)
		OXY _{IR10}		67	18 (26,9)				
	Richards 2013	MOR _{IR12}	48 h	176	2 (1,1)	0,99 (0,14; 7,14)	-	0,995	
		OXY _{IR8}		175	2 (1,1)				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	Wartość p*	Wynik porównania pośredniego
Świąd	Stegmann 2008	TAP _{IR100}	72 h	68	5 (7,4)	0,59 (0,18; 1,89)	-	0,371	OR = 1,79 (0,14; 23,05) p-value = 0,657 (fixed model)
		OXY _{IR10}		67	8 (11,9)				
	Richards 2013	MOR _{IR12}	48 h	176	1 (0,6)	0,33 (0,03; 3,18)	-	0,336	
		OXY _{IR8}		175	3 (1,7)				

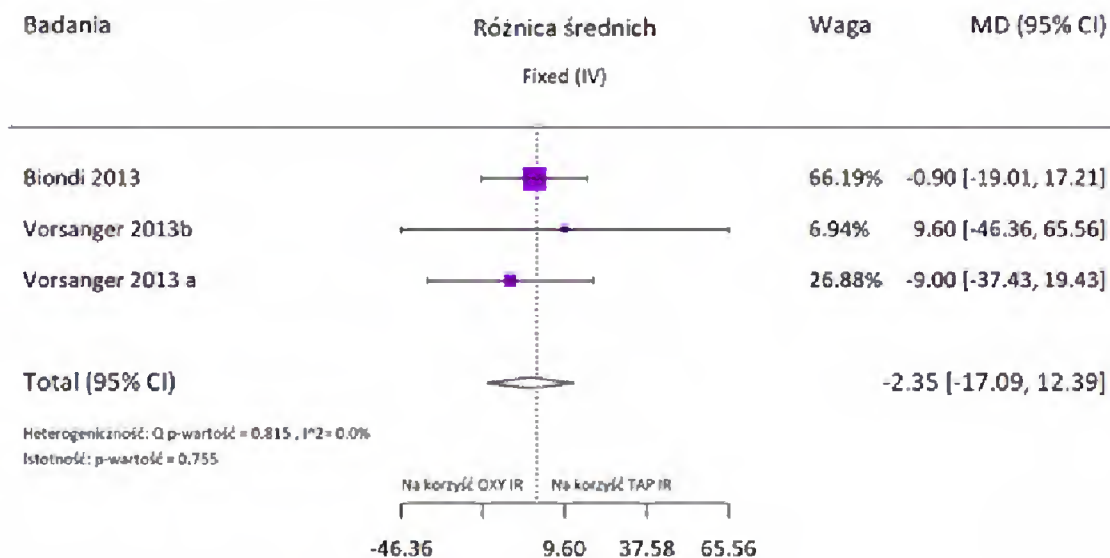
*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^aObliczono metodą Peto

15.10. Wyniki w postaci forest plot dla metaanaliz badań Biondi 2013, Vorsanger 2013a i Vorsanger 2013b („elastyczny” schemat dawkowania)

Wykres 13. Metaanaliza różnicy średnich dla SPID-48 - 2 dni; TAP_{IR} vs OXY_{IR}

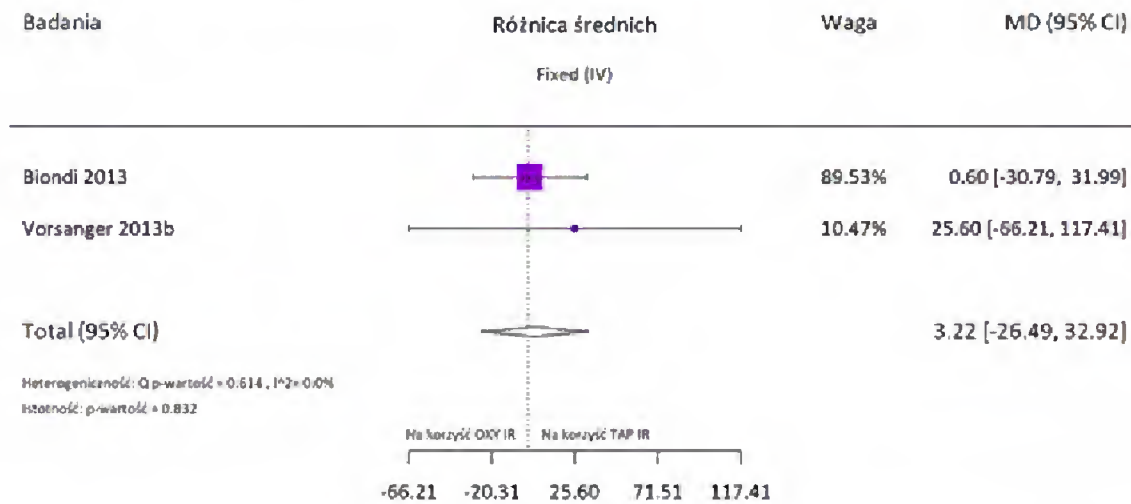


Wykres 14. Metaanaliza różnicy średnich dla SPID-72 – 3 dni; TAP_{IR} vs OXY_{IR}

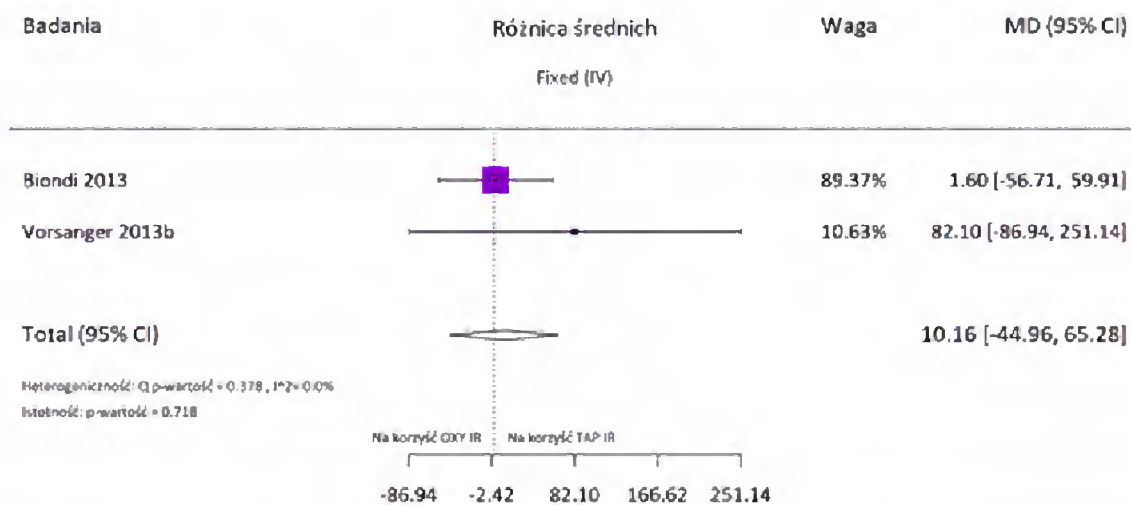


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 15. Metaanaliza różnicy średnich dla SPID-120 – 5 dni; TAP_{IR} vs OXY_{IR}

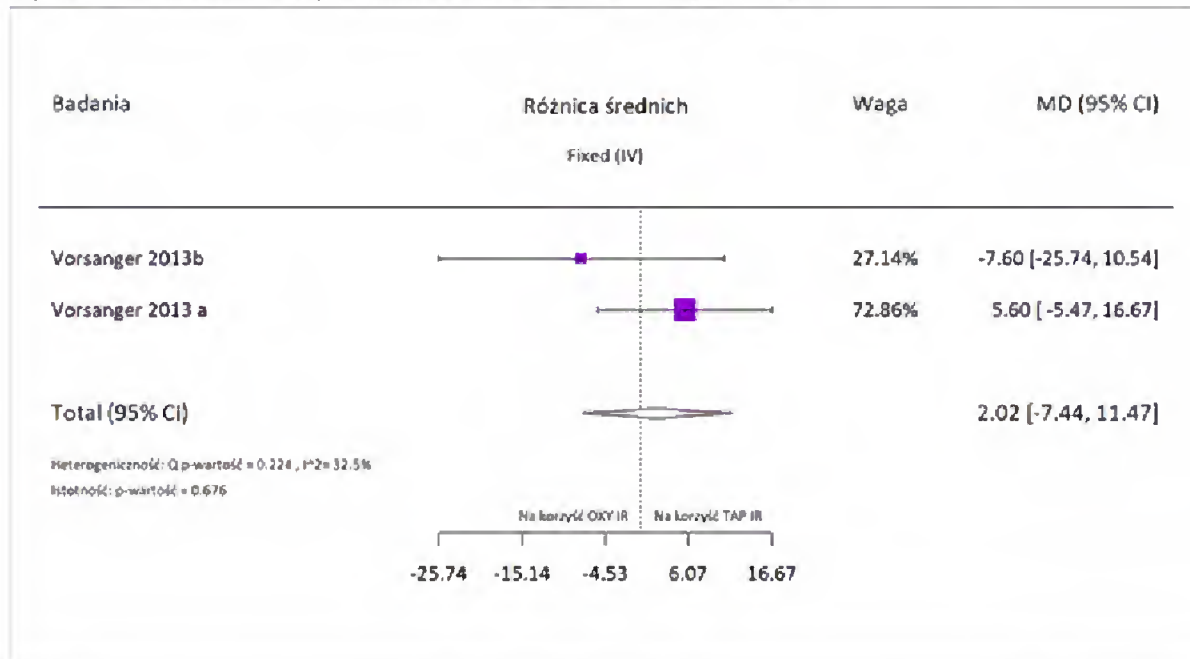


Wykres 16. Metaanaliza różnicy średnich dla SPID-240 – okres obserwacji 10 dni; TAP_{IR} vs OXY_{IR}

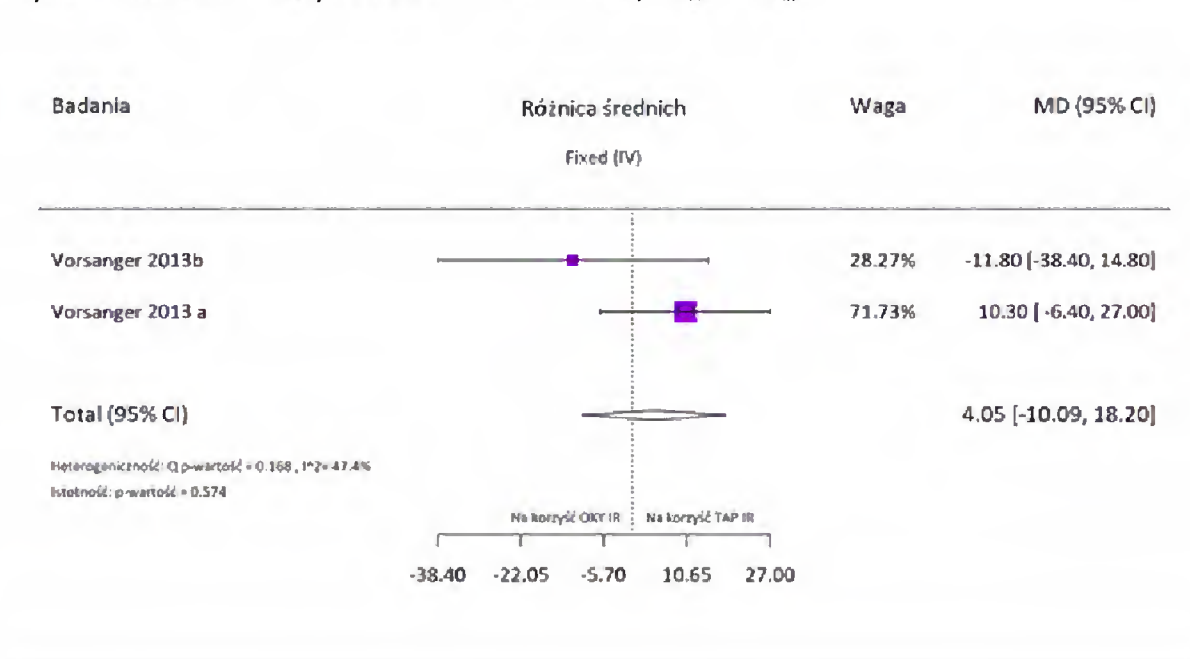


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 17. Metaanaliza różnicy średnich dla TOTPAR-48 - 2 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

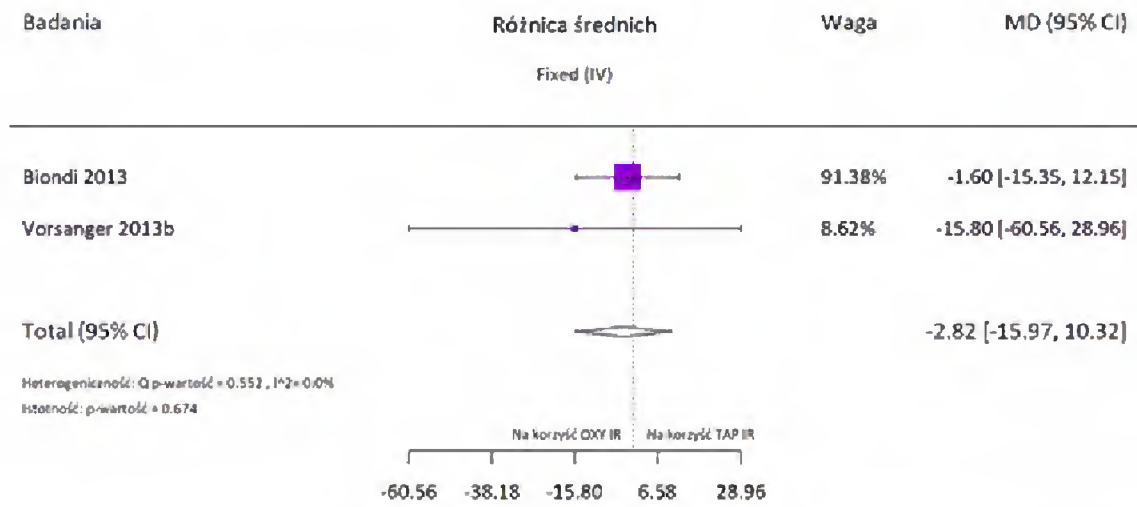


Wykres 18. Metaanaliza różnicy średnich dla TOTPAR-72 - 3 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



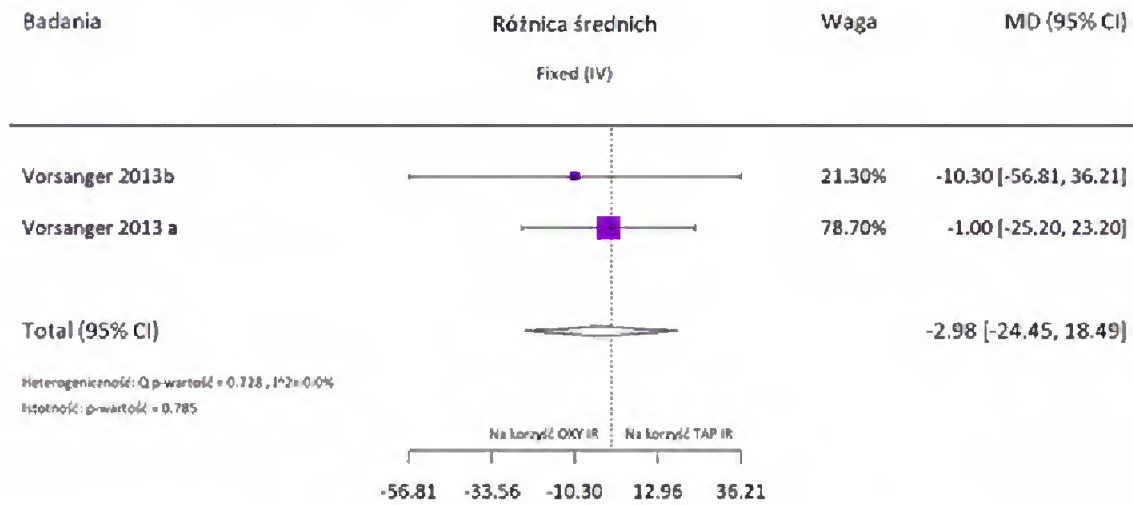
Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 19. Metaanaliza różnicy średnich dla TOTPAR-120 - 5 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

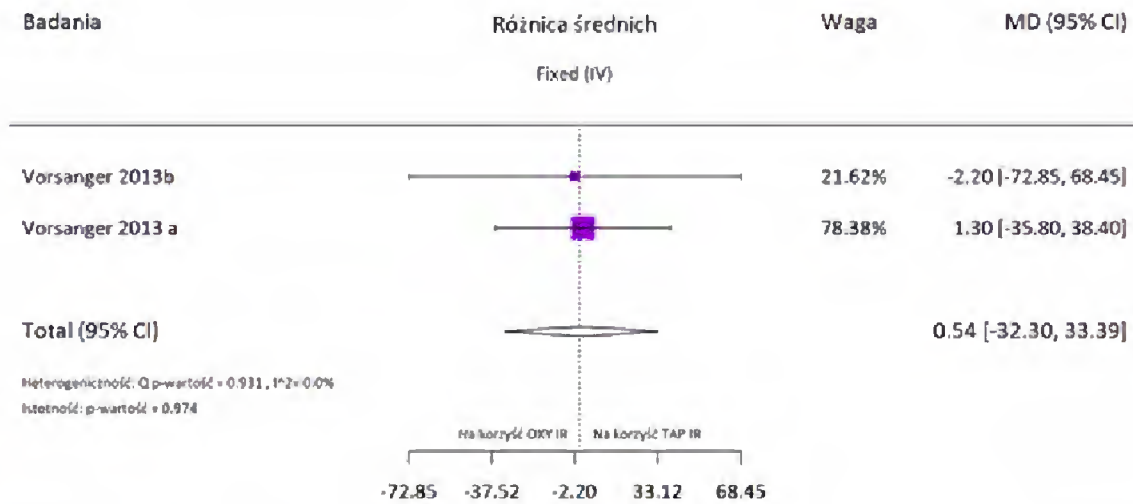


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 20. Metaanaliza różnicy średnich dla SPRID-48 - 2 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

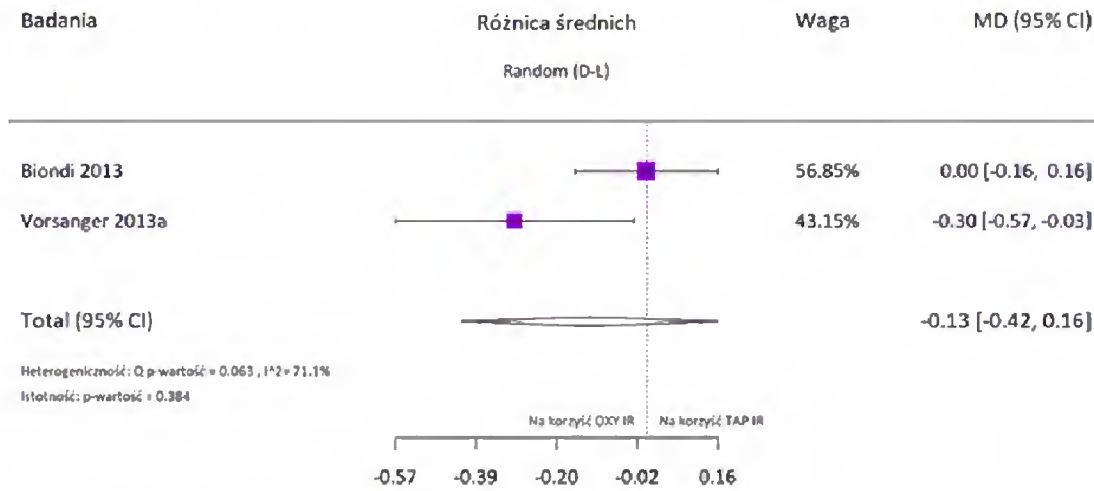


Wykres 21. Metaanaliza różnicy średnich dla SPRID-72 - 3 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

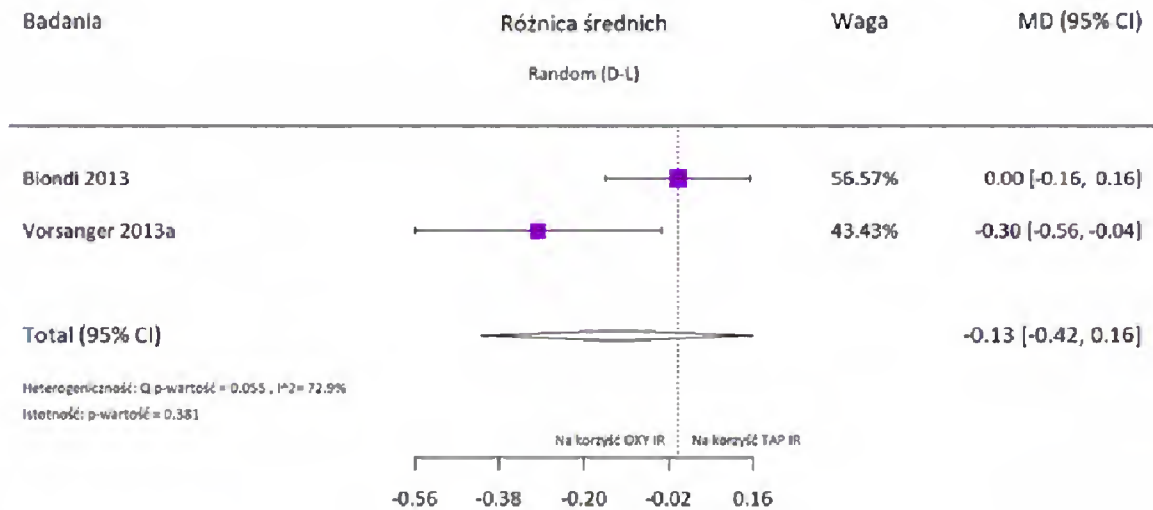


Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 22. Metaanaliza różnicy średnich dla ogólnej oceny korzyści z leczenia wg. PGIC - 7-10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

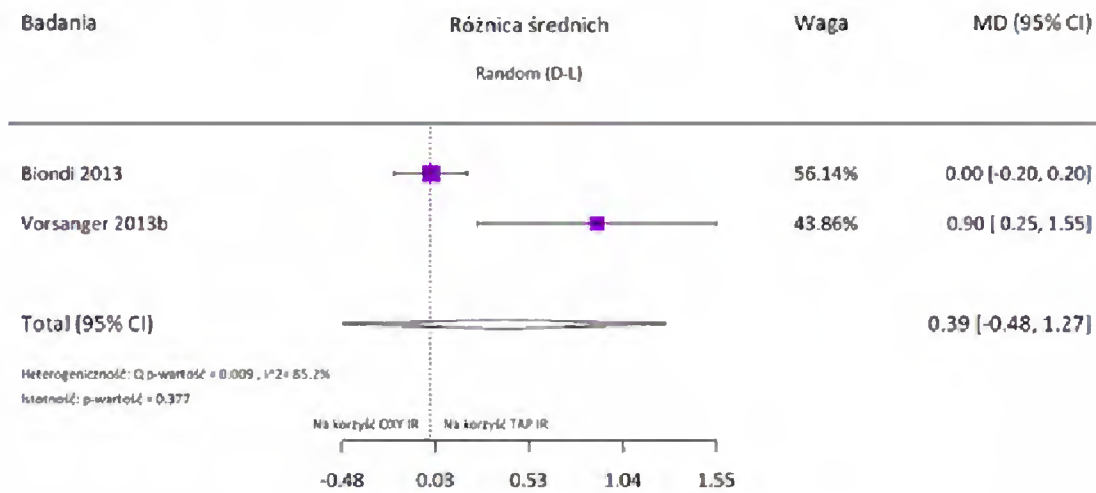


Wykres 23. Metaanaliza różnicy średnich dla ogólnej oceny korzyści z leczenia wg. CGIC - 7-10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

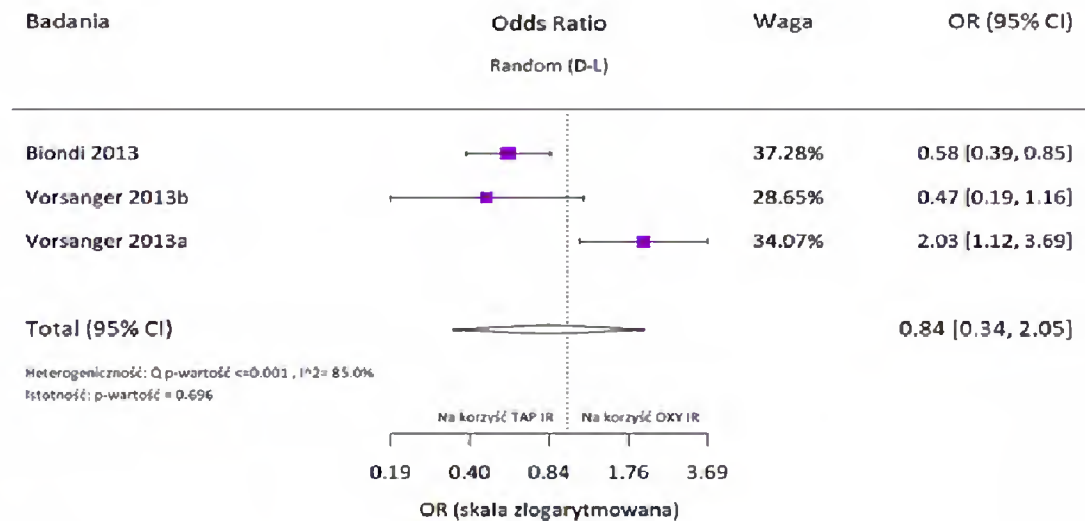


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apañowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 24. Metaanaliza różnicy średnich dla oceny satysfakcji pacjenta z leczenia - 5 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

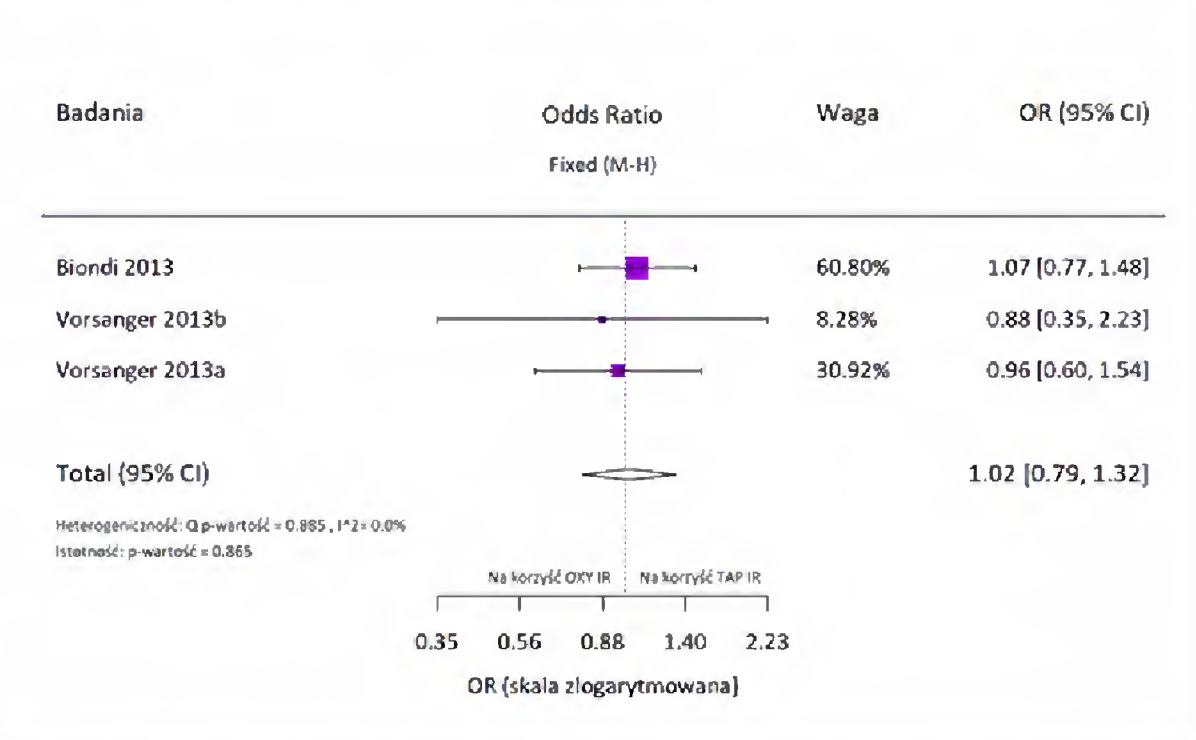


Wykres 25. Metaanaliza różnicy średnich dla oceny satysfakcji pacjenta z leczenia; 10-dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

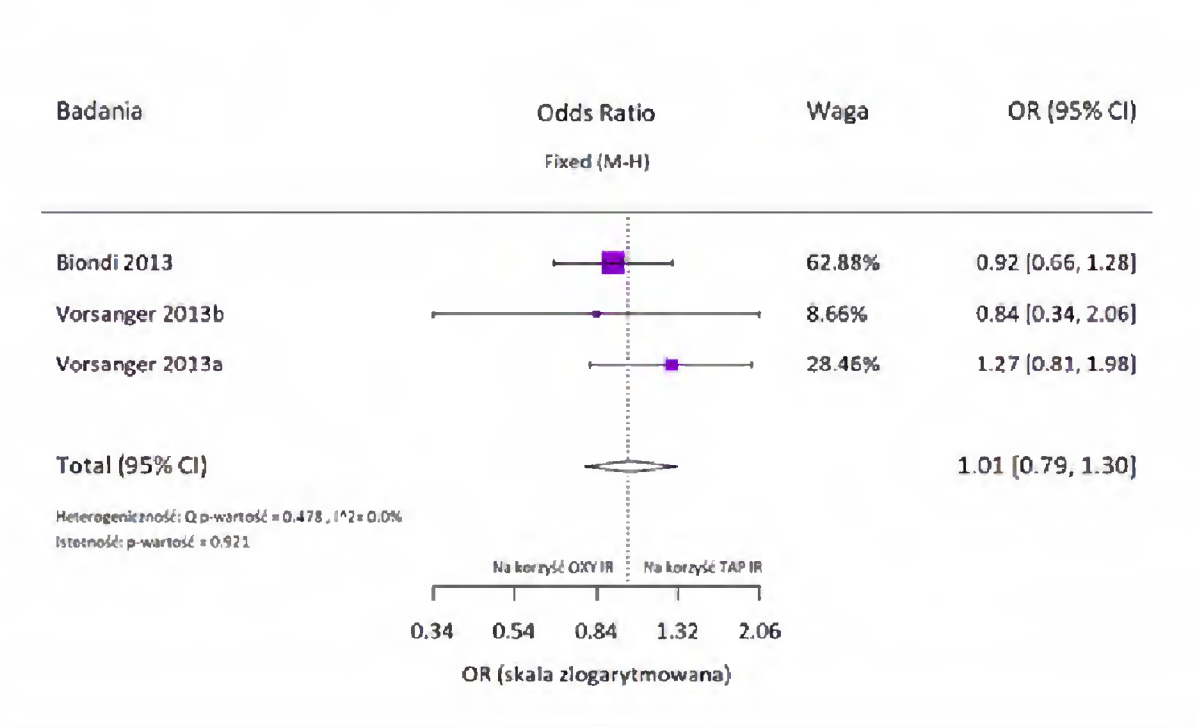


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 26. Metaanaliza różnicy dla ≥30% odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 3 dniowy okres obserwacji - TAP_{IR} vs. OXY_{IR}.

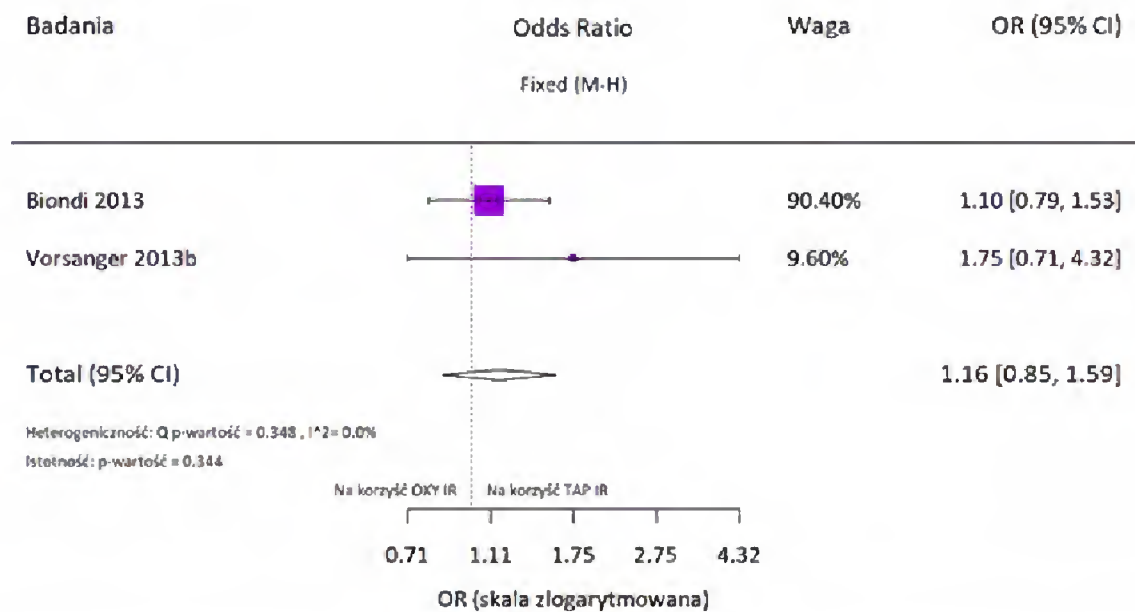


Wykres 27. Metaanaliza różnicy dla ≥30% odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 5 dniowy okres obserwacji - TAP_{IR} vs. OXY_{IR}.

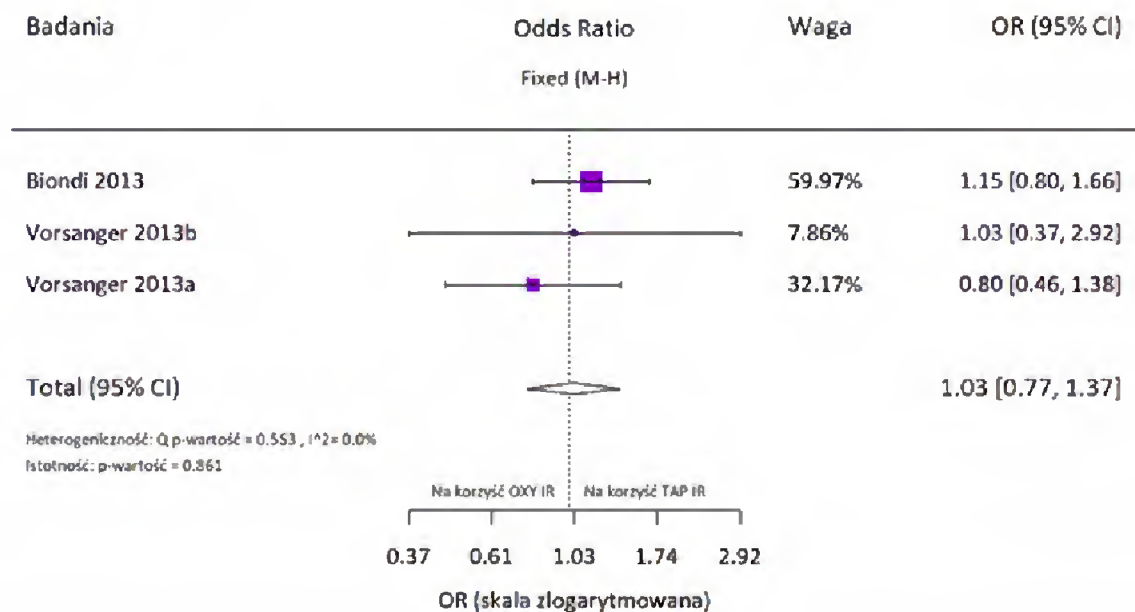


Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 28. Metaanaliza różnicy dla $\geq 30\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 10 dniowy okres obserwacji - TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

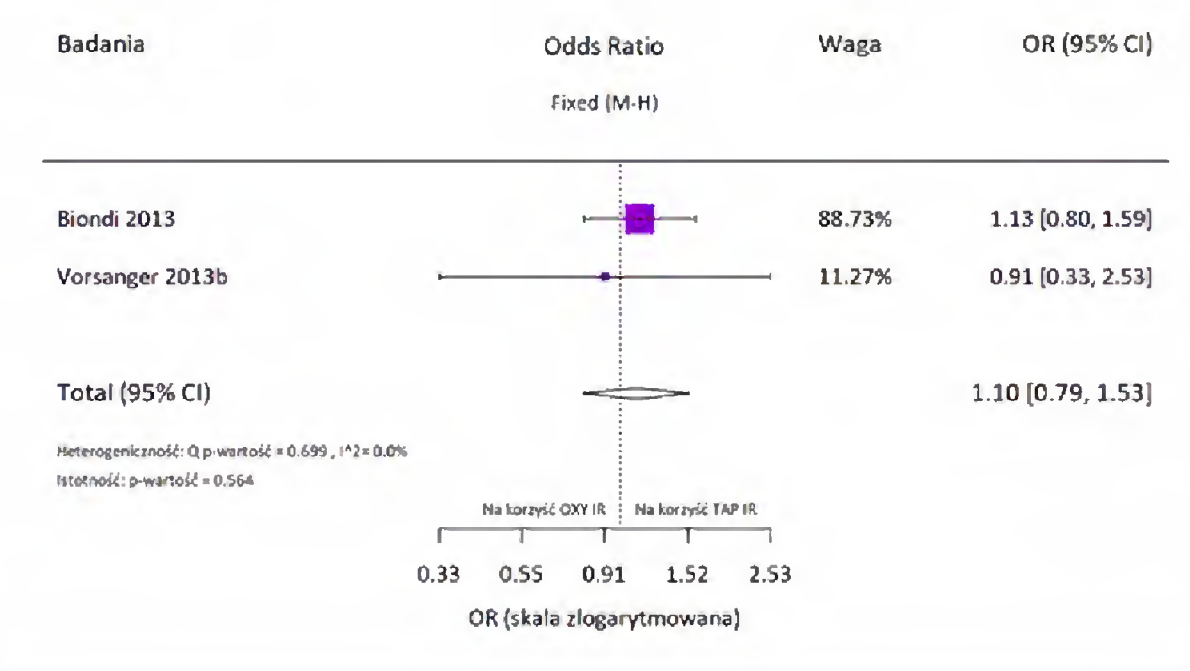


Wykres 29. Metaanaliza różnicy dla $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 3 dniowy okres obserwacji - TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

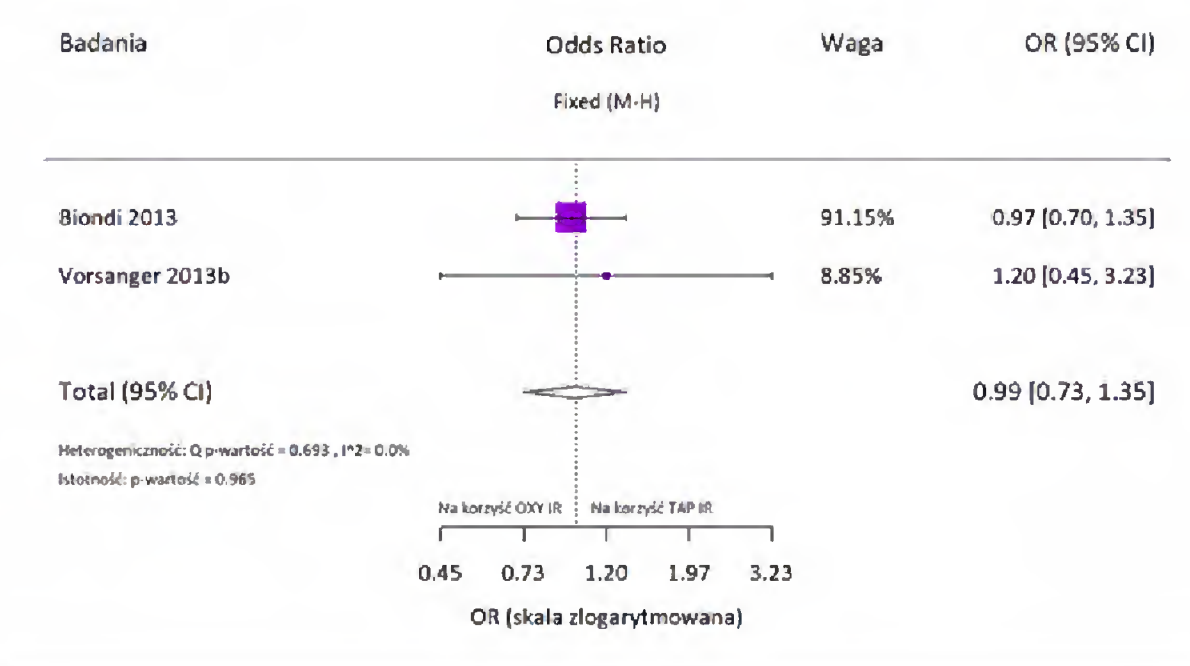


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 30. Metaanaliza różnicy dla $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 5 dniowy okres obserwacji - TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

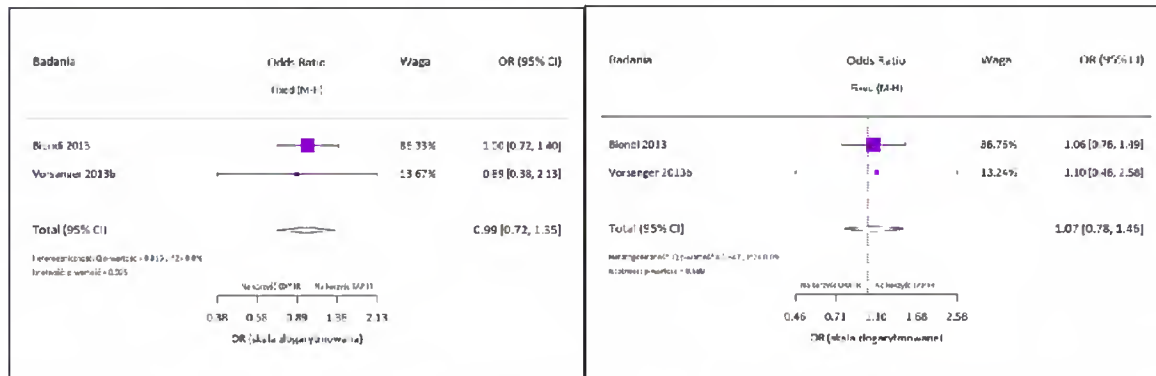


Wykres 31. Metaanaliza różnicy dla $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 10 dniowy okres obserwacji - TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

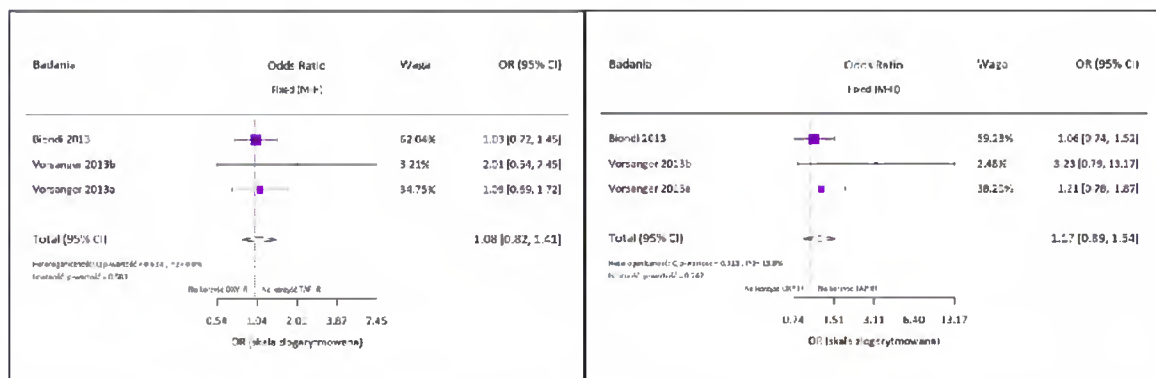


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

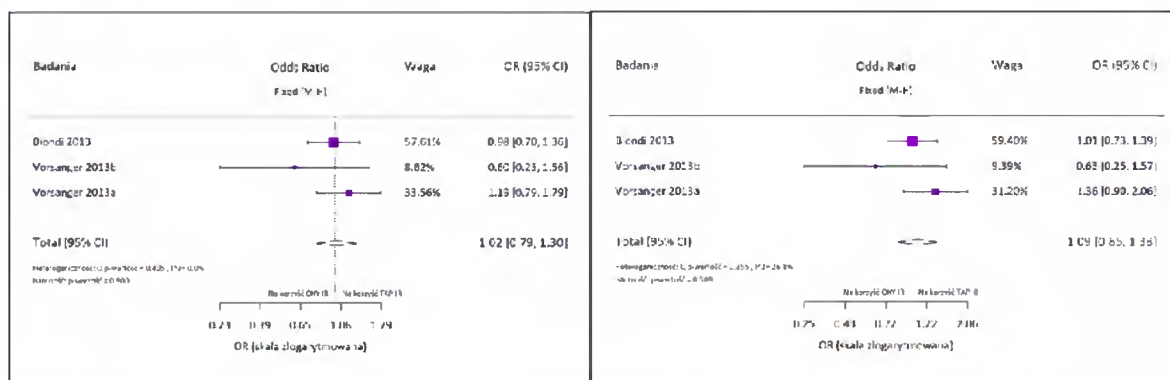
Wykres 32. Metaanaliza różnicy dla parametru bardzo duża lub znaczna poprawa (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



Wykres 33. Metaanaliza różnicy dla parametru bardzo duża poprawa (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

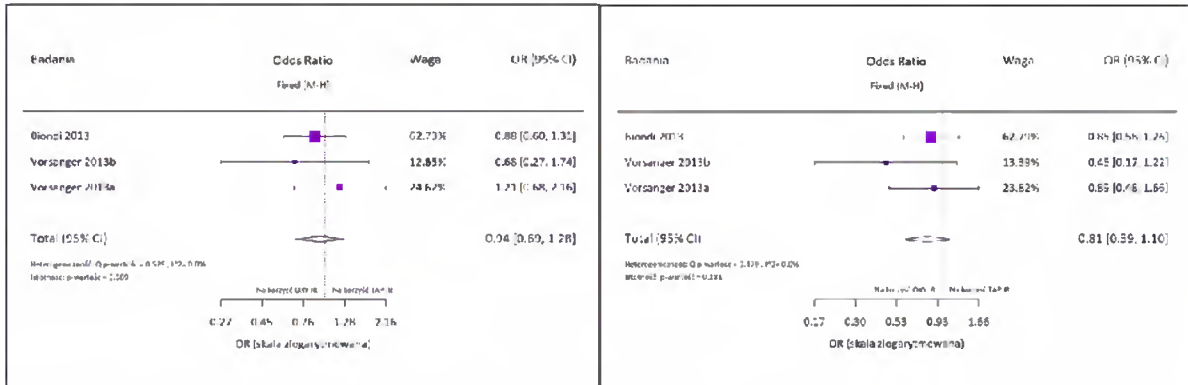


Wykres 34. Metaanaliza różnicy dla parametru znaczna poprawa (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

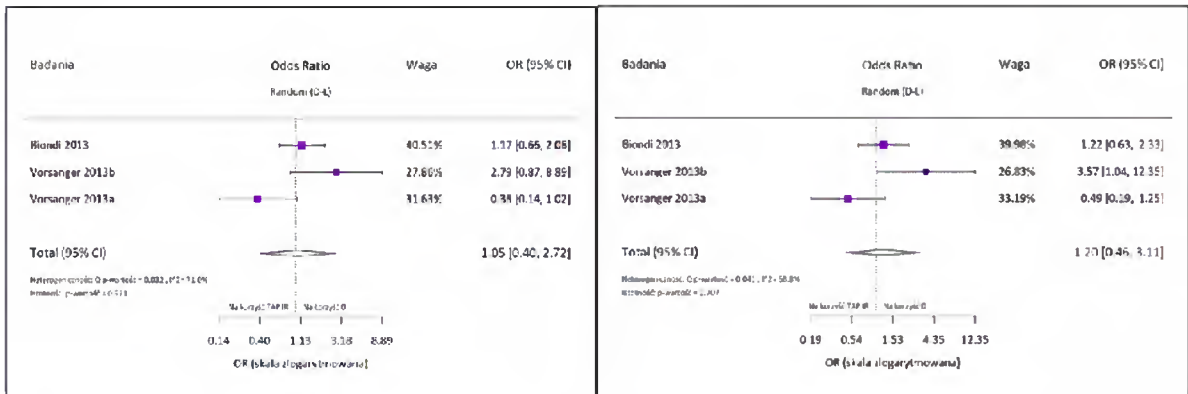


Wykres 35. Metaanaliza różnicy dla parametru minimalna poprawa (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

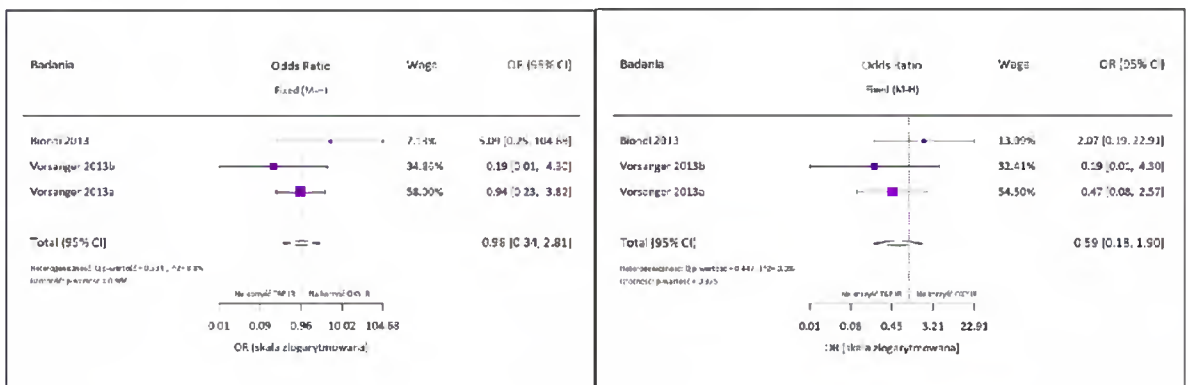
Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej



Wykres 36. Metaanaliza różnicy dla parametru brak zmian (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

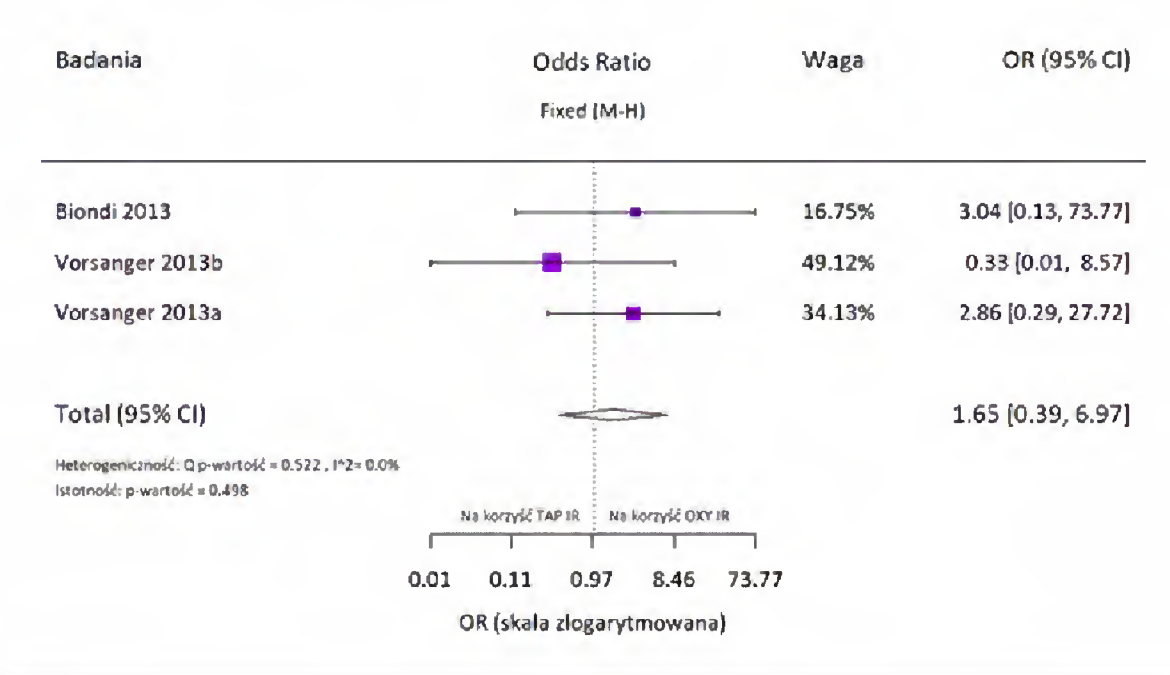


Wykres 37. Metaanaliza różnicy dla parametru minimalne pogorszenie (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

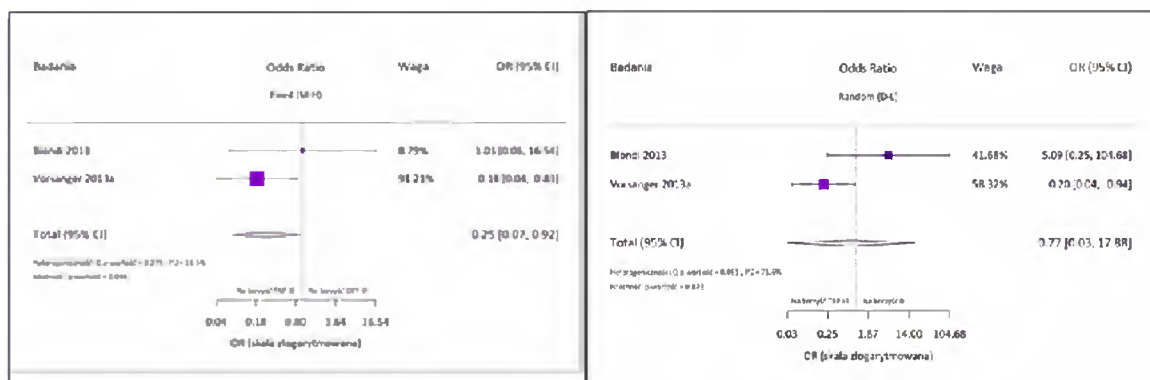


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 38. Metaanaliza różnicy dla parametru znaczne pogorszenie (PGIC) - 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

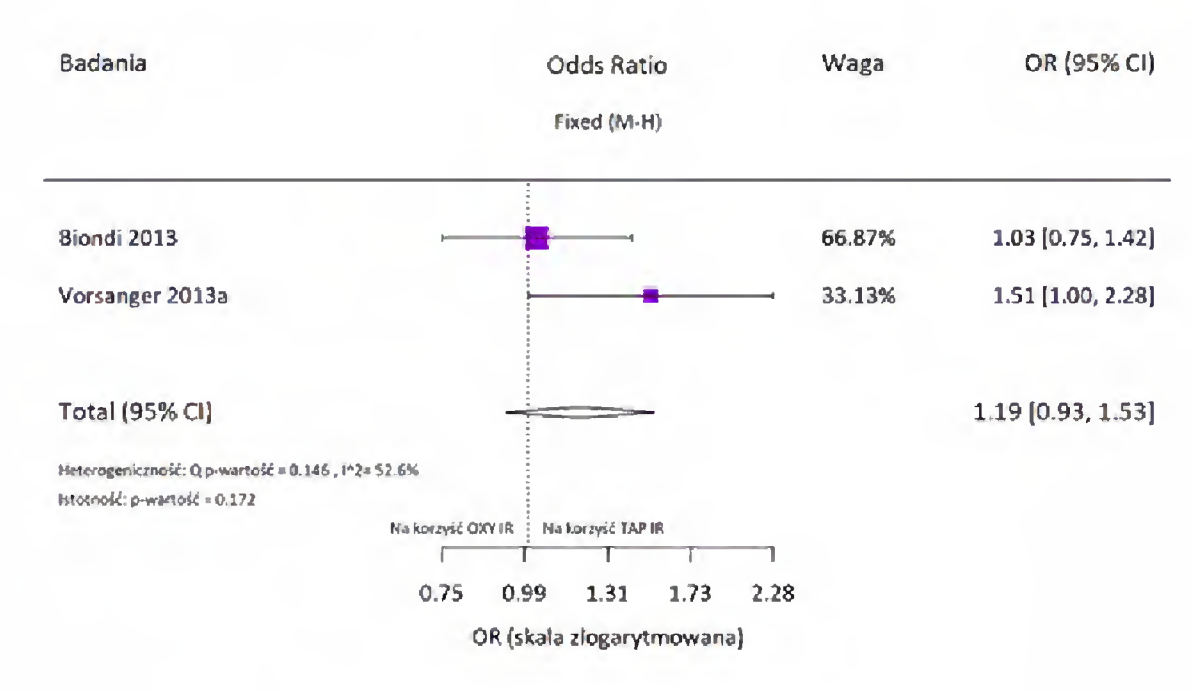


Wykres 39. Metaanaliza dla różnicy parametru bardzo duże pogorszenie (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

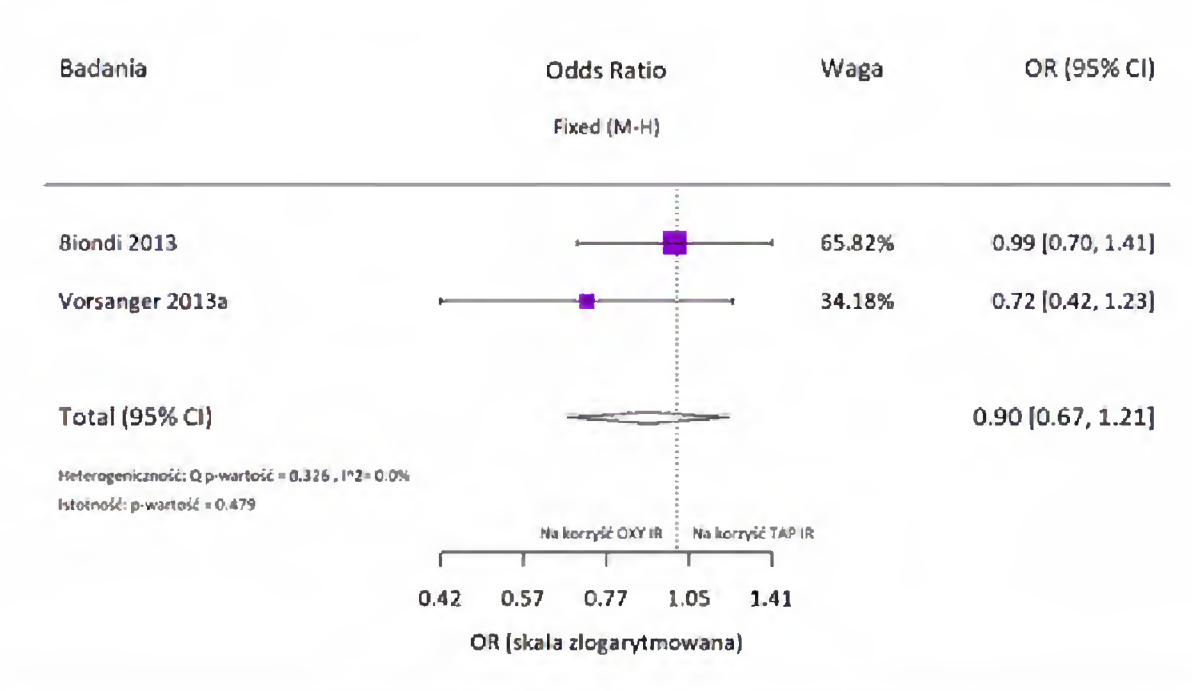


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apañowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

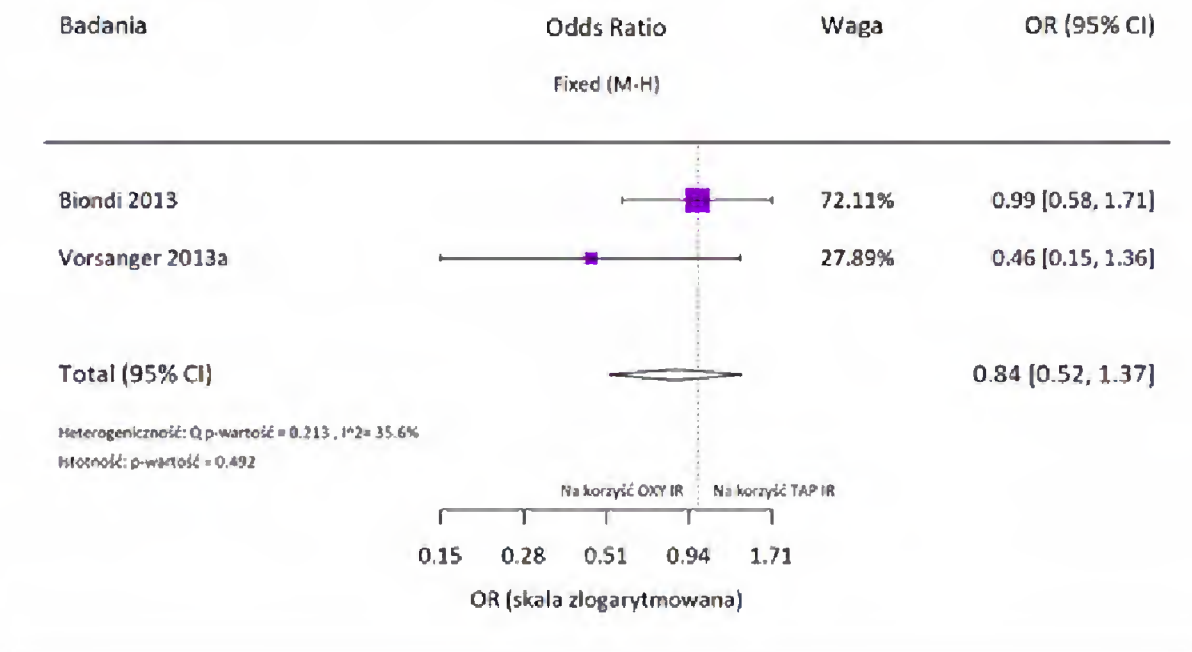
Wykres 40. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu bardzo zadowolony – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs OXY_{IR}



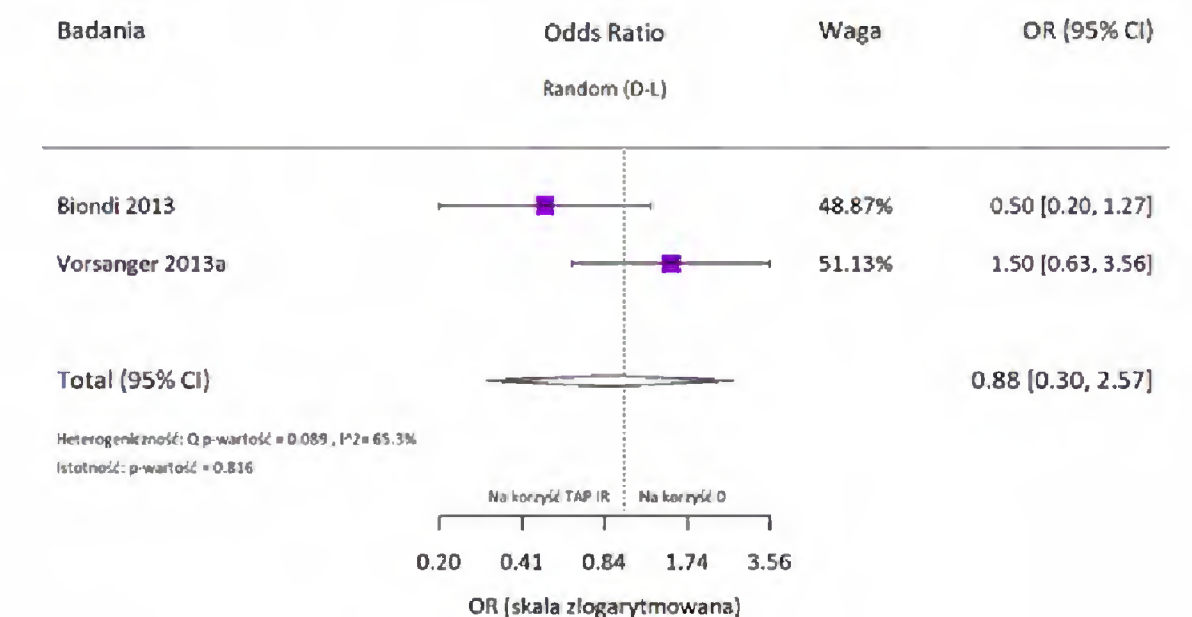
Wykres 41. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu trochę zadowolony – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



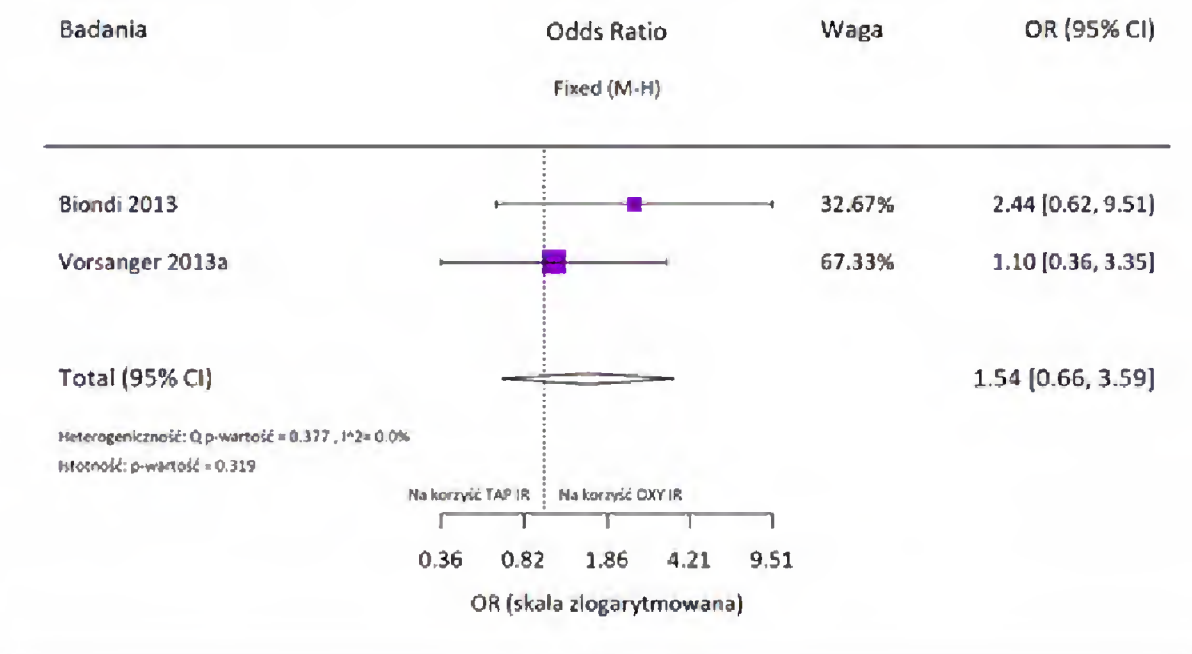
Wykres 42. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu nieznacznie zadowolony – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



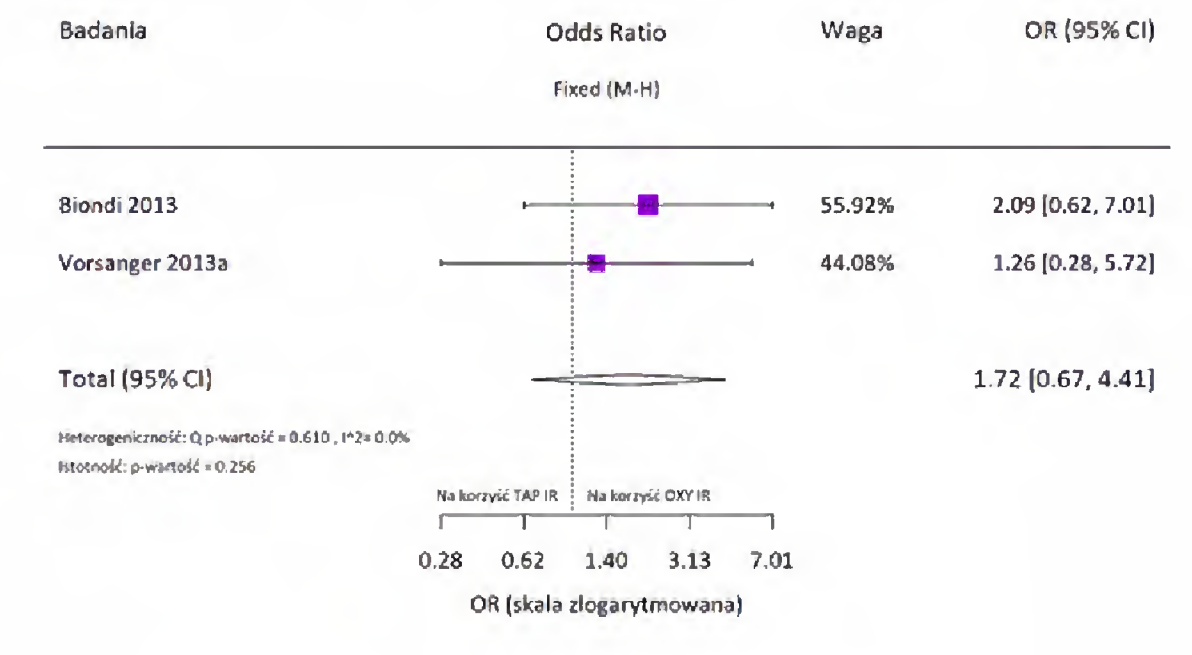
Wykres 43. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu ani zadowolony ani niezadowolony – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



Wykres 44. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu nieznacznie niezadowolony – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



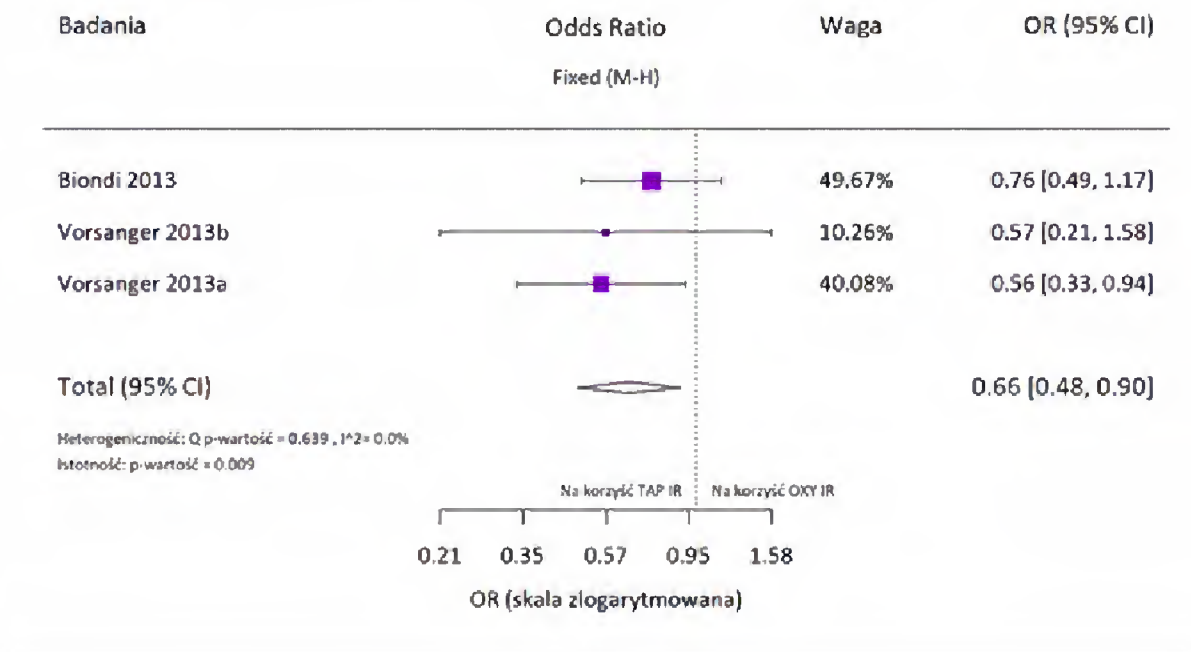
Wykres 45. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu bardzo niezadowolony – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



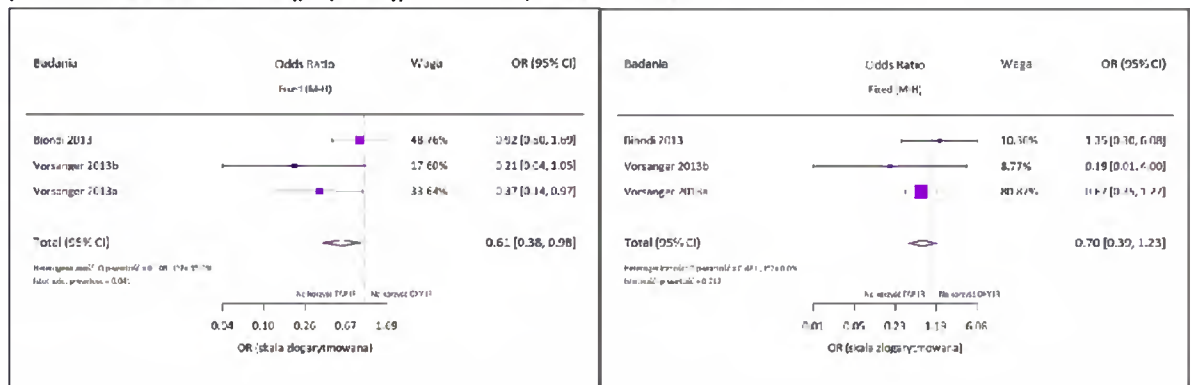
Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

BEZPIECZEŃSTWO:

Wykres 46. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły przerwania badania ogółem – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

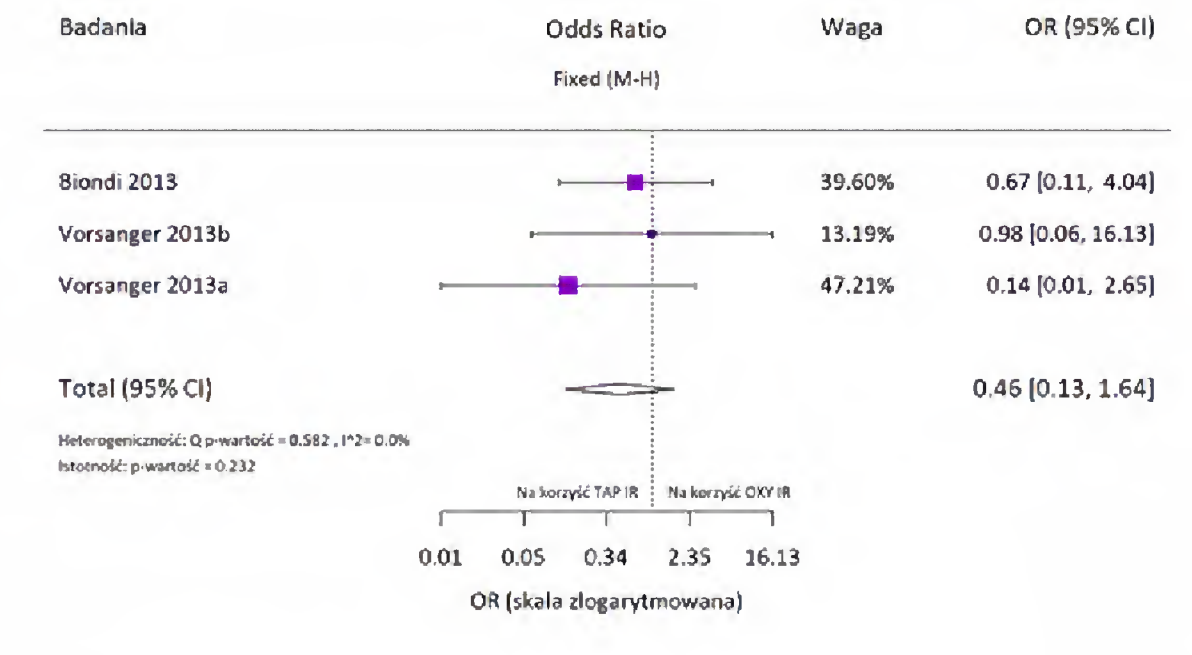


Wykres 47. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły przerwania badania z powodu AEs (po lewej) i z powodu braku skuteczności (po prawej) – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs OXY_{IR}

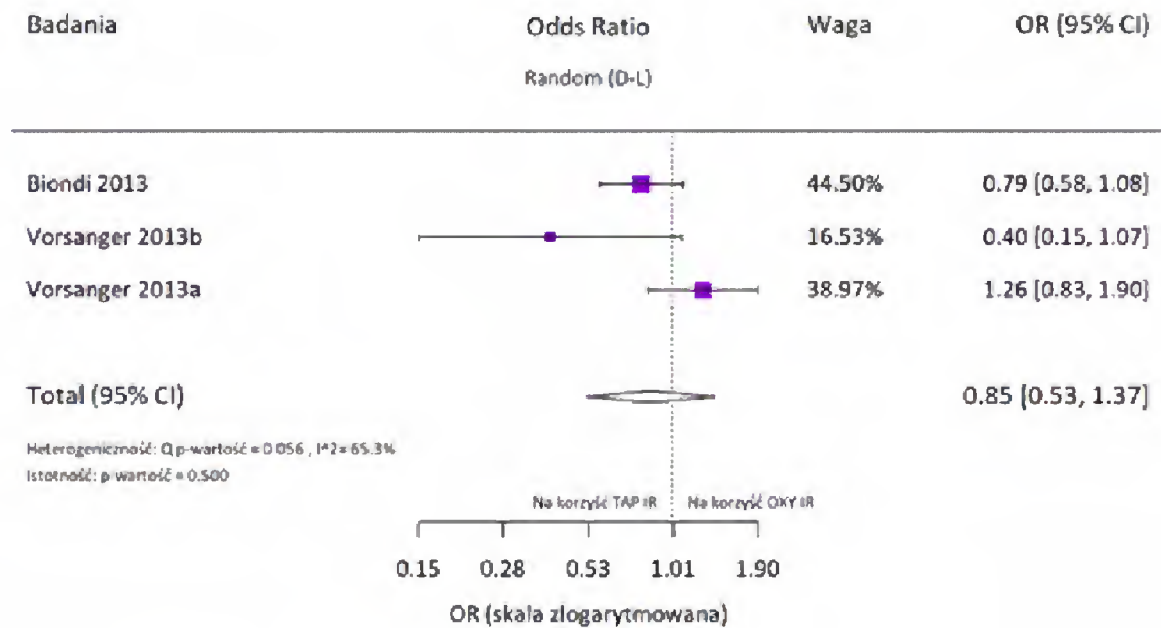


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

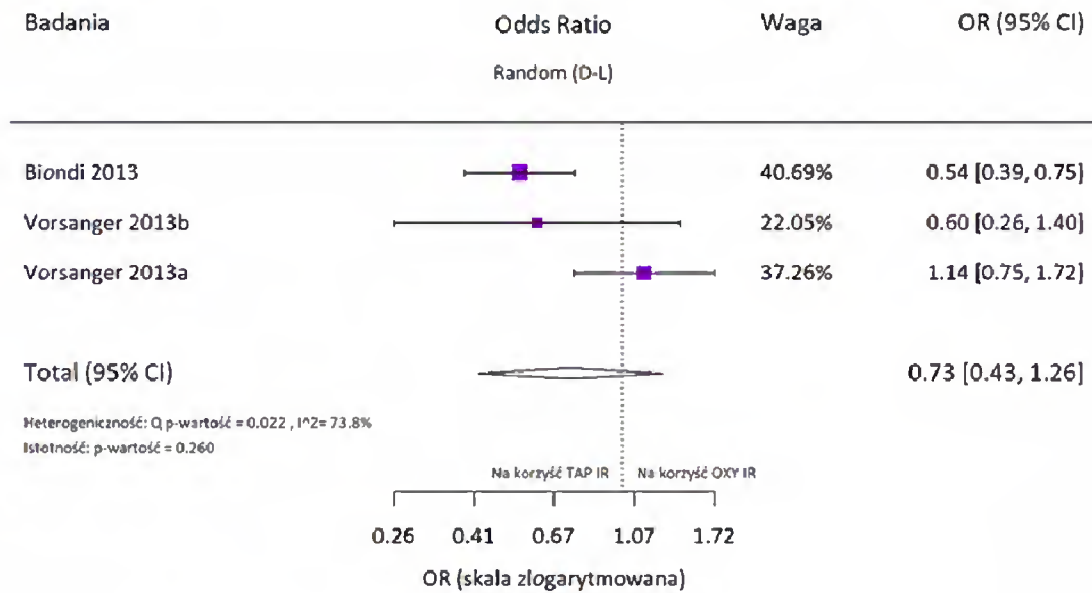
Wykres 48. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie TEAEs – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



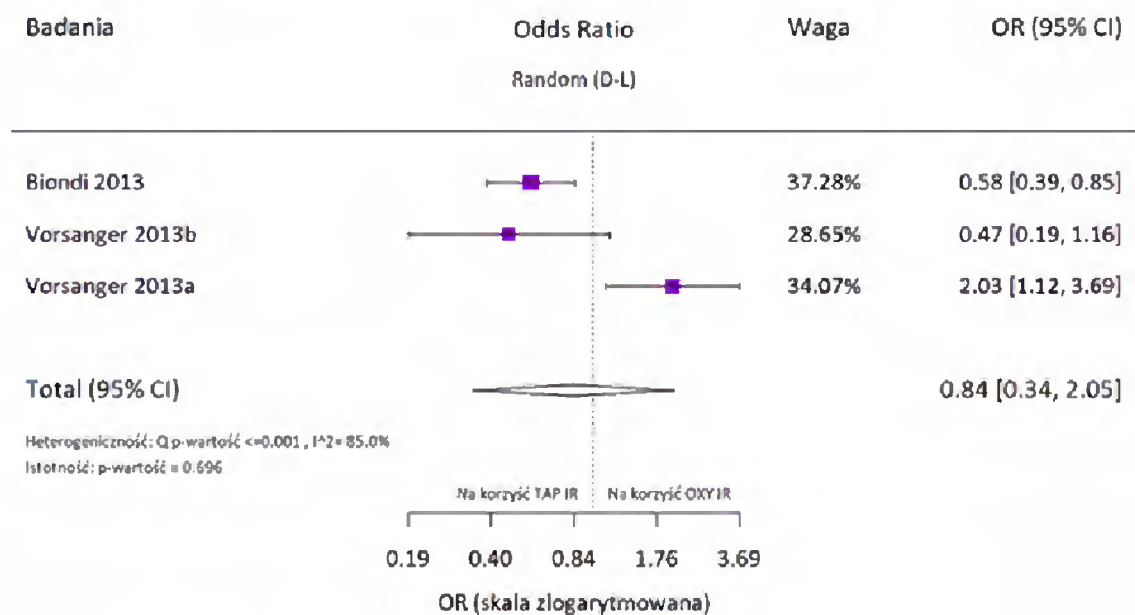
Wykres 49. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły TEAEs – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



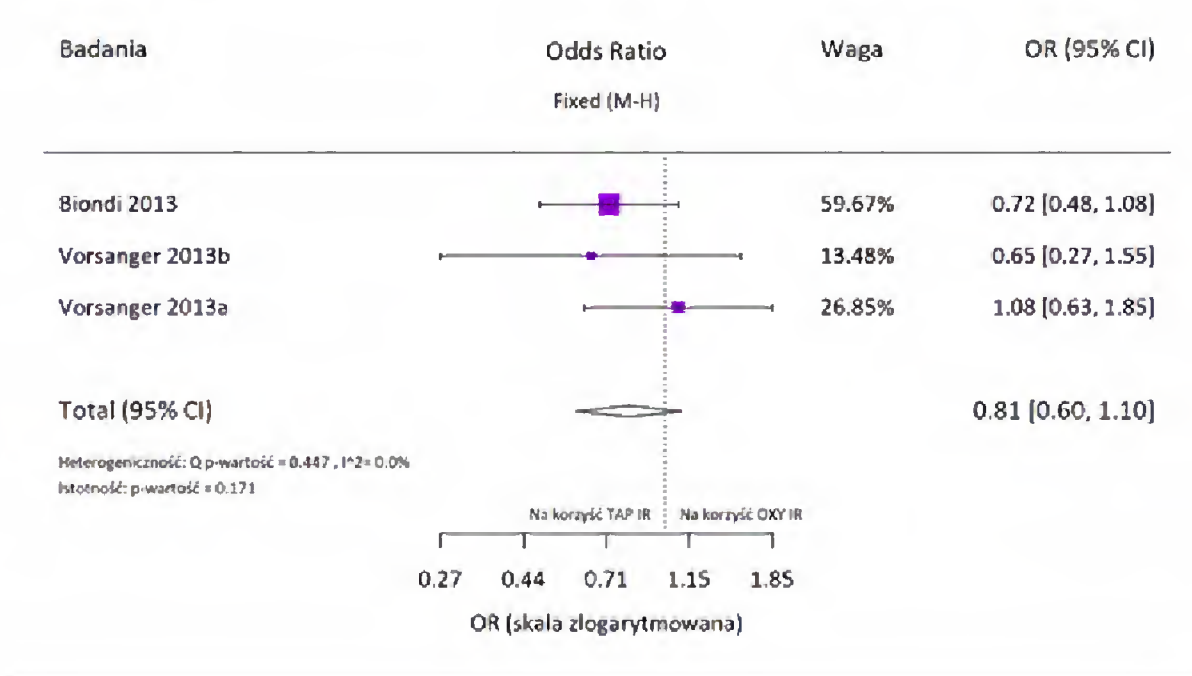
Wykres 50. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



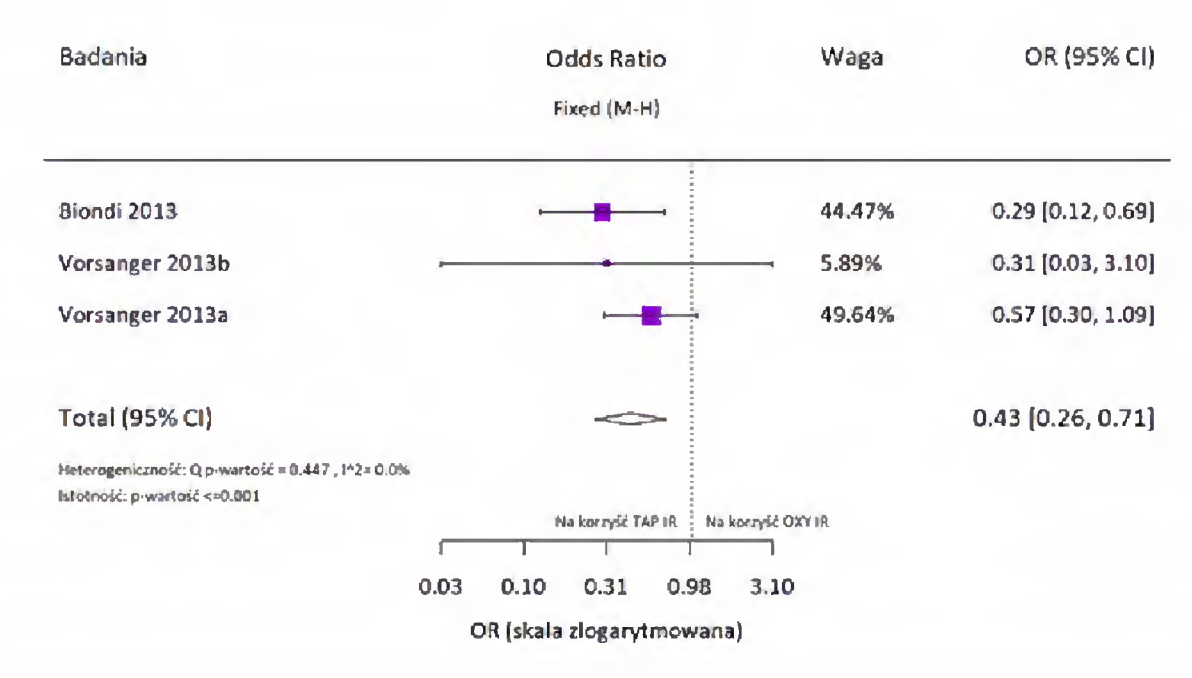
Wykres 51. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły wymioty – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



Wykres 52. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

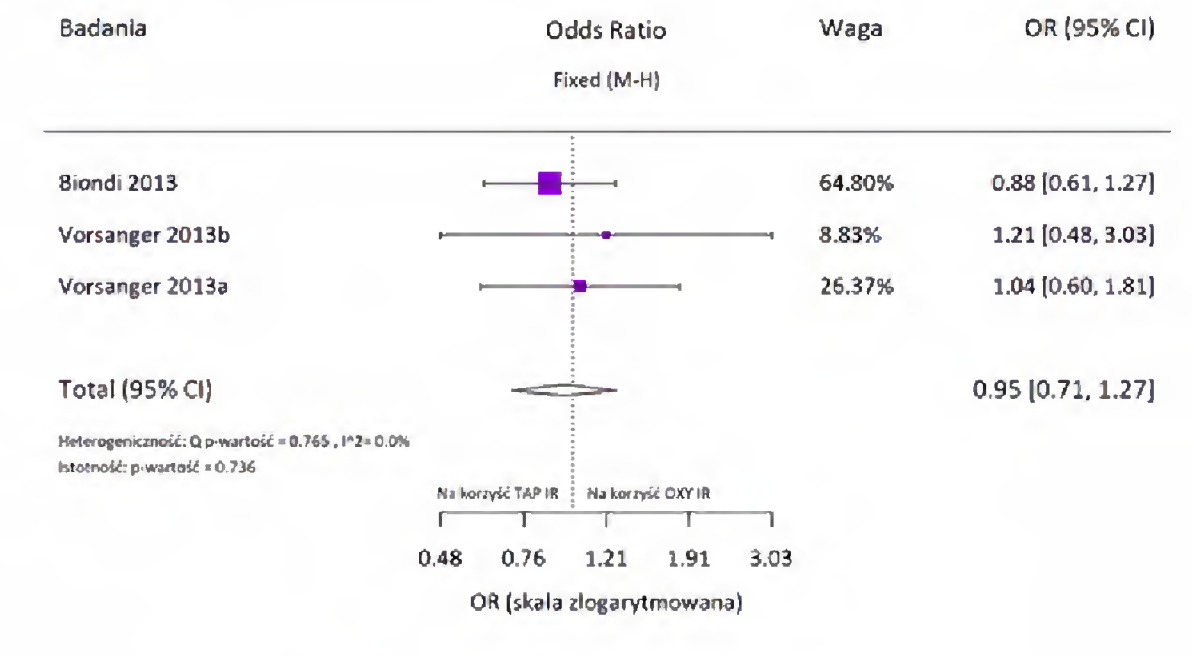


Wykres 53. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaparcia – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

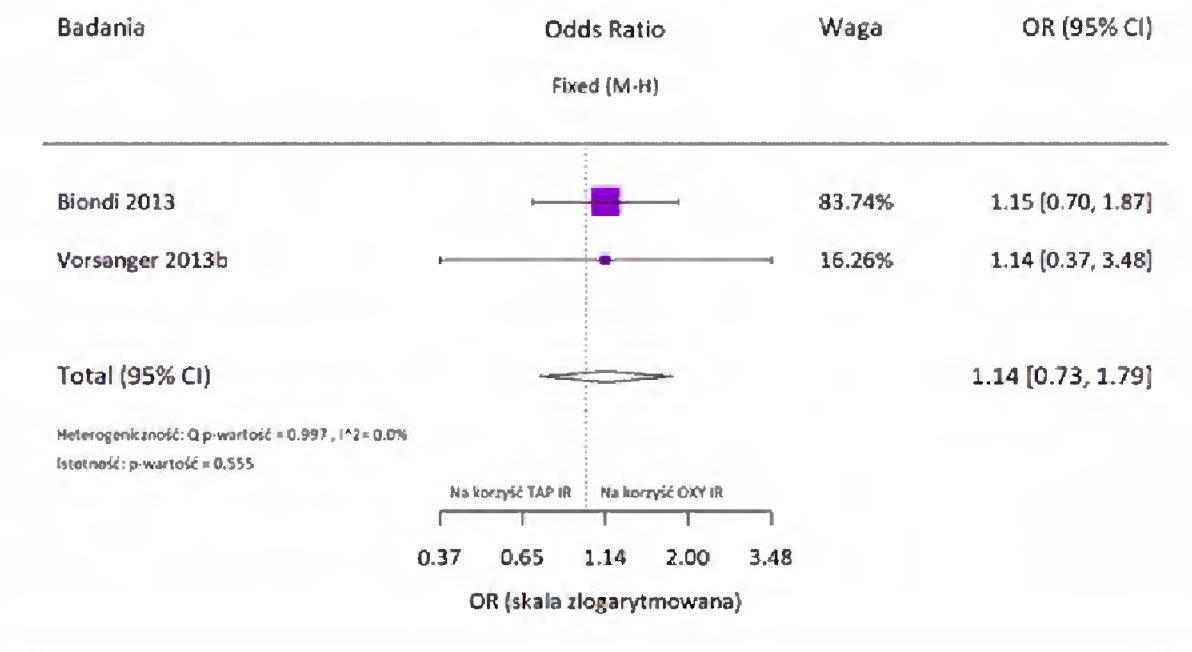


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apañowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 54. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

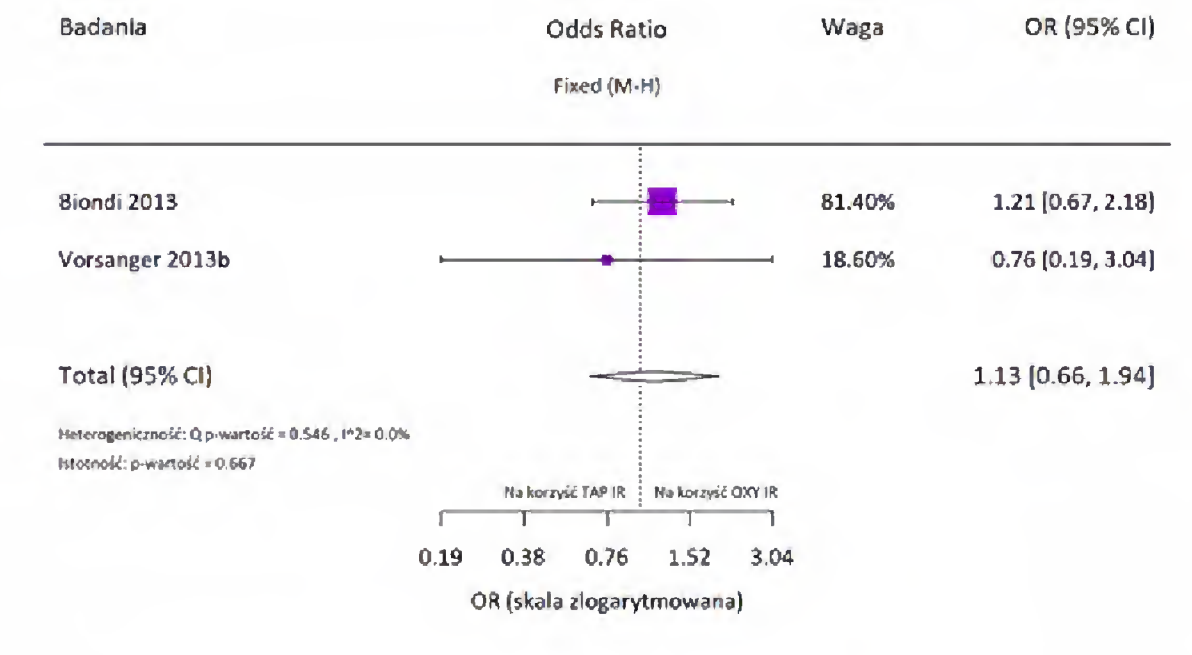


Wykres 55. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

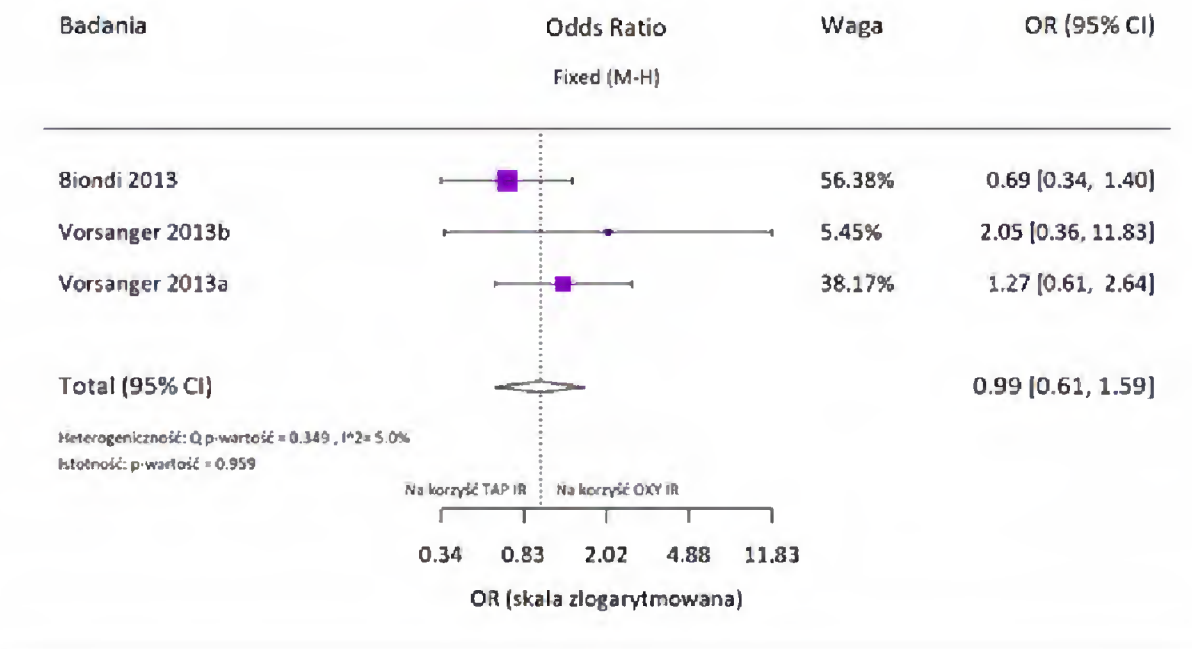


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 56. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła senność – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

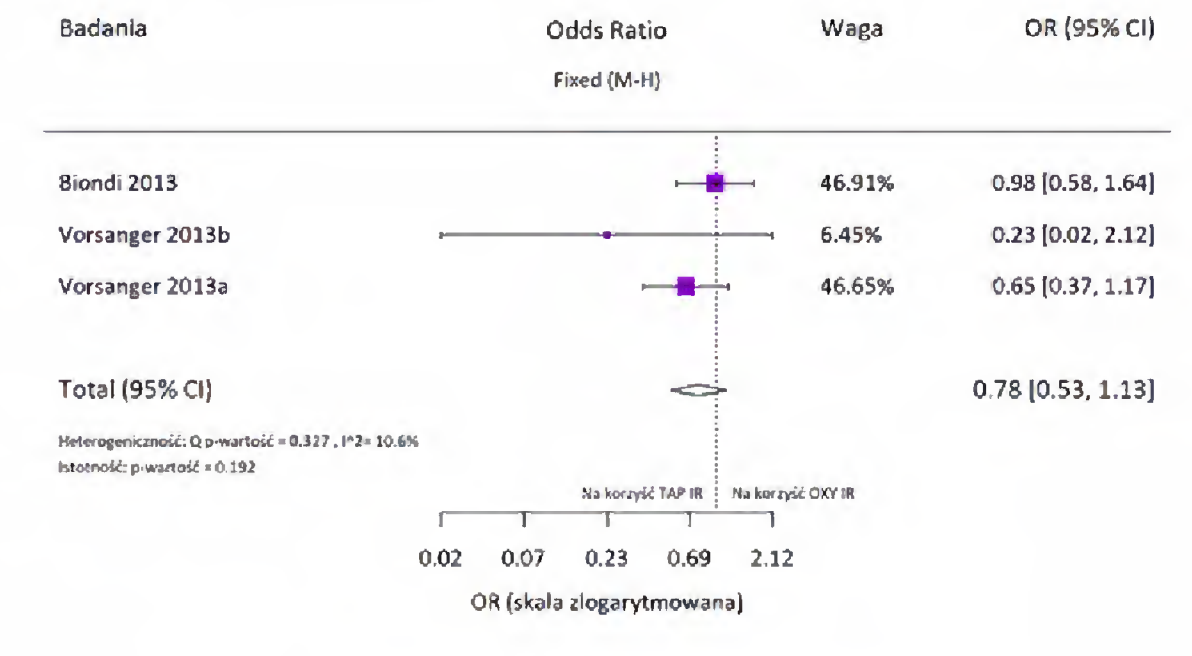


Wykres 57. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}

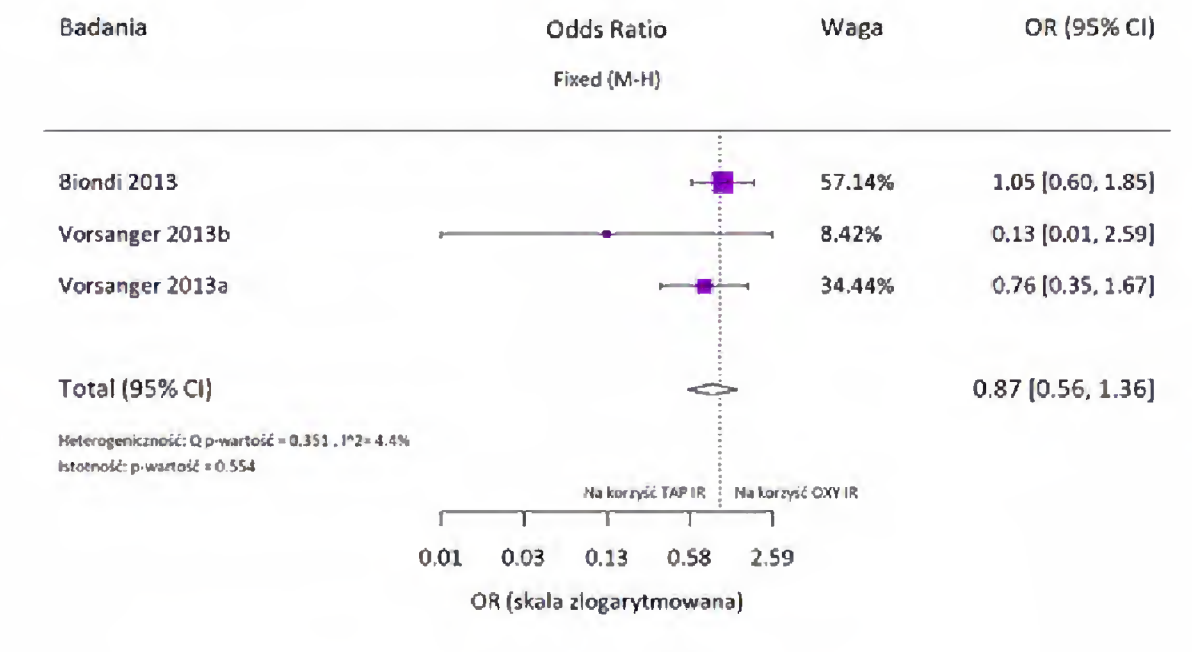


Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Wykres 58. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



Wykres 59. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił świąd – 7 – 10 dni; TAP_{IR} vs. OXY_{IR}



15.11. Formularze ekstrakcji danych

15.11.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny wiarygodności wg Cochrane...:..... Podtyp AOTM:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
----------------------------------	--------------------------------	----------------------------	--------------------------------	------------------------

15.11.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Zaślepienie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Tapentadol IR (Polexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie apanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

15.11.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

15.11.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

15.11.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

15.11.6. 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)

16. PIŚMIENNICTWO

16.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
5. Charakterystyka produktu leczniczego Palexia® (50 mg, 75 mg, 100 mg, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 06/09/2013].

7. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
10. Indirect evidence :indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
11. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment:GUIDELINECOMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
12. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0);
13. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
14. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.
15. Quality assessment for Case series, Formularz NICE,
http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
16. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10.
17. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.
18. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
19. OPG 2016: Pain Treatment Guidelines. https://professional.oregonpainguidance.org/wp-content/uploads/sites/2/2014/04/OPG_Guidelines_2016.pdf

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

20. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, Dogan C, Etropolski M, Eerdekenks M. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014; 17:329-343.
21. Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski D, et al. (PTOK 2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Postępowanie w bólach nowotworowych. *Viamedica* 2013; Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, tom 1:627-637
22. Woron J, Wybór opioidów i ich dawkowanie w leczeniu bólu. *Medycyna po Dyplomie* 2011(20); 4(181): 77-82
23. McPherson ML, Demystifying opioid conversion calculations A Guide to Effective Dosing. 2011 Update to Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing
24. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Accessibility of opioid analgesics and barriers to optimal chronic pain treatment in Poland in 2000–2015. *Support Care Cancer* (2017) 25:775–781

16.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

25. Xiao J-P, Li A-L, Feng B-M, Ye Y, Wang G-J. Efficacy and safety of tapentadol immediate release assessment in treatment of moderate to severe pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine* 2017; 18(1): 14-24.
26. Rzewuska M, Ferreira M, McLachlan AJ, Machado GC, Maher CG. The efficacy of conservative treatment of osteoporotic compression fractures on acute pain relief: a systematic review with meta-analysis; *Eur Spine J* 2015; 24(4): 702-14
27. 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.
28. 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.
29. Matthews ML, Lufkin R. Tapentadol: A novel centrally acting analgesic for moderate-to-severe acute pain. *J Pharm Technol* 2011;27(1):27-34.
30. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs.* 2011 May;25(5):359-70.
31. 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.
32. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: A centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009;31(12):2804-18.
33. National Horizon Scanning Centre. Tapentadol (Palexia) for severe acute pain: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2009.
34. Guay DR. Is tapentadol an advance on tramadol? *Consult Pharm* 2009 Nov;24(11):833-40.

16.3. Analiza główna

Porównanie pośrednie : TAP IR vs OXY ER

35. 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.
36. Gamaitoni AR, Galer BS, Bulloch S, et.al. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy of oxycodone 10 mg/acetaminophen 325 mg versus controlled-release oxycodone 20 mg in postsurgical pain. *J Clin Pharmacol.* 2003 Mar;43(3):296-304

Porównanie bezpośrednie: OXY ER vs OXY IR

37. Sunshine A, Olson NZ, Colon A, et. al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol.* 1996 Jul;36(7):595-603.

Porównanie bezpośrednie: TAP IR vs OXY IR (schemat *fixed dose*)

38. 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.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

39. 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.
40. Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – badanie NCT00613938
41. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00613938?term=NCT00613938&rank=1§=X4301256#othr> [Ostatni dostęp w dniu 29.06.2018]
42. 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.
43. http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.aspx?client=CTR_JNJ_6051&studyid=727&filename=CR011215_CS_R.pdf [Ostatni dostęp w dniu 29.06.2018]

Porównanie bezpośrednie: TAP IR vs OXY IR (schemat "elastycznej" dawki)

44. 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: E237-E246.
45. Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov - badanie NCT00986180
46. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00986180?term=NCT00986180&rank=1§=X01256#all> [Ostatni dostęp w dniu 29.06.2018]
47. 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.
48. Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov - badanie NCT00771758
49. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00771758?term=NCT00771758.&rank=1§=X01256#all> [Ostatni dostęp w dniu 29.06.2018]
50. 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.
51. Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – badanie NCT00814580
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00814580?term=NCT00814580&rank=1§=X4301256#othr> [Ostatni dostęp w dniu 29.06.2018]

Porównanie bezpośrednie: MOR IR vs OXY IR (schemat *fixed dose*)

52. Richards P, Riff D, Kelen R, Stern W. A phase 3, randomized, double-blind comparison of analgesic efficacy and tolerability of Q8003 vs Oxycodone or Morphine for moderate-to-severe postoperative pain following bunionectomy surgery. *Pain Medicine* 2013; 14:1230-1238.

16.4. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej

53. 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.
54. Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov - badanie NCT00361582
55. 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.
56. Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov - badanie NCT00784277

16.5. Ekstrapolacja populacji z badań do wskazań rejestracyjnych w bólu ostrym dla leku Palexia

57. BfArM. Decentralised Procedure Public Assessment Report. Palexia 50 mg, 75 mg, 100 mg film-coated tablets Yantil 50 mg, 75 mg, 100 mg film-coated tablets Tapentadol DE/H/2020-2021/001-003/DC Applicant: Grünenthal GmbH. May 2011

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

58. TGA. Australian Public Assessment Report for Tapentadol, Proprietary Product Name: Palexia IR, Sponsor: CSL Pty Ltd. February 2011
59. CHMP, Wytyczne EMEA programów badań dla leków w leczeniu bólu nocyceptywnego. 2002; CPMP/EWP/612/00
60. EMA 2016 Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WCS00219131.pdf
61. N 22-304 Tapentadol. Division Director Review and Summary Basis for Approval Action Recommendation. November 16, 2008. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022304s000_TOC.cfm

16.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

62. EMA, European Medicine Agency (www.ema.europa.eu) (aktualne na dzień 29.06.2018r.)
63. FDA; Food and Drug Administration (www.fda.gov) (aktualne na dzień 29.06.2018r.)
64. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) (aktualne na dzień 29.06.2018r.)
65. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM491302.pdf> (aktualne na dzień 29.06.2018r.)
66. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM518672.pdf> (aktualne na dzień 29.06.2018r.)
67. Chen Y-J, Chiang C-C, Huang P-J, Huang J, Karcher K, Li H: Tapentadol immediate-release for acute postbunionectomy pain: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in Taiwan. *Curr Med Res Opin* 2015, 31: 2001-2009.
68. Lee YK, Ko JS, Rhim HY, Lee EJ, Karcher K, Li H et al.: Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Current Medical Research and Opinion* 2014, 30: 2561-2570.
69. Sethi P, Agarwal M, Chourasia HR, Singh MP: Effect of single dose pretreatment analgesia with three different analgesics on postoperative endodontic pain: A randomized clinical trial. *J Conserv Dent* 2014, 17: 517-521.
70. Yadav G, Jain G, Samprathi A, Baghel A, Singh D: Role of preemptive tapentadol in reduction of postoperative analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016, 32: 492-496.
71. Hale M et al. "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; 25 (5): 1095-110.
72. Stollenwerk A, Sohns M, Heisig F, Elling C, von Zabern D. Review of post-marketing safety data on Tapentadol, a centrally acting analgesic. *Adv Ther* 2018; 35:12-30.
73. 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* 2014; 30:1051-1056.
74. 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.
75. 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).

16.7. Dyskusja i Ograniczenia

76. EMA 2016; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WCS00219131.pdf [data ostatniego dostępu: 29.06.2018 r.]
77. ANZACA 2015: ACUTE PAIN MANAGEMENT: SCIENTIFIC EVIDENCE Fourth Edition. Australian and New Zealand College of Anaesthetists 2015. ISBN Print: 978-0-9873236-7-5. http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final
78. AAGBI 2013; ACUTE PAIN MANAGEMENT PART 2 ASSESSMENT AND MANAGEMENT ANAESTHESIA TUTORIAL OF THE WEEK 29S <https://www.aagbi.org/sites/default/files/29S%20Acute%20Pain%20Management%20Part%202%20-%20Assessment%20and%20treatment.pdf>

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

79. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, Dogan C, Etropolski M, Eerdekenks M. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014; 17:329-343.

16.8. Inne publikacje wyłączone z analizy głównej – analizowana interwencja

80. 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
81. Afilalo M, Stegmann JU, Upmalis D. Tapentadol immediate release: A new treatment option for acute pain management. *J Pain Res* 2010;3:1-9.
82. Argoff CE: Recent Management Advances in Acute Postoperative Pain. *Pain Pract* 2014, 14: 477-487.
83. Barkin RL, Barkin SJ: Treating postoperative pain in the patient who is in recovery or remission from opioid abuse: Focus on tapentadol. *J Opioid Manage* 2017, 13: 133-134.
84. 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.
85. Berry SH: Analgesia in the Perioperative Period. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015, 45: 1013-1027
86. Budiansky AS, Margaron MP, Eipe N: Acute pain management in morbid obesity – an evidence based clinical update. *Surg Obes Relat Dis* 2017, 13: S23-S32
87. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Li W, Couban RJ et al.: Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ* 2017, 189: E659-E666.
88. 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.]
89. Calvaruso M, Sinagra E, Castellucci M, Spada M, Raimondo D, Rizzo AG: Palexia crystals in gastrointestinal tract, a new entity associated with death following gastrointestinal hemorrhage. 2015, 67: 373-375
90. Carmona-Bayonas A, Jimenez FP, Virizueta EJ: Tapentadol for Cancer Pain Management: A Narrative Review. *Pain Pract* 2017.
91. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogianni G, Yuan Y. Comparison of opioid doctor shopping for tapentadol and oxycodone: a cohort study. *J Pain* 2013 Feb;14(2):158-64.
92. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogianni G, Yuan Y. Risk of opioid shopping behavior: A comparison of two opioids in a large nationwide prescription database. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38(1)
93. Coluzzi F, Fornasari D, Pergolizzi J, Romualdi P: From acute to chronic pain: Tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017, 21: 1672-1683.
94. da-Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes-Anne WS et al.: Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
95. De Leon-Casasola OA. Opioids for the treatment of non-cancer pain. *Rev Mex Anesthesiol* 2012;35(SUPPL1):S321-S327.
96. Deyo RA, Von KM, Duhrkoop D: Opioids for low back pain. *BMJ (Online)* 2015, 350.
97. Dworkin RH, Turk DC, Trudeau JJ, Benson C, Biondi DM, Katz NP et al.: Validation of the short-form McGill pain questionnaire-2 (SF-MPQ-2) in acute low back pain. *J Pain* 2015, 16: 357-366.
98. Erlich DR, Bodine W. Tapentadol (nucynta) for treatment of pain. *Am Fam Physician* 2012 May 1;85(9):910-1.
99. 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.
100. FDA Boxed Warning for Immediate-Release Opioids. *J Pain Palliative Care Pharmacother* 2016, 30: 141-145.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

101. Folkard S, Jennison H, Courquin G, Blythe D, Briant-Evans T Tapentadol as regular postoperative analgesia for hip and knee arthroplasty: Maximising post operative outcomes Int J Surg. 2017; 47: S79 - S80.
102. Franco DM, Ali Z, Levine B, Middleberg RA, Fowler DR: Case report of a fatal intoxication by Nucynta. Am J Forensic Med Pathol 2014, 35: 234-236.
103. 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.
104. Guillen-Astete CA, Cardona-Carballo C, Casa-Resino C Tapentadol versus tramadol in the management of low back pain in the emergency department: Impact of use on the need for reassessments Medicine (Baltimore). 2017; 96(45): e8403
105. Hartrick CT. Tapentadol immediate-release for acute pain. Expert Rev Neurother 2010;10(6):861-9.
106. Hakl M, Fricová J: The possibilities of tapentadol in the pharmacotherapy of breakthrough pain in patients with cancer pain and chronic noncancer pain. Bolest 2015, 18: 194-197.
107. Heinz S: Dual pain therapy: Tapentadol - well-proven in the case of back pain. MMW-Fortschr Med 2016, 158: 98.
108. Hooten WM, Cohen SP: Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. Mayo Clin Proc 2015, 90: 1699-1718.
109. 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
110. Ip WY, Chen PP, Lam JMK, Lee GKW, Lee WK, Li CCF et al.: Multidisciplinary management of painful diabetic peripheral neuropathy: Literature review and updated recommendation. Hong Kong Pract 2016, 38: 13-23.
111. Iyer S, Mohan G, Ramakrishnan S, Theodore S: Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. Ann Card Anaesth 2015, 18: 352-360.
112. 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.
113. Jeong ID, Camilleri M, Shin A, Iturrino J, Bolding 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.
114. 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.
115. Knezevic NN, Tverdohle T, Knezevic I, Candido KD: Unique pharmacology of tapentadol for treating acute and chronic pain. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015, 11: 1475-1492.
116. Kohring JM, Orgain NG: Multimodal Analgesia in Foot and Ankle Surgery. Orthop Clin North Am 2017, 48: 495-505.
117. Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF: Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: A systematic review. Drug Des Dev Ther 2015, 9: 5255-5267.
118. 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.
119. Lange C, Steup A, Black P, Desjardins P. Rapid pain relief after bunionectomy with tapentadol, a novel centrally acting analgesic. Eur J Pain. 2006;10(Suppl 1):S165. Abstract629.
120. Le Lait MC, Severtson SG, Dasgupta N, Green JL, Hall A, Dart RC: The street prices of immediate- and extended-release tapentadol are lower than other schedule II opioid tablets/capsules. Drug Alcohol Depend 2015, 146: e171.
121. Lin J, Chow W, Kim MS, Rupnow MFT, Vo L. Early evaluation of patient characteristics, hospital length of stay and costs among users of tapentadol immediate-release (IR) and oxycodone immediate-release (IR). Reg Anesth Pain Med 2013;38(1).
122. Liu WC, Zheng ZX, Tan KH, Meredith GJ: Multidimensional Treatment of Cancer Pain. Curr Oncol Rep 2017, 19.
123. Lopez RE, Muñoz Carmona DM, Contreras MJ, Torre-Luque A: Tapentadol in the management of opioid-naïve patients with cancer pain. Rev Soc Esp Dolor 2016, 23: 32-38.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

124. March L: Review: In knee or hip OA, opioids reduce pain and improve function but increase adverse events. *Ann Intern Med* 2015, 162: JC8.
125. Mazza A, Tornago S, Gramazio M: Oral analgesics for postoperative pain in total hip arthroplasty. Our experience. *HIP Int* 2015, 25: S109.
126. Mazer-Amirshahi M, Smith K, Savage E, Tran G, Fong A, Zach HA Analysis of look-alike/sound-alike medication errors involving opioid analgesics *J Med Toxicol.* 2017; 13(1): 9 –
127. Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, Huygen F, Morlion B, Neugebauer E et al.: Improving the management of post-operative acute pain: Priorities for change. *Curr Med Res Opin* 2015, 31: 2131-2143.
128. Mendis V: Role of tapentadol in pain management. *Sri Lankan J Anaesthesiol* 2014, 22: 3-10.
129. Mendis V. Role of tapentadol in pain management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012 Mar;73(3):143-7.
130. 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.
131. Mercadante S, Adile C, Giarratano A, Casuccio A: Breakthrough pain in patients with abdominal cancer pain. *Clin J Pain* 2014, 30: 510-514.
132. 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, 30: 2063-2068.
133. Mercadante S: The role of tapentadol as a strong opioid in cancer pain management: a systematic and critical review. *Curr Med Res Opin* 2017, 33: 1965-1969.
134. 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].
135. Miclescu A, Butler S, Karlsten R: The changing face of acute pain services. *Scand J Pain* 2017, 16: 204-210.
136. Moorthy S, Sudar CR, Surendher R, Manimekalai K: Comparison of the efficacy and safety of tramadol versus tapentadol in acute osteoarthritic knee pain: A randomized, controlled trial. *Asian J Pharm Clin Res* 2016, 9.
137. Munoz CDM, L+pez RE, Contreras MJ: Pain treatment with tapentadol in departments of radiation oncology. *Palliative Med* 2014, 28: 847-848.
138. 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.
139. Palmer GM: Pain management in the acute care setting: Update and debates. *J Paediatr Child Health* 2016, 52: 213-220.
140. Pergolizzi JV, Breve F, Taylor R, Raffa RB, Strasburger SE, Lequang JA: Considering tapentadol as a first-line analgesic: 14 questions. *Pain Manage* 2017, 7: 331-339.
141. Ramaswamy S, Chang S, Mehta V: Tapentadol - The evidence so far. *Anaesthesia* 2015, 70: 518-522.
142. Sato Y, Yoshida K, Minegishi Y, Tanaka Y, Sekizawa K: The effectiveness of the symptoms other than pain for the start of opioid therapy. *Palliative Med* 2016, 30: NP247.
143. Saulino M, Averna JF: Evaluation and Management of SCI-Associated Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2016, 20.
144. Sazuka S, Koitabashi T, Ichinohe T: Impact of tapentadol for cancer pain treatment. *J Pain Symptom Manage* 2016, 52: e118.
145. Schellack N, Annor AS: Optimising pain management - An update. *SA Pharm J* 2016, 83: 25-33.
146. Schug SA, Goddard C: Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain. *Ann Palliat Med* 2014, 3: 263-275.
147. Schug SA, Chandrasena C: Pain management of the cancer patient. *Expert Opin Pharmacother* 2015, 16: 5-15.
148. Schug SA, Arshad AAM: Acute and chronic musculoskeletal pain: Pharmacological management. *Med Today* 2017, 18: 14-20.

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

149. Severtson S, Bucher BB, Green J, Dart R: Routes of administration of tapentadol products as reported to poison centers. *J Pain* 2016, 17: S12.
150. Shah D, Shah S, Mahajan A, Shah N, Sanghvi D, Shah R: A comparative clinical evaluation of analgesic efficacy of Tapentadol and ketorolac in mandibular third molar surgery. *Natl J Maxillofac Surg* 2017, 8: 12-18.
151. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ: Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016, 176: 958-968.
152. Smit JW, Oh C, Rengelshausen J, Terlinden R, Ravenstijn PGM, Wang SS et al.: Effects of acetaminophen, naproxen, and acetylsalicylic acid on tapentadol pharmacokinetics: Results of two randomized, open-label, crossover, drug-drug interaction studies. *Pharmacotherapy* 2014, 30: 25-34.
153. Smith TJ, Saiki CB: Cancer Pain Management. *Mayo Clin Proc* 2015, 90: 1428-1439.
154. 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.
155. Stanton M, Drott T, Gummin D, Borys D: A review of tapentadol exposures in adult patients as reported to U.S. Poison centers. *Clin Toxicol* 2014, 52: 797.
156. Stegmann JU, Engels C, Steup A, et al. Tapentadol, a novel centrally acting analgesic with a dual mode of action: Efficacy and safety in clinical acute pain models. *Eur J Pain*. 2006;10(Suppl 1):S167. Abstract.
157. 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.
158. Tapentadol (Palexia) for severe acute pain (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2009.
159. Tawfic QA, Faris AS: Acute pain service: Past, present and future. *Pain Manage* 2015, S: 47-58.
160. 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.
161. Tsutaoka BT, Ho RY, Fung SM, Kearney TE: Comparative Toxicity of Tapentadol and Tramadol Utilizing Data Reported to the National Poison Data System. *Ann Pharmacother* 2015, 49: 1311-1316.
162. Turk DC, Dworkin RH, Trudeau JJ, Benson C, Biondi DM, Katz NP et al.: Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients with Acute Low Back Pain. *J Pain* 2015, 16: 1012-1021.
163. 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.
164. Vachhani A, Barvaliya M, Naik V, Tripathi CB: Cardiovascular abnormalities with single dose of tapentadol. *J Postgrad Med* 2014, 60: 189-191.
165. 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.
166. Vadivelu N, Chang D, Helander EM, Bordelon GJ, Kai A, Kaye AD et al.: Ketorolac, Oxymorphone, Tapentadol, and Tramadol: A Comprehensive Review. *Anesthesiol Clin* 2017, 35: e1-e20.
167. van der Schrier R, Jonkman K, van VM, Olofsen E, Drewes AM, Dahan A, Niesters M An experimental study comparing the respiratory effects of tapentadol and oxycodone in healthy volunteers *Br J Anaesth*. 2017; 119(6): 1169 – 1177
168. Vellucci R, Mattia C, Celidonio L, Mediati RD: Implications of analgesics use in osteoporotic-related pain treatment: Focus on opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016, 13: 89-92
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. Vosburg SK, Severtson SG, Dart RC, Cicero TJ, Kurtz SP, Parrino MW, Green JL Assessment of Tapentadol API Abuse Liability with the Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance (RADARS) System *J Pain*. 2017

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

173. White V, Ballard SL. Meta-analysis of the tolerability of tapentadol. *Pharmacotherapy* 2011;31(10):367e.
174. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF: Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 2017.
175. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA: Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 2017.
176. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF: Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.

16.9. Publikacje wyłączone z analizy głównej – komparatory (oksykodon)

177. Aqua K, Gimbel JS, Singla N, et. al. Efficacy and tolerability of oxymorphone immediate release for acute postoperative pain after abdominal surgery: a randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther.* 2007 Jun;29(6):1000-12
178. Barrett T, Kostenbader K, Nalamachu S, et. al. Safety and Tolerability of Biphasic Immediate-Release/Extended-Release Oxycodone/Acetaminophen Tablets: Analysis of 11 Clinical Trials. *Pain Pract.* 2016 Sep;16(7):856-68
179. Cheung CW, Ching Wong SS, Qiu Q, Wang X, Oral Oxycodone for Acute Postoperative Pain: A Review of Clinical Trials. *Pain Physician.* 2017 Feb;20(2S):SE33-SE52
180. Cheville A, Chen A, Oster G, McGarry L, Narcessian E, A randomized trial of controlled-release oxycodone during inpatient rehabilitation following unilateral total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Apr;83-A(4):S72-6
181. Cooper SA, Precheur H, Rauch D, Rosenheck A, Ladov M, Engel J, Evaluation of oxycodone and acetaminophen in treatment of postoperative dental pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1980 Dec;50(6):496-501.
182. 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
183. Dashkovsky I, Asaulenco S, Cozacov JC, Fleishman G, Preemptive analgesia with controlled-release oxycodone is successful in prevention of post-inguinal herniorrhaphy pain. *J. of Ambulatory Surgery* 11 (2004) 11–13
184. Devarakonda K, Ping H, Brunelle R, Morton T: Half-value duration analysis for oxycodone after single and multiple doses of oral mnr-79S oxycodone/acetaminophen extended-release tablets. *PMRjournal*, 2014, 6: S372
185. Dworkin RH, Barbano RL, Tyring SK, A randomized, placebo- controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain n herpes zoster. *Pain* 142; 2009, 209-217
186. Van Dyke T, Litkowski LJ, Kiersch TA, Zarringhalam NM, Zheng H, Newman K, Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain: a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin Ther.* 2004 Dec;26(12):2003-14
187. 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.
188. Fanelli G, Ghisi D, Berti M, Troglia R, Ortu A, Consigli C, Casati A, Preoperative administration of controlled-release oxycodone as a transition opioid for total intravenous anaesthesia in pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2008 Oct;22(10):2220-8
189. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ, Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults (Review). *The Cochrane Collaboration*; 2009, 3, 1-64
190. Gimbel J, Ahdieh H, The efficacy and safety of oral immediate-release oxymorphone for postsurgical pain. *Anesth Analg.* 2004 Nov;99(5):1472-7
191. Jeong ID, Camilleri M, Shin A 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 May;35(9):1088-96
192. Jokela R, Ahonen J, Valjus M, Seppälä T, Korttila K, Premedication with controlled-release oxycodone does not improve management of postoperative pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth.* 2007 Feb;98(2):255-60
193. Kampe S, Warm M, Kaufmann J, et. al. Clinical efficacy of controlled-release oxycodone 20 mg administered on a 12-h dosing schedule on the management of postoperative pain after breast surgery for cancer. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(2):199-202

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

194. Konstantatos AH, Kavnoudias H, Stegeman JR, et. al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of preemptive oral oxycodone with morphine patient-controlled anesthesia for postoperative pain management in patients undergoing uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(S):1191-7
195. Lim B, Thong SY, Zhu HB, Lim Y, Pre-medication with controlled-release oxycodone in the management of postoperative pain after ambulatory laparoscopic gynaecological surgery.
196. Ma K, Jiang W, Zhou Q, Du DP, The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *Int J Clin Pract.* 2008 Feb;62(2):241-7
197. Singla N, Pong A, Newman K; MD-10 Study Group, Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of pain after abdominal or pelvic surgery in women: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin Ther.* 2005 Jan;27(1):45-57
198. 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
199. Tegen G, Pulzato L, Passarella L, Guidolin D, Zusso M, Giusti P, Randomized placebo-controlled trial on local applications of opioids after hemorrhoidectomy. *Tech Coloproctol.* 2009;13(3):219-24
200. Vaiman M, Krakovski D, Haitov Z. Oxycodone and Dexamethasone for pain management after tonsillectomy: A placebo-controlled EMG assessed clinical trial. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2011;17(10):PI25-PI31
201. Vaiman M, Krakovski D, EMG assessment of analgesia in treatment of posttonsillectomy pain: random allocation, preliminary report. *Clin J Pain.* 2012 Feb;28(2):143-8
202. 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 Manag.* 2013 Mar;3(2):109-18
203. Wang J, Pang L, Han W, Li G, Wang N. Effect of preemptive intravenous oxycodone on low-dose bupivacaine spinal anesthesia with intrathecal sufentanil. *Saudi Medical Journal.* 2015;36(4):437-441
204. Wang N, Wang Y, Pang L, Wang J. Effect of preemptive analgesia with intravenous oxycodone in the patients undergoing laparoscopic resection of ovarian tumor. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2015;31(2):300-303
205. Wang N, Zhang S, Fu Y, Wang J. Effect of preoperative intravenous oxycodone on low-dose ropivacaine spinal anesthesia combined with intrathecal . *Middle East J Anaesthesiol.* 2016 Feb;23(4):437-42
206. Zhou B1, Wang J, Yan Z, Shi P, Kan Z, Liver cancer: effects, safety, and cost-effectiveness of controlled-release oxycodone for pain control after TACE. *Radiology.* 2012 Mar;262(3):1014-21

16.10. Publikacje wyłączone z analizy głównej – komparatory (morfina)

207. Backlund M, Lindgren L, Kajimoto Y, Rosenberg PH, Comparison of Epidural Morphine and Oxycodone for Pain after Abdominal Surgery. *J of Clin Anesth.* 1997; 9:330-35
208. Chang SH, Maney KM, Phillips JP, Langford RM, Mehta V, A comparison of the respiratory effects of oxycodone versus morphine: a randomised, double-blind, placebo-controlled investigation. *Anaesthesia,* 2010, 65, 1007–1012.
209. Cheung CW, Ching Wong SS, Qiu Q, Wang X, Oral Oxycodone for Acute Postoperative Pain: A Review of Clinical Trials. *Pain Physician* 2017; 20:SE33-SE52
210. Eichenbaum G, Gähler K, Etropolski M, Steigerwald I, Pergolizzi J, Kim M, Vorsanger G Does tapentadol affect sex hormone concentrations differently from morphine and oxycodone? An initial assessment and possible implications for opioid-induced androgen deficiency *J Opioid Manage.* 2015; 11(3): 211 – 227
211. Joppich R, Richards P, Kelen R, Stern W, Zarghooni K, et.al. Analgesic Efficacy and Tolerability of Intravenous Morphine Versus Combined Intravenous Morphine and Oxycodone in a 2-Center, Randomized, Double-Blind, Pilot Trial of Patients With Moderate to Severe Pain After Total Hip Replacement. *Clinical Therapeutics* 2012; 34, 1751-1760
212. Kalso E, Pöyhkä R, Onnela P, Linko K, Tigerstedt I, Tammisto T, Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991;35(7):642-6.
213. Kantor TG, Hopper M, Laska E, Adverse effects of commonly ordered oral narcotics. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(1):1-8.

Topentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

214. Kathryn M. Davis, Matthew A. Esposito, Bruce A. Meyer, Oral analgesia compared with intravenous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194, 967–71.
215. Konstantatos A, Kavvoudias H, Stegeman J, Boyd D, Street M, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Preemptive Oral Oxycodone with Morphine Patient-Controlled Analgesia for Postoperative Pain Management in Patients Undergoing Uterine Artery Embolization for Symptomatic Uterine Fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37:1191–1197
216. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J, A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg.* 2009; 109(4):1279-83
217. Lenz H, Raeder J Comparison of IV oxycodone and IV morphine in patient-controlled postoperative analgesia following laparoscopic hysterectomy *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26: 184 –
218. Liu Y-H, Fan Z-Y, Jin Y-Y, Hu Y-H Efficacy and safty of oxycodone hydrochloride injection for general anesthetic recovery *Chin J New Drugs.* 2015; 24(4): 427 – 429
219. McDonnell NJ, Paech MJ, Browning RM, Nathan EA, A randomised comparison of regular oral oxycodone and intrathecal morphine for post-caesarean analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19(1):16-23
220. Miner JR, Moore J, Gray RO, Skinner L, Biros MH, Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2008;15(12):1234-40
221. Osther PJ, Olesen AE, Drewes AM, Pedersen KV A randomized trial of two different opioids for pain mangement after percutaneous nephrolithotomy *J Endourol.* 2014; 28: A86 - A87
222. Pedersen KV 1 , Olesen AE , Drewes AM, Morphine versus oxycodone analgesia after percutaneous kidney stone surgery: a randomised double blinded study. *Urolithiasis* 2013, 41(5):423-430
223. Richards, R Kelen, W Stern, E Neugebauer, C Otto, Comparison of analgesic response and safety of intravenous morphine vs intravenous morphine and oxycodone in a 1:1 ratio in patients with moderate to severe pain following total hip replacement. *J. Pain* 2011; 12(4): 45 –
224. Silvasti M, Rosenberg P, Seppälä T, Svartling N, Pitkänen M, Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(5):576-80
225. Silvasti M, Pitkanen M, Rosenberg P, Seppala T, Svartling N Analgesic efficacy of oxycodone and morphine in i.v. pca *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41: 184 –
226. Tegen G, Pulzato L, Passarella L, Guidolin D, Zusso M, Giusti P, Randomized placebo-controlled trial on local applications of opioids after hemorrhoidectomy. *Tech Coloproctol.* 2009;13(3):219-24
227. Webster L, Efficacy and Safety of Dual-Opioid Therapy in Acute Painpme. *Pain Medicine* 2012; 13: S12–S20
228. Webster L, Richards P, Stern W, Kelen R A double-blind, placebo-controlled study of dual-opioid treatment with the combination of morphine plus oxycodone in patients with acute postoperative pain *J Opioid Manage.* 2010; 6(5): 329 – 340
229. Yao Y-Q, Liu Y-H, Fan Z-Y Clinical observation of oxycodone hydrochloride injection for acute pain during anesthesia recovery period after lower abdominal surgery *Chin J New Drugs.* 2017; 26(6): 661 – 664
230. Xu X., Xue Z., Wang X., Xiong L., Tian M., Wu X, The efficacy and safety of oxycodone hydrochloride injection for postoperative analgesia: a prospective, randomised, blinded, multicentre, positive-controlled clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30: 204 –
231. Zare MA, Ghalyaie AH, Fathi M, et.al. Oral oxycodone plus intravenous acetaminophen versus intravenous morphine sulfate in acute bone fracture pain control: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014; 24(7) 1305-1309.

17. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego.....	20
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (analiza pośrednia)	22
Tabela 3. Charakterystyka nieopublikowanych badań dla ocenianej interwencji (data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2018 r.)	27
Tabela 4. Badania kliniczne fazy II i III dla leku Palexia [58]	35
Tabela 5. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (aktualnych od 2010 roku)	41
Tabela 6. Tabelaryczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną TAP IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego	42
Tabela 7. Ocena natężenia bólu (TOTPAR, SPID; SPRID, PPR, PPID); TAP _{IR_100} vs MOR _{IR_60} oraz TAP _{IR_200} vs MOR _{IR_60} – porównanie bezpośrednie	56
Tabela 8. Ocena pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności; TAP _{IR_100} vs MOR _{IR_60} oraz TAP _{IR_200} vs MOR _{IR_60} – porównanie bezpośrednie	57
Tabela 9. Wyniki oceny punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa; TAP _{IR_100} vs MOR _{IR_60} oraz TAP _{IR_200} vs MOR _{IR_60} – porównanie bezpośrednie	58
Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania MOR _{IR} (12 mg) vs OXY _{IR} (8 mg) – schemat stałych dawek – porównanie bezpośrednie	63
Tabela 11. Bezpieczeństwo dla porównania MOR IR (12 mg) vs OXY IR (8 mg) – schemat stałych dawek – porównanie bezpośrednie	65
Tabela 12. Skuteczność kliniczna dla porównania TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10} (Daniels 2009a, Stegmann 2008).....	67
Tabela 13. Bezpieczeństwo dla porównania TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10} (Daniels 2009a, Stegmann 2008).....	68
Tabela 14. Ocena różnic w zakresie populacji, interwencji (w tym wspólnej grupy referencyjnej), okresu obserwacji oraz ocenianych punktów końcowych pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego TAP _{IR} vs MOR _{IR}	72
Tabela 15. Skuteczność kliniczna – analiza pośrednia; TAP _{IR_50} vs MOR _{IR_12}	73
Tabela 16. Bezpieczeństwo – analiza pośrednia TAP _{IR_50} vs MOR _{IR_12} ; okres obserwacji 48-72 h.....	76
Tabela 17. Skuteczność kliniczna dla porównania OXY _{ER} (10, 20 lub 30 mg) vs OXY _{IR} (15 mg) – porównanie bezpośrednie 80	
Tabela 18. Bezpieczeństwo dla porównania OXY _{ER} (10, 20 lub 30 mg) vs OXY _{IR} (15 mg) przed podaniem kolejnej dawki środka przeciwbólowego**	81
Tabela 19. Ocena różnic w zakresie populacji, interwencji (w tym wspólnej grupy referencyjnej), okresu obserwacji oraz ocenianych punktów końcowych pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego TAP IR vs OXY ER	84
Tabela 20. Bezpieczeństwo – analiza pośrednia TAP _{IR_75} vs OXY _{ER_20} okres obserwacji 6-8h	87
Tabela 21. Ocena skuteczności klinicznej leczenia w „elastycznym” schemacie dawkowania TAP IR vs OXY IR; okres obserwacji 2 – 10 dni – porównanie bezpośrednie	93
Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa leczenia w „elastycznym” schemacie dawkowania TAP IR vs OXY IR; – porównanie bezpośrednie –okres obserwacji 7 – 10 dni	107
Tabela 23. Skuteczność kliniczna dla porównania TAP _{IR} (50mg, 75 mg, 100 mg) vs OXY _{IR} (10 mg, 15 mg) - schemat stałych dawek– porównanie bezpośrednie	117
Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa; TAP IR (50 mg, 75 mg, 100 mg) vs OXY IR (10 mg, 15 mg) – schemat stałych dawek – porównanie bezpośrednie	133
Tabela 25. Skuteczność kliniczna dla porównania TAP _{IR} (50mg, 75 mg) vs OXY _{IR} (10 mg).	156
Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa; TAP _{IR} (50 mg, 75 mg) vs OXY _{IR} (10 mg) – schemat stałych dawek.....	158
Tabela 27. Wyniki metaanaliz dla porównania TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10} oraz TAP _{IR_75} vs OXY _{IR_10} w okresie obserwacji 10-14 dni dla badań Hartrick 2009 i Etropolski 2011– ocena bezpieczeństwa	163

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 28. Efektywność kliniczna tapentadolu IR w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, w różnych modelach bólu*	168
Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Palexia® (tapentadol IR) w oparciu o ChPL	172
Tabela 30. Tabelaiczne zestawienie wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo TAP _{IR} (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego	176
Tabela 31. Zestawienie wyników i wniosków pozostałych przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo stosowania TAP _{IR} (Palexia®) vs PL w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego	178
Tabela 32. Kryteria włączenia i wykluczenia do badań Hale 2009 [71], Lee 2014 [68], Sethi 2014 [69], Chen 2015 [67], Yadav 2016 [70]	182
Tabela 33. Charakterystyka badań Hale 2009 [71], Lee 2014 [68], Sethi 2014 [69], Chen 2015 [67], Yadav 2016 [70]	183
Tabela 34. Wyniki dotyczące punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR)	184
Tabela 35. Charakterystyka badań retrospektywnych	189
Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	192
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia uzależnienia od opioidów, nadużyć zakupowych i nadużyć opioidów; TAP _{IR} vs OXY _{IR}	194
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	215
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	215
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Embase	216
Tabela 41. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla oceny interwencji w serwisie internetowym: www.clinicaltrials.gov	216
Tabela 42. Strategia wyszukiwania Pubmed	218
Tabela 43. Strategia wyszukiwania Cochrane	219
Tabela 44. Strategia wyszukiwania Embase	220
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	221
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	225
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w basie Embase	228
Tabela 48. Charakterystyka badania Kleinert 2008	235
Tabela 49. Charakterystyka badania Gammaitoni 2003	239
Tabela 50. Charakterystyka badania Sunshine 1996	241
Tabela 51. Charakterystyka badań Daniels 2009a i Stegmann 2008	244
Tabela 52. Charakterystyka badań Daniels 2009b	252
Tabela 53. Charakterystyka badań Biondi 2013, Vorsanger 2013b i Vorsanger 2013a	256
Tabela 54. Charakterystyka badania Richards 2013	270
Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań włączonych do analizy głównej po stronie tapentadolu: Gammaitoni 2003, Sunshine 1996, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Stegmann 2008, Biondi 2013, Vorsanger 2013a i Vorsanger 2013b, Kleinert 2008 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	279
Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań włączonych do analizy głównej po stronie morfiny: Richards 2013 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	281
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań włączonych do analiz dodatkowych: Hale 2009, Lee 2014, Chen 2014, Yadav 2016, Sethi 2014 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	282
Tabela 58. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych	283

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej

Tabela 59. Ocena wiarygodności badań <i>Cepeda</i> 2013 i <i>Cepeda</i> 2014 w skali NOS.....	284
Tabela 60. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [16, 17].....	284
Tabela 61. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR	285

18. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zastosowali leki ratunkowe w postaci paracetamolu 1 lub 2 dawki w czasie trwania badania – 72 godziny; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	130
Wykres 2. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwanie leczenie z powodu AEs w okresie obserwacji 72h; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	147
Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu ogółem – 72 godziny; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	147
Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności – 72 godziny; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	148
Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły wymioty – 72 godziny; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	149
Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaparcia – 72 godziny; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	149
Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy – 72 godziny; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	150
Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła senność – 72 godziny; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	151
Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – 72 godziny; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	151
Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił świąd – 72 godziny; TAP _{IR_50} vs OXY _{IR_10}	152
Wykres 11. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (TAP IR)	232
Wykres 12. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (MOR IR)	234
Wykres 13. Metaanaliza różnicy średnich dla SPID-48 - 2 dni; TAP _{IR} vs OXY _{IR}	293
Wykres 14. Metaanaliza różnicy średnich dla SPID-72 – 3 dni; TAP _{IR} vs OXY _{IR}	293
Wykres 15. Metaanaliza różnicy średnich dla SPID-120 – 5 dni; TAP _{IR} vs OXY _{IR}	294
Wykres 16. Metaanaliza różnicy średnich dla SPID-240 – okres obserwacji 10 dni; TAP _{IR} vs OXY _{IR}	294
Wykres 17. Metaanaliza różnicy średnich dla TOTPAR-48 - 2 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	295
Wykres 18. Metaanaliza różnicy średnich dla TOTPAR-72 - 3 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	295
Wykres 19. Metaanaliza różnicy średnich dla TOTPAR-120 - 5 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	296
Wykres 20. Metaanaliza różnicy średnich dla SPRID-48 - 2 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	297
Wykres 21. Metaanaliza różnicy średnich dla SPRID-72 - 3 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	297
Wykres 22. Metaanaliza różnicy średnich dla ogólnej oceny korzyści z leczenia wg. PGIC - 7-10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	298
Wykres 23. Metaanaliza różnicy średnich dla ogólnej oceny korzyści z leczenia wg. CGIC - 7-10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	298
Wykres 24. Metaanaliza różnicy średnich dla oceny satysfakcji pacjenta z leczenia - 5 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	299
Wykres 25. Metaanaliza różnicy średnich dla oceny satysfakcji pacjenta z leczenia; 10-dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	299
Wykres 26. Metaanaliza różnicy dla $\geq 30\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 3 dniowy okres obserwacji - TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	300
Wykres 27. Metaanaliza różnicy dla $\geq 30\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 5 dniowy okres obserwacji - TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	300
Wykres 28. Metaanaliza różnicy dla $\geq 30\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 10 dniowy okres obserwacji - TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	301
Wykres 29. Metaanaliza różnicy dla $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 3 dniowy okres obserwacji - TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	301
Wykres 30. Metaanaliza różnicy dla $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 5 dniowy okres obserwacji - TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	302
Wykres 31. Metaanaliza różnicy dla $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu) - 10 dniowy okres obserwacji - TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	302

Wykres 32. Metaanaliza różnicy dla parametru bardzo duża lub znaczna poprawa (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	303
Wykres 33. Metaanaliza różnicy dla parametru bardzo duża poprawa (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	303
Wykres 34. Metaanaliza różnicy dla parametru znaczna poprawa (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	303
Wykres 35. Metaanaliza różnicy dla parametru minimalna poprawa (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	303
Wykres 36. Metaanaliza różnicy dla parametru brak zmian (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	304
Wykres 37. Metaanaliza różnicy dla parametru minimalne pogorszenie (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	304
Wykres 38. Metaanaliza różnicy dla parametru znaczne pogorszenie (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	305
Wykres 39. Metaanaliza dla różnicy parametru bardzo duże pogorszenie (PGIC – lewy wykres oraz CGIC – prawy wykres) – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	305
Wykres 40. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu bardzo zadowolony – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs OXY _{IR}	306
Wykres 41. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu trochę zadowolony – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	306
Wykres 42. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu nieznacznie zadowolony – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	307
Wykres 43. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu ani zadowolony ani niezadowolony – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	307
Wykres 44. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu nieznacznie niezadowolony – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	308
Wykres 45. Metaanaliza oceny satysfakcji pacjentów z leczenia wg. 7-punktowej skali dla punktu bardzo niezadowolony – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	308
Wykres 46. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły przerwania badania ogółem – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	309
Wykres 47. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły przerwania badania z powodu AEs (po lewej) i z powodu braku skuteczności (po prawej) – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs OXY _{IR}	309
Wykres 48. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie TEAEs – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	310
Wykres 49. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły TEAEs – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	310
Wykres 50. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	311
Wykres 51. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły wymioty – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	311
Wykres 52. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	312
Wykres 53. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaparcia – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	312
Wykres 54. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	313
Wykres 55. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	313
Wykres 56. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła senność – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	314
Wykres 57. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	314
Wykres 58. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	315
Wykres 59. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił świąd – 7 – 10 dni; TAP _{IR} vs. OXY _{IR}	315

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie oponowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej