



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Palexia (tapentadol)
we wskazaniach:**

- wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji,
 - nowotwory złośliwe.

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.16.2018

Data ukończenia: 22 listopada 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Grünenthal GmbH.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Grünenthal GmbH

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ANZCA	Australian and NewZealand College of Anaesthetists
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APS	American Pain Society
AR	Analiza racjonalizacyjna
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	Analiza wpływu na budżet
BPI	Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory)
CD	Cena detaliczna
CGIC	Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii lekarza (ang. clinicians global impression of change)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COWS	Kwestionariusz klinicznej oceny objawów odstawienia opioidów (ang. clinical opiate withdrawal scale)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAPC	European Association for Palliative Care
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H2H	Head-to-head
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MOR IR	Morfina o natychmiastowym uwalnianiu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	Number needed to harm

NNT	Number needed to treat
NRS	Skala numeryczna (ang. numerical rating scale)
OME	Oral morphine equivalents
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OXY CR	Oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu
OXY ER	Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu
OXY IR	Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu
PCA	Patient Controlled Analgesia
PGE	Poprawa leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. patient global evaluation)
PGIC	Kwestionariusz ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. patient global impression of change)
PID	Różnica w intensywności bólu (ang. pain intensity difference)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PPAR	Wartość szczytowa redukcji nasilenia bólu
PPID	Wartość szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu (ang. peak pain intensity difference)
PPR	Wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu (ang. peak pain relief)
PTAiIT	Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii
PTBB	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
PTMP	Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDD	Rzeczywiste dzienne dawki
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
Rp	Lek dostępny w aptece na receptę
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire
SOWS	Kwestionariusz subiektywnej oceny objawów odstawienia opioidów (ang. subjective opiate withdrawal scale)
SPI	Suma nasilenia bólu (ang. summed pain intensity)
SPID	Suma różnic w nasileniu bólu (ang. sum of pain intensity difference)

SPRID	Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (ang. summed pain relief intensity difference)
TAP IR	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu
TEAEs	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TOTPAR	Całkowita redukcja bólu, czyli sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu (ang. total pain relief)
TPPAR	Czas do wystąpienia PPAR
TPPID	Czas do wystąpienia PPID
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VAS	Skala wzrokowo-analogowa (ang. visual analogue scale)
VRS	Skala słowna (ang. verbal rating scale)
WDN	Wysokość dopłaty NFZ
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	39
4. Ocena analizy klinicznej	40
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	40
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	41
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	47
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	50
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	58
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	58

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	58
4.3.	Komentarz Agencji	59
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	61
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	66
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	67
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	70
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	71
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	72
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	72
5.4.	Komentarz Agencji	76
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	78
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	78
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	85
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	86
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	86
6.4.	Komentarz Agencji	87
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	89
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	90
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	91
11.	Kluczowe informacje i wnioski	92
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	95
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	98
14.	Źródła.....	99
15.	Załączniki.....	101

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	18.09.2018 r. PLR.4600.3462.2018.PB.2 PLR.4600.3461.2018.PB.2 PLR.4600.3464.2018.PB.2 PLR.4600.3463.2018.PB.2 PLR.4600.3465.2018.PB.2 PLR.4600.3466.2018.PB.2
---	---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Palexia (tapentadolum), tabletki powlekane, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865802
 - Palexia, (tapentadolum), tabletki powlekane, 75 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865840
 - Palexia, (tapentadolum), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865871
 - Wnioskowane wskazanie:
 - wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji, tj. leczenie dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych
 - nowotwory złośliwe
-

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

Lek, dostępny w aptece na receptę:

- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu: nowotwory złośliwe
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń – 50%
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu: nowotwory złośliwe – bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Palexia (tapentadolum), 50 mg –
 - Palexia (tapentadolum), 75 mg –
 - Palexia (tapentadolum), 100 mg –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Grünenthal GmbH

Zieglerstraße 6

52078 Aachen

Niemcy

Wnioskodawca:

Grünenthal GmbH

Zieglerstraße 6

52078 Aachen

Niemcy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 18.09.2018 r., znaki PLR.4600.3462.2018.PB.2, PLR.4600.3461.2018.PB.2, PLR.4600.3464.2018.PB.2, PLR.4600.3463.2018.PB.2, PLR.4600.3465.2018.PB.2, PLR.4600.3466.2018.PB.2 (data wpływu do AOTMiT 18.09.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Palexia (tapentadolum), tabletki powlekane, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865802
- Palexia (tapentadolum), tabletki powlekane, 75 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865840
- Palexia (tapentadolum), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865871

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.10.2018 r., znak OT.4330.16.2018.AR.11. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.11.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, ██████████, Kraków, sierpień 2018 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, ██████████, Kraków, sierpień 2018 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, ██████████, Kraków, sierpień 2018 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, ██████████, Kraków, sierpień 2018 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, ██████████, Kraków, sierpień 2018 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Palexia (tapentadol IR) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie dn. 18.10.2018 r. (znak: OT.4330.16.2018.AR.11).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Palexia, 50 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN: 5909990865802 Palexia, 75 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN: 5909990865840 Palexia, 100 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN: 5909990865871
Kod ATC	N02AX06 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, inne opioidy)
Substancja czynna	tapentadol (w postaci chlorowodoru)
Wnioskowane wskazanie	- wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji - nowotwory złośliwe
Dawkowanie	Schemat dawkowania należy dostosować do indywidualnego nasilenia dolegliwości bólowych danego pacjenta, wcześniejszego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta. Zalecaną dawką początkową jest tabletki powlekane zawierająca 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. Następna dawka 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. Nie badano całkowitych dawek dobowych większych niż 700 mg tapentadolu pierwszego dnia leczenia i podtrzymujących dawek dobowych większych niż 600 mg tapentadolu, w związku z czym nie zaleca się ich stosowania. Czas trwania leczenia Tabletki powlekane są przeznaczone do stosowania w bólu ostrym. Jeżeli przewiduje się lub jeżeli stanie się to konieczne, żeby pacjent był leczony długotrwale produktem Palexia i osiągnięto skuteczne zmniejszenie bólu, przy nieobecności niedających się tolerować działań niepożądanych, należy rozważyć możliwość przestawienia pacjenta na leczenie tabletkami o przedłużonym uwalnianiu. Jak w przypadku każdego leczenia objawowego, należy ciągle oceniać konieczność kontynuowania leczenia tapentadolem.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.

Źródło: ChPL

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 maja 2011, URPLWMIpB
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Palexia jest wskazany do leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Palexia nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W 2014 r. przedmiotem oceny Agencji był preparat Palexia retard (tapentadolum) we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe (zarejestrowane wskazanie to: leczenie bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych). Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Palexia Retard, jednocześnie zgłaszając następujące uwagi do zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka: „konieczne jest zmodyfikowanie proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka i obniżenia ceny detalicznej leku do najniższej ceny w UE” (Stanowiska Rady Przejrzystości z 17 listopada 2014 r.: 337/2014, 338/2014, 339/2014, 340/2014, 341/2014). Proponowany instrument dzielenia ryzyka dla Palexi retard zakładał

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<p>██████████ (Palexia, 50 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN: 5909990865802)</p> <p>██████████ (Palexia, 75 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN: 5909990865840)</p> <p>██████████ (Palexia, 100 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN: 5909990865871)</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	<p>- w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (dotyczy wskazania: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji)</p> <p>- w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym (dotyczy wskazania: nowotwory złośliwe)</p>
Poziom odpłatności	<p>- 50% (dotyczy wskazania: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji)</p> <p>- bezpłatnie (dotyczy wskazania: nowotwory złośliwe)</p>
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	- wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji - nowotwory złośliwe
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym (leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych). Różnice w treści wskazań podanych we wnioskach refundacyjnych wynikają z wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej. Dla wniosków dotyczących kategorii „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń” wnioskowane wskazanie to „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, natomiast dla kategorii: „w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym” wnioskowane wskazanie to „nowotwory złośliwe”.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Palexia refundacją będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Zdaniem analityków Agencji nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla wnioskowanych warunków objęcia refundacją w zakresie utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. Z 2018 r. poz. 105 i poz. 110) na liście leków refundowanych znajduje się inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną tapentadol – preparat Palexia retard (tabletki o przedłużonym uwalnianiu). W związku z tym istnieje możliwość zakwalifikowania preparatu Palexia do wspólnej, istniejącej grupy limitowej o nazwie 153.5, Opioidowe leki przeciwbólowe – tapentadol. W analizie wnioskodawcy nie wykazano, aby różnice w postaci farmaceutycznej wnioskowanej interwencji względem interwencji już refundowanej (Palexia – tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, Palexia retard – tabletki o przedłużonym uwalnianiu) w istotny sposób wpływały na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, co mogłoby stanowić uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla preparatów zawierających tą samą substancję czynną co preparaty już refundowane.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Palexia, będzie on dostępny w aptece na receptę przy odpłatnościach:

- 50% (dotyczy wskazania: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji),
- bezpłatnie (dotyczy wskazania: nowotwory złośliwe).

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych poziomów odpłatności za lek.

Instrument dzielenia ryzyka

Rada Przejrzystości uznała wówczas, że konieczne jest zmodyfikowanie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka – stanowiska RP z 17 listopada 2014 r. (szczegóły rozdz. 3.1.1.3 AWA).

Biorąc pod uwagę wielkość opakowania wnioskowane ceny leku Palexia do aktualnych urzędowych ceny zbytu leku Palexia retard zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. (szczegóły rozdz. 3.1.1.3 AWA).

Według informacji zamieszczonych we wnioskach refundacyjnych proponowane przez wnioskodawcę ceny preparatu Palexia dla poszczególnych dawek są

3.2. Problem zdrowotny

Definicja (Ból ostry, ICD-10: R52.0)

Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją, ból określany jest jako nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnie zagrażającym uszkodzeniem ciała albo opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia. Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegawczo-ochronne działanie.

Biorąc pod uwagę kryteria czasowe, można wyróżnić ból ostry i przewlekły. O bólu przewlekłym mówi się wtedy, gdy trwa dłużej niż 3 miesiące lub utrzymuje się mimo wygojenia tkanek i wymaga regularnej terapii przeciwbólowej. **Ból ostry** pojawia się nagle, posiada zazwyczaj wyraźną przyczynę i lokalizację – uszkodzenie tkanki, zagrożenie uszkodzenia ciała lub choroba, zarówno skóry, jak i głębiej położonych tkanek.

Ból towarzyszący nowotworom jest różnorodny, podobnie jak mechanizmy jego powstawania. Może on mieć charakter ostry, przewlekły lub — najczęściej — przewlekły, przebiegający z zaostrzeniami. Określenie „ból nowotworowy” odnosi się do bólów spowodowanych jakimkolwiek procesem nowotworowym, powstałych jako konsekwencja leczenia lub obydwu tych sytuacji jednocześnie.

Źródło: Dobrogowski 2009, Dobrogowski 2011, Wordliczek 2007, Szczeklik 2017, de Walden-Galuszko 2015, Jarosz 2007, Korzeniowska 2010, AWA Palexia Retard (Nr: AOTM-OT-4350-36/2014)

Etiologia i patogeneza

Proces powstawania odczucia bólowego nosi nazwę „nocycepcji”. Obejmuje on cztery etapy: transdukcję, przewodzenie, modulację i percepcję. W procesie transdukcji zamiana energii działającego bodźca uszkodzającego (mechanicznego, termicznego, chemicznego) na impuls elektryczny przewodzony włóknami nerwowymi odbywa się w obwodowych zakończeniach nerwowych neuronu nocycceptorowego (I neuron drogi bólowej), tak zwanych nocycceptorach. Uszkodzenie tkanek prowadzi do uwalniania wielu mediatorów, między innymi: substancji P, bradykininy, histaminy, serotoniny, prostanoidów czy cytokin, które są odpowiedzialne za rozwój tak zwanego zapalenia neurogennego w miejscu urazu. Klinicznie przejawia się to bólem, obrzękiem i zaczerwienieniem oraz obecnością hiperalgezji w uszkodzonych tkankach. Informacja nocycceptywna, zakodowana w postaci impulsu elektrycznego, dociera w procesie przewodzenia do zwoju korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych (DRG, *dorsal root ganglion*) (zwój rdzeniowy). Tam powoduje uwalnianie aminokwasów pobudzających, substancji P, neurokininy A oraz innych peptydów, które — poprzez dendryty komórek — są transportowane z DRG do synaps tworzonych przez ośrodkowe zakończenia neuronu nocycceptorowego w rogu tylnym rdzenia kręgowego. Razem z innymi czynnikami pełnią tam rolę neuroprzekaźników lub neuromodulatorów. Z rogu tylnego rdzenia kręgowego informacja nocycceptywna jest przekazywana do wyższych pięter OUN przede wszystkim drogami zlokalizowanymi w przedniobocznym kwadrancie istoty białej rdzenia kręgowego i w sznurach tylnych (boczną drogą rdzeniowo-wzgórzową, przyśrodkową drogą rdzeniowo-wzgórzową, drogą rdzeniowo-śródmózgowiową i rdzeniowo-siatkowatą). Końcowym etapem procesu nocyccepcji

jest percepcja mająca miejsce w mózgowiu. Spełnia ona rolę poznawczą i jest odpowiedzialna za uświadomienie działania stymulacji bólowej, jej ocenę oraz za reakcje afektywne i emocjonalne. Tutaj powstają lęk, agresja i gniew oraz są kształtowane modele zachowań związanych z zapamiętanym bólem.

Ze względu na mechanizm powstawania, ból można podzielić na:

- ból fizjologiczny – ostry (np. ukłucie), ustępuje w chwili ustania działania bodźca bólowego, ostrzega przed zagrażającym uszkodzeniem;
- ból patologiczny – przewlekły, wiąże się z procesem chorobowym lub zranieniem, powodującym uszkodzenie tkanek; uwalniające się z uszkodzonych tkanek substancje są źródłem nowych impulsów bólowych, podtrzymujących uczucie bólu pomimo ustania działania pierwotnego bodźca bólowego.

Ze względu na miejsce powstania, ból dzielimy na:

- receptorowy (nocyceptywny) – spowodowany podrażnieniem receptorów bólu;
- przewodzeniowy – spowodowany uszkodzeniem nerwów obwodowych, korzeni nerwowych lub dróg wstępujących w rdzeniu kręgowym przewodzących ból;
- ośrodkowy – powstający w ośrodkach mózgu odpowiedzialnych za wrażenie bólu.

Bóle u pacjentów z chorobą nowotworową mogą być spowodowane następującymi przyczynami:

- bezpośrednio przez guz nowotworowy, na skutek ucisku, naciekania i niszczenia tkanek i narządów w jego otoczeniu (70-75%); są to „bóle nowotworowe” w ścisłym znaczeniu tego terminu;
- pośrednio przez chorobę nowotworową (np. w przypadku odleżyn lub kandydozy jamy ustnej) (5-20%);
- przez leczenie przeciwnowotworowe (np. bóle po mastektomii, polineuropatie obwodowe po chemioterapii) (10-25%);
- schorzeniami współistniejącymi (np. chorobą zwyrodnieniową stawów) (3-10%).

Bóle ostre w tej grupie chorych są z reguły następstwem bolesnych procedur diagnostycznych i leczniczych, ale mogą też być spowodowane bezpośrednio przez nowotwór (np. w wyniku złamania patologicznego w miejscu przerzutu do kości) lub choroby współistniejącej.

Źródło: Szczeklik 2017, de Walden-Galuszko 2015, Dobrogowski 2011, AWA Palexia Retard (Nr: AOTM-OT-4350-36/2014)

Rozpoznawanie

Ból kojarzony jest przede wszystkim z negatywnym przeżyciem człowieka, któremu towarzyszą:

- doznania fizyczne: brak apetytu, nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia rytmu snu i czuwania, ograniczenie aktywności fizycznej;
- doznania psychiczne: lęk, strach, gniew, przygnębienie, depresja;
- doznania socjalne: ograniczenie roli społecznej, rodzinnej;
- doznania duchowe: cierpienie.

Analizując zjawisko percepcji bólu od strony psychologicznej wyznacza się dwa parametry: próg czucia bólu i próg tolerancji bólu. Próg czucia bólu to takie natężenie bodźca zmysłowego, które człowiek odczuwa jako ból. Wartość ta jest względnie stała i charakterystyczna dla każdego człowieka. Obserwacje kliniczne wskazują, że niższy próg czucia bólu występuje zwykle u kobiet i u osób w starszym wieku. Próg tolerancji bólu to maksymalne natężenie, które człowiek jest w stanie znieść (tolerować). Wartość tego parametru jest zmienna i zależna od wielu czynników psychicznych. Podstawą diagnostyki i klasyfikacji bólu jest zebranie szczegółowego wywiadu bólowego z pacjentem, który pozwala na określenie:

- lokalizacji bólu (miejsce odczuwania maksymalnego bólu, jego promieniowanie i rozprzestrzenianie);
- czasu trwania bólu (ból przerywany czy ciągły, występowanie okresów bezbólowych lub o niewielkim natężeniu bólu);
- przebiegu bólu (ból pojawiający się nagle czy stopniowo);
- jakości bólu (określenie charakterystyki bólu, np. ból przeszywający, pulsujący);
- natężenia bólu (wskazanie na numerycznej lub wizualnej skali bólu natężenia bólu odczuwanego w danym momencie);

- objawów towarzyszących (np. nudności, wymioty, obrzęk, osłabienie);
- zachowania podczas bólu (ograniczenie aktywności ruchowej, zmiany w diecie);
- dotychczasowego leczenia (metody farmakologiczne i nefarmakologiczne, brak skuteczności danej terapii, działania niepożądane warunkujące przerwanie terapii).

Wywiad dotyczący bólu u pacjentów z chorobą nowotworową powinien uwzględniać: lokalizację i promieniowanie bólu; tzw. wzorzec czasowy bólu (od kiedy pacjent odczuwa ból, czy ma charakter ciągły/przerywany, itp.); jakość bólu (nieprzyjemne uczucie parzenia, pieczenia); natężenie bólu; czynniki nasilające/łagodzące ból; ocena bólów przebijających; znaczenie bólu dla chorego; cierpienie psychiczne, społeczne i duchowe.

Skale oceny bólu

Do najczęściej stosowanych skal oceny bólu należą:

- skala słowna (VRS, ang. verbal rating scale) – oceniająca ból w sposób opisowy, zawiera szereg kolejno ustawionych cyfr z przypisanymi do nich określeniami stopnia natężenia bólu, wyróżnia się m.in. skalę czterostopniową (0 – brak bólu, 1 – ból lekki, 2 – ból silny, 3 – ból nie do zniesienia) i pięciostopniową (skala Likerta) (bardzo małe nasilenie, małe nasilenie, średnie nasilenie, duże nasilenie, bardzo duże nasilenie);
- skala numeryczna (NRS, ang. numerical rating scale) – oceniająca ból w skali liczbowej od 0 (brak bólu) do 10 (najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić). Silnym bólem w przebiegu choroby nowotworowej nazywa się ból o natężeniu >6.
- skala wzrokowo-analogowa (VAS, ang. visual analogue scale) – ma charakter graficzny, pacjent zaznacza stopień natężenia bólu na odcinku 10 cm.

Źródło: Korzeniowska 2010, de Walden-Gałuszko 2015, Wordliczek 2007, AWA Palexia Retard (Nr: AOTM-OT-4350-36/2014)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Ból ostrzega o zagrażającym w następstwie urazu czy choroby uszkodzeniu tkanek i wyzwała odruchową i behawioralną odpowiedź organizmu mającą na celu ograniczenie do minimum skutków tego uszkodzenia. Jeżeli uszkodzenie tkanek jest nieuniknione, to zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) dochodzi do zainicjowania zmian wyrażających się bólem i nadwrażliwością w odpowiedzi na odczyn zapalny w tkankach otaczających struktury nerwowe. Ból wymusza ograniczenie aktywności, a towarzyszące mu zwiększenie wrażliwości tkanek ułatwia zdrowienie poprzez minimalizowanie możliwości wystąpienia dalszych uszkodzeń na drodze unikania wszystkich bodźców, nie tylko szkodliwych. W wielu przypadkach to właśnie ból jest pierwszym objawem skłaniającym do kontaktu z lekarzem, aczkolwiek w niektórych sytuacjach (np. choroba nowotworowa) ból może się pojawić znacznie później niż początek choroby. Ból występujący w czasie uszkodzenia lub choroby inicjuje segmentarną i ponadsegmentarną odpowiedź OUN, która pomaga ustrojowi utrzymać homeostazę w okresie rozwoju procesu patologicznego. Reakcje te dotyczą przede wszystkim zmian w układzie krążenia (przyspieszenie rytmu serca, wzrost rzutu serca, zwiększenie przepływu krwi w mózgu i mięśniach) oraz oddychania (przyspieszenie i pogłębienie oddechów). Jednakże utrzymywanie się tych zmian przez dłuższy czas (to znaczy brak skutecznego uśmierzania bólu), powoduje występowanie wielu powikłań. Powikłania te w znacznej mierze wynikają ze zmian neuroendokrynych oraz aktywacji układu współczulnego i mogą dotyczyć układu krążenia, oddechowego i przewodu pokarmowego. Zwiększa się także ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz zaburzeń procesu gojenia się ran. Ponadto w następstwie zmian neuroplastycznych w OUN może dojść do rozwoju hiperalgezji utrzymującej się wielokrotnie dłużej niż wywołująca je obwodowa stymulacja nocycyptywna. W przeważającej większości przypadków prawidłowo prowadzone postępowanie przeciwbólowe oraz procesy naturalnego zdrowienia tkanek sprawiają, że ostry ból zwykle zanika po upływie kilku lub kilkunastu dni. Jednakże w przypadku braku lub też nieskutecznego leczenia przeciwbólowego utrzymujący się ból powoduje narastanie zmian patofizjologicznych w OUN i ostra postać bólu może się przekształcić w przewlekły zespół bólowy (np. przetrwały ból pooperacyjny lub pourazowy).

Źródło: Dobrogowski 2011, AWA Palexia Retard (Nr: AOTM-OT-4350-36/2014)

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez GUS, 56% populacji w wieku 15 lat i starszym w okresie ostatnich 4 tygodni poprzedzających badanie odczuwało ból lub dyskomfort fizyczny. Z czego silny lub wyjątkowo silny ból deklarowało 10% populacji.

Najczęściej ból deklarowały osoby najstarsze tj. powyżej 80 roku życia (92%), 88% osób w grupie 70-79 lat, 75% 60-latków, 70% 50-latków oraz ponad połowa osób w grupie 40-49 lat. Według danych GUS, kobiety

częściej odczuwają ból lub dyskomfort fizyczny, tj. 61% vs 51% mężczyzn. Ponadto kobiety częściej odczuwały ból o natężeniu silnym i wyjątkowo silnym (11,8% kobiet i 7,6 % mężczyzn). (GUS 2009).

Wg PUO 2013 ból nowotworowy dotyczy 75% chorych na zaawansowane nowotwory co oznacza, iż problem ten dotyczy w Polsce około od 50 do 64 tys. nowych chorych na nowotwory złośliwe. W Polsce żyje 200 tysięcy pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych. Częstość występowania bólu, zależy od rodzaju nowotworu, np. ból z nowotworem trzustki występuje u 100% populacji, z chłoniakiem u 20-69% a z białaczką 5-58%.

Źródło: Kocot 2014, GUS 2009, AWA Palexia Retard (Nr: AOTM-OT-4350-36/2014)

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie przeciwbólowe polega na doborze leków analgetycznych oraz jednoczesnego stosowania leczenia uzupełniającego. Leczenie analgetyczne dobierane jest na podstawie nasilenia bólu, określanego za pomocą skal analgetycznych oraz drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, a towarzyszące mu leczenie uzupełniające na podstawie ustalonego szczegółowo rozpoznania patomechanizmu bólu.

W leczeniu bólów nowotworowych kluczową rolę odgrywają leki opioidowe. Klasyczny podział opioidów na słabe/umiarkowane oraz silne opioidy ma coraz mniejszą użyteczność, ponieważ niskie dawki tzw. silnych opioidów mogą być tak samo bezpieczne jak tzw. słabe opioidy. W przypadkach nasilenia się działań niepożądanych stosuje się tzw. rotację opioidów, czyli dobór innego leku opioidowego dla konkretnego chorego.

W terapii bólu stosuje się także nieopiodowe leki przeciwbólowe np. z grupy NLPZ, paracetamol czy nefopam. NLPZ stosowane są jako składowa tzw. multimodalnego postępowania przeciwbólowego w terapii ostrych i przewlekłych zespołów bólowych. Stosowane są jako leki wspomagające terapię opioidami, pozwalając na zmniejszenie dawek opioidu o ok. 30-50% oraz związanych z tym leczeniem działań niepożądanych (tj. nudności, wymiotów, senności, zawrotów głowy).

Źródło: Jarosz 2008, Wordliczek 2007, AWA Palexia Retard (Nr: AOTM-OT-4350-36/2014)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ (pismo z dn. 9.11.2018, znak: DGL.4450.261.2018 2018.61180.MB) w latach 2016-2018 odnotowano odpowiednio: 7 279, 7 164, 4 350 pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: R52.0 (ból ostry); odpowiednio 980 943, 1 010 116, 907 254 pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C00-C97 (nowotwory złośliwe) oraz odpowiednio 142, 98, 64 pacjentów w wieku powyżej 18 lat, u których jednocześnie wystąpiło rozpoznanie główne lub współistniejące wg ICD-10: R52.0 (ból ostry) i rozpoznanie C00-C97 (nowotwory złośliwe).

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej					
NFZ	Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:		2016	2017	2018*
R52.0	Liczba pacjentów ≥ 18 roku życia		7 279	7 164	4 350
	Liczba pacjentów ≥ 75 roku życia		824	853	520
C00-C97	Liczba pacjentów ≥ 18 roku życia		980 943	1 010 116	907 254
	Liczba pacjentów ≥ 75 roku życia		259 730	266 746	234 785
R52.0 + C00-C97 **	Liczba pacjentów ≥ 18 roku życia		142	98	64
	Liczba pacjentów ≥ 75 roku życia		24	22	19

* dane za okres styczeń-wrzesień 2018

** wg pisma pismo z dn. 9.11.2018, znak: DGL.4450.261.2018 2018.61180.MB „powyższe zastawienia dotyczą założenia, że jedno z rozpoznań występuje jako główne, a drugie jako współistniejące”, określenie liczby pacjentów dla wszystkich możliwych kombinacji nie było możliwe ze względu na ograniczenia związane z pracą serwera.

W kontekście otrzymanych danych z NFZ trudno jednoznacznie stwierdzić, czy łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet jest prawidłowa. Zgodnie z założeniami BIA wnioskodawcy większość populacji stanowią pacjenci onkologiczni, natomiast dane NFZ nie pozwalają na określenie, jaka ich liczba doświadcza bólu ostrego. Niewielka liczba pacjentów, u których jednocześnie wystąpiło rozpoznanie główne lub współistniejące R52.0 (ból ostry) i rozpoznanie C00-C97 (nowotwory złośliwe) wynika z ograniczeń związanych z pracą serwera, a także może wskazywać na to, że w praktyce klinicznej

pacjentom z rozpoznaniem z zakresu nowotworów złośliwych dodatkowo rozpoznania dotyczące bólu ostrego nie są sprawozdawane, mimo wystąpienia tego bólu.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg eksperta klinicznego

Parametr	Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej	Lek. Wiesława Pokropska Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej
wszystkie zarejestrowane wskazania (ostry ból)		
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 20 tys.	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 10%	-
nowotwory złośliwe (ostry ból)		
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 40 tys.	ok. 30 tys.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 10%	ok. 15%

Z przedstawionej opinii ekspertów klinicznych wynika, że populacja pacjentów z ostrym bólem w przebiegu nowotworów złośliwych, może wynieść ok. 30-40 tys. pacjentów rocznie, z czego u ok. 4-4,5 tys. osób stosowana byłaby oceniana technologia (szacunki własne). Populację pacjentów nieonkologicznych z ostrym bólem ekspert kliniczny oszacował na ok. 20 tys., z czego z czego u ok. 2 tys. osób stosowana byłaby oceniana technologia (szacunki własne). Oszacowania ekspertów są niższe niż przewidują założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji w analizie wpływu na budżet. Należy jednak zwrócić uwagę, że równocześnie eksperci wskazują dłuższy średni czas trwania terapii (szczegóły rozdz. 3.4.2 AWA) niż założono w BIA wnioskodawcy, co ma znaczenie biorąc pod uwagę, że w BIA populacje oszacowano w formie liczby pacjentoterapii rocznie (szczegóły rozdz. 6.1.2 AWA).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);

- strony polskich, ogónoeuropejskich, ogólnoswiatowych i amerykańskich towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Badania Bólu (<https://ptbb.pl/>)
 - European Pain Federation (<https://www.europeanpainfederation.eu/>)
 - International Association for the Study of Pain (<http://www.iasp-pain.org/>)
 - American Academy of Pain Medicine (<http://www.painmed.org/>)
 - American Pain Society (<http://americanpainsociety.org/>)
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://www.ptok.pl/>)
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>)
 - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>)
 - Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej (<http://www.medycynapaliatywna.org/>)
 - European Association for Palliative Care (<https://www.eapcnet.eu/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono 7.11.2018 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono osiem wytycznych, z czego najbardziej wyczerpujące i uwzględniając najszerszy wachlarz przyczyn medycznych, z których może wynikać ból ostry, były australijsko-nowozelandzkie wytyczne ANZCA 2016. Większość odnalezionych wytycznych dotyczyła bólu nowotworowego (Ciałkowska-Rysz 2014, PTBB/PTMP/PTO/PTMR/PTAiIT 2017, ESMO 2012, NICE 2012, SEOM 2017), jedno dotyczyło bólu pooperacyjnego (APS 2016).

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych jako złoty standard terapeutyczny zaleca morfinę, wśród leków pierwszego wyboru pojawia się również oksykodon. Część wytycznych zaleca także tapentadol, zazwyczaj opisując go jako lek o podobnej skuteczności do morfiny i oksykodonu.

Według polskich wytycznych PTBB/PTMP/PTO/PTMR/PTAiIT 2017, powołujących się na wytyczne europejskie ESMO 2012, u chorych na nowotwory opioidami pierwszego wyboru w leczeniu bólu o umiarkowanym do silnego natężenia są morfina, oksykodon i hydromorfon. Wśród zalecanych opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO wymieniany jest także tapentadol. Według wytycznych tapentadol cechuje dobra tolerancja leczenia związana z ograniczonymi, w porównaniu do innych opioidów, działaniami niepożądanymi związanymi z wpływem na receptory opioidowe (szczególnie w zakresie negatywnego wpływu na czynność przewodu pokarmowego). Hiszpańskie wytyczne SEOM 2017 wskazują, że tapentadol jest skuteczną, dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego bólu nowotworowego. Zaznaczono w nich jednak, że ostatni przegląd obejmujący pacjentów nowotworowych (Carmona-Bayonas 2017) nie wykazał jednoznacznie wyższości tapentadolu nad opioidami starszej generacji. Podobnie brak jest badań non-inferiority porównujących tapentadol z fenantylem lub oksykodonom-naloksonem. Także w australijsko-nowozelandzkich wytycznych ANZCA 2016 zwrócono uwagę, że dane dotyczące stosowania tapentadolu w leczeniu bólu nowotworowego są ograniczone. W wytycznych przywołano przegląd Cochrane – Wiffen 2015, konkludując, że zgodnie z jego wynikami skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu są porównywalne do morfiny i oksykodonu.

W przypadku bólu pooperacyjnego zgodnie z amerykańskimi wytycznymi APS 2016, jeśli konieczne jest stosowanie opioidów, zaleca się krótkodziałające opioidy doustne. Wg australijsko-nowozelandzkich wytycznych ANZCA 2016 szybszy efekt terapeutyczny niż inne opcje leczenia mogą dawać następujące leki: ketamina, opioidy (w szczególności tramadol i tapentadol), ligandy alpha-2-delta. Wytyczne te zalecają również doustne opioidy (preferowane leki krótkodziałające przyjmowane w regularnych odstępach czasu) w uśmierzaniu ostrego bólu mięśniowo-szkieletowego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dedykowanych bólowi ostremu – zalecenia odnoszące się do stosowania opioidów

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ANZCA 2015 (Australia i Nowa Zelandia)	<p><u>Leczenie ostrego bólu</u></p> <p><u>Leczenie bólu pooperacyjnego</u></p> <p>Analgezyja multimodalna porównaniu do analgezji opartej głównie na opioidach poprawia kontrolę bólu i zmniejsza zużycie opioidów i działania uboczne (N, poziom II). Koncepcja analgezji multimodalnej zakłada stosowanie leków o</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>różnym mechanizmie lub miejscu działania (N).</p> <p>Analgetyki mogą wykazywać różną skuteczność w zależności od rodzaju zabiegu chirurgicznego (N, poziom I).</p> <p>Ostry ból neuropatyczny występujący po urazie lub zabiegach chirurgicznych (S, poziom IV).</p> <p>Leczenie ostrego bólu neuropatycznego powinno opierać się na wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego. Następujące leki mogą dawać szybszy efekt terapeutyczny niż inne opcje leczenia: ketamina, opioidy (w szczególności tramadol i tapentadol), ligandy alpha-2-delta (N).</p> <p><u>Ostry ból po urazie rdzenia kręgowego</u></p> <p>W leczeniu bólu neuropatycznego będącego następstwem urazu rdzenia kręgowego skuteczność wykazują ligandy alpha-2-delta, tj. gabapentyny/pregabaliny (S, poziom I) oraz dożylnie opioidy, ketamina (S, poziom I), lignokaina, tramadol i autohipnoza (U, poziom II).</p> <p><u>Ostry ból w oparzeniach</u></p> <p>W bólu poparzeniowym skuteczność wykazują opioidy, w szczególności podawane w ramach analgezji sterowanej przez pacjenta (PCA - Patient Controlled Analgesia) (U, poziom II).</p> <p><u>Ostry ból mięśniowo-szkieletowy</u></p> <p>W uśmierzaniu ostrego bólu mięśniowo-szkieletowego konieczne mogą się okazać doustne opioidy - preferowane leki krótkodziałające przyjmowane w regularnych odstępach czasu. (U).</p> <p><u>Ostry ból z przyczyn medycznych</u></p> <p>W przypadku kolki nerkowej skuteczność wykazują niesterydowe leki przeciwzapalne, opioidy dożylny metamizol (dipyrone) (U, poziom I – Cochrane Review)</p> <p><u>Ostry ból nowotworowy</u></p> <p>W przypadku indywidualnych pacjentów onkologicznych dawki opioidów powinny być miarczkowane w celu osiągnięcia maksymalnego efektu analgetycznego przy minimalnych skutkach ubocznych (S, poziom II).</p> <p>Analgetyki przepisane w leczeniu bólu nowotworowego powinny być dostosowane do różnic w intensywności bólu (U, poziom III).</p> <p>Dane dotyczące stosowania tapentadolu w leczeniu bólu nowotworowego są ograniczone, przy niewystarczającej liczbie badań RCT, skuteczność i bezpieczeństwo były porównywalne do morfiny i oksykodonu (Wiffen 2015 - przegląd Cochrane obejmujący 4 badania RCT, poziom I). W niewielkim obserwacyjnym badaniu kohortowym (N=30) wykazano, że pacjenci onkologiczni przyjmujący ekwiwalent przynajmniej 60 mg doustnej morfiny dziennie mogą przejść na tapentadol ze znaczącą poprawą w intensywności bólu w pierwszym tygodniu i niewielką liczbą zaprzestania leczenia z powodu braku kontroli bólu (5/30), działań ubocznych (2/30) lub innych powodów (3/30) (Mercadante 2014, poziom III-3)</p> <p>Przegląd i rewizja kluczowych zaleceń:</p> <p>N (New) – nowe dowody mające kluczowe znaczenie; U (Unchanged) – nowe dowody zbieżne z dowodami wykorzystanymi przy formułowaniu kluczowych zaleceń. Kluczowe zalecenia w obecnej edycji wytycznych pozostają niezmiennione; S (Strengthened) - nowe dowody zbieżne z dowodami wykorzystanymi przy formułowaniu kluczowych zaleceń. Kluczowe zalecenia w obecnej edycji wytycznych pozostają niezmiennione lub rozszerzone. Poziom dowodów lub treść kluczowych zaleceń z poprzedniej edycji wytycznych została wzmocniona w związku z uzyskaniem tego dodatkowego dowodu.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: I – dowody uzyskane z przeglądu systematycznego wszystkich odpowiednich badań RCT; II – dowody uzyskane z przynajmniej jednego właściwie zaplanowanego badania RCT; III-1 dowody uzyskane z dobrze zaplanowanego pseudorandomizowanego badania z grupą kontrolną; III-2 dowody uzyskane z badań porównawczych ze zbieżną kontrolą i nierandomizowaną alokacją (badania kohortowe), badania kliniczno-kontrolne</p>

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących bólu nowotworowego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTBB, PTMP, PTO, PTMR, PTAIIT 2017 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory</u></p> <p><i>Farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia bólu w tej grupie chorych i w tym postępowaniu obowiązują ogólnie przyjęte zasady:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lek przeciwbólowy i dawka powinny być dobierane indywidualnie dla każdego chorego i rodzaju bólu. 2. Należy utrzymać analgetyczne stężenie leku w surowicy krwi i stały efekt przeciwbólowy przez podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasowych, zależnych od jego farmakokinetyki i farmakodynamiki. Oznacza to, że błędem jest podawanie analgetyku wyłącznie „w razie bólu” (z wyjątkiem leczenia epizodów bólu przebijającego).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>3. Jeżeli terapia jest nieskuteczna, wówczas zmienia się lek na silniejszy zgodnie z drabiną analgetyczną WHO.</p> <p>4. Farmakoterapia bólu uzupełniana jest adjuwantami analgetycznymi (ko-analgetykami).</p> <p>5. Jeżeli jest to możliwe, należy priorytetowo uwzględnić doustną drogę podawania analgetyków, jakkolwiek aktualnie dopuszczalna jest każda droga podawania, która zapewnia skuteczny efekt przeciwbólowy i jest akceptowana przez chorych.</p> <p>6. Konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia.</p> <p>ANALGETYKI NIEOPIOIDOWE (NLP)</p> <p>U chorych na nowotwory zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych, w sytuacji, gdy natężenie bólu nie przekracza wartości 4 w skali NRS. Leki te mogą być stosowane w monoterapii, natomiast przy wyższym natężeniu bólu powinny być składnikami analgezji multimodalnej, co pozwala na poszerzenie spektrum efektu analgetycznego innych leków przeciwbólowych oraz na zmniejszenie dawki całkowitej analgetyków opiodowych (...)</p> <p>OPIOIDY II STOPNIA DRABINY ANALGETYCZNEJ WHO</p> <p>Opioidy drugiego stopnia drabiny analgetycznej WHO stosowane są najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6), u których leki pierwszego stopnia drabiny analgetycznej WHO są nieskuteczne. Leki te stosowane są samodzielnie lub w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi. Przekraczanie zalecanych dawek maksymalnych zazwyczaj nie wywołuje dodatkowego efektu przeciwbólowego (efekt pułapowy analgezji), natomiast może nasilać działania niepożądane.</p> <p>W Polsce dostępne są trzy leki: tramadol, kodeina i dihydrokodeina (DHC). (...)</p> <p>Na II stopniu drabiny analgetycznej WHO, zgodnie z zaleceniami EAPC (European Association for Palliative Care), można także stosować niskie dawki opioidów trzeciego stopnia drabiny analgetycznej WHO: morfina do 30 mg na dobę, oksykodonu do 20 mg na dobę, hydromorfon do 4 mg na dobę, podawanych drogą doustną. (...)</p> <p>OPIOIDY III STOPNIA DRABINY ANALGETYCZNEJ WHO</p> <p>Do opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO zaliczane są morfina, oksykodon, hydromorfon (nieдоступny w Polsce), oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon. Wg wytycznych European Association for Palliative Care (EAPC) oraz European Society for Medical Oncology (ESMO) morfina, oksykodon i hydromorfon są opioidami pierwszego wyboru w leczeniu bólu o umiarkowanym do silnego natężenia u chorych na nowotwór.</p> <p>Najczęściej leczenie opioidami III stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po odstawieniu opioidów II stopnia drabiny WHO, które nie zapewniły skutecznej analgezji, • Jako kontynuacja terapii morfiną i oksykodonem w niskich dawkach na drugim stopniu drabiny analgetycznej WHO. <p>Stosuje się zasadę miareczkowania opioidu, czyli stopniowego zwiększania dawek do uzyskania zadowalającego efektu analgetycznego i akceptowalnych przez pacjenta działań niepożądanych. (...)</p> <p><u>Tapentadol</u></p> <p>Analgetyk o złożonym mechanizmie działania, agonista receptora opioidowego μ i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Siła analgetyczna tapentadolu jest około trzykrotnie niższa od morfiny i ok. pięciokrotnie od oksykodonu (podawanych drogą doustną). Oprócz skutecznej analgezji, zwłaszcza u chorych z bólem neuropatycznym, tapentadol cechuje dobra tolerancja leczenia związana z ograniczonymi, w porównaniu do innych opioidów, działaniami niepożądanymi związanymi z wpływem na receptory opioidowe (szczególnie w zakresie negatywnego wpływu na czynność przewodu pokarmowego) i niewielkim ryzykiem interakcji z innymi lekami (metabolizm poza układem enzymów cytochromu P-450).</p> <p>Stosunkowo niewielkie powinowactwo tapentadolu do receptora opioidowego μ oraz występowanie dodatkowego mechanizmu działania w postaci hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny skutkuje zmniejszeniem częstości występowania działań niepożądanych typowych dla klasycznych opioidów z zachowaniem jednocześnie silnego działania przeciwbólowego (μ-sparing effect). (...)</p> <p>Droga podania, preparat: Doustna: tabletki o przedłużonym uwalnianiu 50, 100, 150, 200 i 250 mg.</p> <p>Dawkowanie początkowe, uwagi: Chorzy leczeni bez efektu słabymi opioidami, zwykle od 50 mg co 12 godz. Przy zamianie z innego silnego opioidu na tapentadol dawka ustalana jest indywidualnie. Dawka maksymalna leku wynosi 2 razy dziennie 250 mg. (stosowanie całkowitej dawki na dobę większej niż 500 mg nie zostało zbadane i nie jest polecane).</p> <p><u>Zalecenia panelu ekspertów dotyczące stosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO u chorych na nowotwory z bólem o umiarkowanym do silnego natężenia na podstawie wyników analizy delfickiej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na nowotwory w leczeniu bólu o silnym natężeniu lekami pierwszego wyboru są analgetyki opioidowe trzeciego stopnia drabiny analgetycznej. W szczególności preferowane są morfina i oksykodon (silne zalecenie); lub oksykodon/nalokson (słabe zalecenie). • Zaleca się stosowanie oksykodonu lub oksykodonu/naloksonu jako opioidu pierwszego wyboru w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem trzewnym (silne zalecenie). • Zaleca się stosowanie oksykodonu lub tapentadolu w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem neuropatycznym (silne zalecenie). • Niezalecane jest łączenie opioidów II i III stopnia drabiny analgetycznej WHO (słabe zalecenie). • Zaleca się stosowanie buprenorfiny jako opioidu pierwszego wyboru w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego u chorych z niewydolnością nerek, niewydolnością nerek i wątroby oraz w wieku podeszłym (silne zalecenie). • W leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego u chorego uzależnionego od opioidów lub z uzależnieniem w wywiadzie zaleca się stosowanie buprenorfiny lub metadonu jako opioidu pierwszego wyboru (silne zalecenie). • Metadon jest zalecany w przypadku nieskuteczności i/lub występowania działań niepożądanych innych opioidów

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>(silne zalecenie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych leczonych opioidem w formie transdermalnej, u których zaistnieją okoliczności zmieniające stopień wchłaniania, zalecana jest zmiana drogi podawania opioidu (silne zalecenie). • Niezalecane jest stosowanie opioidu w formie transdermalnej u chorych z gorączką (silne zalecenie). Chorych leczonych opioidem podawanym drogą przezskórną, u których wystąpi gorączka, należy poddać dokładnej obserwacji ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania leku przy wysokiej gorączce lub odklejenia plastra przy obfitym poceniu. • Niezalecane jest stosowanie opioidu drogą transdermalną u chorych z niestabilnym bólem (słabe zalecenie). • U chorych, u których wykonywane są dodatkowe bolesne procedury zaleca się podanie dodatkowej dawki opioidu (silne zalecenie). • W przypadku 'bólu końca dawki' zaleca się zmianę plastra w formie transdermalnej co 48 godzin (słabe zalecenie). • Przy rozpoczynaniu terapii opioidami zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych (silne zalecenie). <p>Siła zaleceń:</p> <p>Zalecenia zostały opracowane w oparciu o przegląd dostępnej literatury medycznej dotyczącej farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory. (...) W przypadku braku możliwości sformułowania zaleceń na podstawie danych z przeglądów systematycznych i badań klinicznych, zostały one opracowane na podstawie opinii panelu ekspertów uzyskanej w wyniku przeprowadzenia analizy metodą delficką. Metoda ta polega na co najmniej dwukrotnym ankietowaniu tej samej grupy ekspertów w sposób anonimowy, przy czym przy kolejnej rundzie ankietowania respondenci mają wgląd w zbiorcze wyniki z pierwszej rundy ankietowania. Na tej podstawie eksperci mogą zmodyfikować swoją pierwotną odpowiedź lub ją podtrzymać (...).</p> <p>Zalecenia zostały sformułowane, jeżeli uzyskano zgodność odpowiedzi przynajmniej 70% ekspertów. Zalecenie zostało uznane za silne, jeżeli uzyskano zgodność odpowiedzi przynajmniej 80% ekspertów, pozostałe zalecenia zostały uznane jako słabe.</p>																		
<p>Ciałkowska-Rysz 2014 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby (wytyczne opracowane w oparciu o rekomendacje EAPC 2012, ESMO 2012 i PTMP 2009 oraz przeglądy systematyczne).</p> <p>Poniższe zalecenia odnoszą się do leczenia bólu u pacjentów chorych na nowotwory niezależnie od stadium choroby oraz osób wymagających opieki paliatywnej, niezależnie od choroby podstawowej. (...)</p> <p>Wybierz lek w zależności od natężenia bólu i konkretnej sytuacji klinicznej. Uwzględnij dotychczas stosowane leczenie i preferencje pacjenta. (...)</p> <p>Ból o natężeniu umiarkowanym można leczyć słabym opioidem (tramadol, dihydrokodeina, kodeina) lub małą dawką silnego opioidu. Unikaj maksymalnych dawek słabych opioidów. (...)</p> <p>W przypadku bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego zastosuj silny opioid.</p> <p>a) Jako lek pierwszego wyboru zalec morfina lub oksykodon podane doustnie, najlepiej w formach aletek o kontrolowanym uwalnianiu.</p> <p>b) Alternatywnie, w przypadku stabilnego bólu, zastosuj buprenorfina lub fentanyl w plastrze. Pamiętaj, że efekt przeciwbólowy pierwszego plastra może wystąpić po ok. 12 godzinach, a pełną skuteczność preparaty te osiągają po 2–5 zmianach plastrów – w tym czasie należy podawać leki o krótkim czasie działania.</p> <p>c) Metadon zaleca się stosować przez doświadczonych specjalistów.</p> <p>d) Stosowanie petydyny oraz pentazocyny w bólu nowotworowym jest przeciwwskazane. (...)</p>																		
<p>ESMO 2012 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Leczenie bólu nowotworowego</p> <p>Leczenie bólu umiarkowanego do ciężkiego</p> <p>Opioidem pierwszego wyboru w leczeniu bólu nowotworowego o natężeniu od umiarkowanego do ciężkiego jest morfina doustna (poziom dowodów naukowych IV, siła rekomendacji D).</p> <p>Skutecznymi alternatywami dla doustnej morfiny są hydromorfon i oksykodon, zarówno w postaci o natychmiastowym uwalnianiu jak i o przedłużonym uwalnianiu do podania doustnego. Przezskórny fentanyl i buprenorfina są przeznaczone dla pacjentów z ustabilizowanym zapotrzebowaniem na opioidy.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="347 1675 1460 1832"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość zaleceń dowodów</p> <table border="1" data-bbox="347 1870 1460 2020"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	Siła zaleceń	A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	Kategoria	Siła zaleceń	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo
Kategoria	Siła zaleceń																		
A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																		
B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																		
C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																		
D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																		
E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																		
Kategoria	Siła zaleceń																		
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego																		
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="341 271 485 293"></td> <td data-bbox="485 271 1469 293">wyraźnymi wynikami</td> </tr> <tr> <td data-bbox="341 293 485 315">III</td> <td data-bbox="485 293 1469 315">oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</td> </tr> </table>		wyraźnymi wynikami	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych
	wyraźnymi wynikami				
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych				
<p>NICE 2012 (aktualizacja 2016) Wielka Brytania <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów (Appendix A)</p>	<p><u>Leczenie paliatywne dorosłych – silne opioidy w uśmierzaniu bólu</u> Przy wyborze leczenia bólu z zastosowaniem silnych opioidów u pacjentów z zaawansowaną i postępującą chorobą należy rozważyć takie czynniki jak: uzależnienie, tolerancja, działania uboczne, obawa, że leczenie oznacza zbliżający się koniec życia. U pacjentów z zaawansowaną i postępującą chorobą wymagających zastosowania opioidów pierwszą linią leczenia jest doustna morfina o przedłużonym uwalnianiu. W przypadku niewystarczającej kontroli bólu mimo zastosowania optymalnego leczenia podtrzymującego pierwszej linii, należy dokonać rewizji strategii analgetycznej i rozważyć szukanie porady specjalisty.</p>				
<p>SEOM 2017 (Hiszpania) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie bólu nowotworowego</u> <u>Ból umiarkowany (II stopień drabiny analgetycznej WHO, VAS 3-6/10)</u> Leczenie przeciwbólowe powinno być dobierane w zależności od nasilenia bólu wg skali VAS. Podstawę leczenia stanowią słabe opioidy: kodeina, dihydrokodeina, tramadol. Słabe opioidy mogą być przepisywane w skojarzeniu z analgetykami nieopiodowymi (poziom dowodów III, stopień rekomendacji C). Jako alternatywę można rozważyć niskie dawki silnych opioidów w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi (poziom dowodów III, stopień rekomendacji C). <u>Ból ciężki (III stopień drabiny analgetycznej WHO, VAS 6/10)</u> Podstawą analgezji są silne opioidy. Dostępne dowody sugerują, że doustna morfina, oksykodon i metadon mają podobną skuteczność (poziom dowodów I, stopień rekomendacji A). Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę skuteczność, bezpieczeństwo i dostosowanie leczenia do pacjenta (poziom dowodów II, stopień rekomendacji B). Złotym standardem leczenia jest morfina ze względu na jej uniwersalność, bezpieczeństwo i cenę. Lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina (poziom dowodów IV, stopień rekomendacji D). W ostatnich dekadach nastąpił rozwój nowych opioidów, różniących się ścieżkami metabolicznymi, systemem dostarczania i powinowactwem do receptorów. Doustne postacie morfiny, oksykodonu lub hydromorfonu mogą stanowić krok trzeci leczenia umiarkowanego do ciężkiego bólu nowotworowego. W wyborze opioidu należy kierować się indywidualnymi uwarunkowaniami i potrzebą kliniczną. Działanie przeciwnadciśnieniowe tapentadolu może być potencjalnie pomocne w stanach nadpobudliwości, takich jak obserwowane u pacjentów, którzy przeszli wiele nieudanych prób opioidów (EAPC 2012). Jednakże ostatni przegląd obejmujący pacjentów nowotworowych (Carmona-Bayonas 2017) nie wykazał jednoznacznie wyższości tapentadolu nad opioidami starszej generacji. Podobnie brak jest badań non-inferiority porównujących tapentadol z fenantylem lub oksykodonem-naloksonem. Tapentadol jest skuteczną, dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego bólu nowotworowego (poziom dowodów naukowych II, stopień rekomendacji: A). W wytycznych nie zdefiniowano przyjętych poziomów dowodów naukowych ani stopni rekomendacji.</p>				

Tabela 9. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących bólu pooperacyjnego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>APS 2016 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Uśmierzanie bólu pooperacyjnego.</u> Poniższe zalecenia mają charakter zaleceń silnych opartych na różnej jakości danych z badań klinicznych. Z definicji zalecenia silnego potencjalne korzyści z postępowania zgodnie z zaleceniem wyraźnie przeważają nad potencjalnymi niekorzystnymi skutkami; odnosi się to do większości sytuacji klinicznych i pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kluczowym zaleceniem pozostaje analgezja multimodalna, czyli kojarzenie leków i technik znieczulenia o różnych mechanizmach działania w zakresie obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. • Dzięki skojarzeniu różnych leków i technik wykazujących działanie addytywne bądź synergistyczne możliwe jest zmniejszenie dawek poszczególnych leków i ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych. • W ramach analgezji multimodalnej można stosować opioidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, gabapentynę i pregabalinę, ketaminę, lidokainę, podawane układowo, w postaci analgezji nasiękowej, blokad centralnych i obwodowych, również ciągłych. • Zaleca się stosowanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych w ramach analgezji multimodalnej, zarówno u dorosłych jak i u dzieci, o ile nie ma przeciwwskazań do podawania leków z danej grupy. • Indywidualizacja leczenia przeciwbólowego w zakresie leków i technik analgetycznych dotyczy nie tylko pacjentów, ale również miejsca operowanego, zwłaszcza w odniesieniu do blokad obwodowych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie blokad centralnych (znieczulenia zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego) w torakochirurgii i chirurgii brzusznej (...) • Zaleca się doustne stosowanie opioidów, jeżeli są konieczne, zamiast podawania dożylnego. W zwalczaniu bólu pooperacyjnego mają zastosowanie preparaty opioidów krótko działających. Nie zaleca się profilaktycznego podawania opioidów przed operacją. • (...) • Zaleca się przedoperacyjną pojedynczą dawkę doustną celekoksylu (działanie oszczędzające dawkowanie opioidów), z wyjątkiem zabiegów kardiochirurgicznych. • Zaleca się przedoperacyjne zastosowanie gabapentyny lub pregabaliny w ramach analgezji multimodalnej (działanie oszczędzające dawkowanie opioidów). • Zaleca się stosowanie blokad obwodowych (w tym blokady płaszczyny mięśnia poprzecznego brzucha określanej akronimem TAP-block) stosownie do miejsca operowanego, w ramach analgezji multimodalnej; (...) • Zaleca się omówienie z pacjentem oraz jego rodziną lub opiekunem dostępnych metod uśmierzania bólu pooperacyjnego z określeniem planu leczenia i celów terapii przeciwbólowej. • Zaleca się planowanie leczenia przeciwbólowego na podstawie szczegółowo zebranego wywiadu uwzględniającego choroby towarzyszące, przyjmowane leki, skłonności do uzależnień, występowanie bólu przewlekłego oraz stosowane w przeszłości leczenie przeciwbólowe i jego skuteczność. • Do monitorowania skuteczności leczenia przeciwbólowego zaleca się używanie zweryfikowanych metod pomiaru natężenia bólu (np. 11-punktowa skala numeryczna NRS). • Przy wypisie zaleca się zaopatrzenie pacjenta i lekarza pierwszego kontaktu w informację na temat dalszego planu leczenia przeciwbólowego, w tym stopniowej rezygnacji z podawania leków przeciwbólowych.

Ponadto odnaleziono rekomendację Prescrire 2014, dotyczącą tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (Palexia) i tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia SR), oznaczono jako „nic nowego”. Według tej rekomendacji stosowanie tapentadolu w bólu ostrym i w bólu przewlekłym nie niesie ze sobą dodatkowych korzyści terapeutycznych. Efekt analgetyczny tapentadolu u pacjentów z bólem ostrym i bólem przewlekłym nie jest znany, ze względu na brak oceny, która cechowała by się wysoką jakością, a stosowanie tapentadolu wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla wszystkich opioidów. Lepszym rozwiązaniem wydaje się poleganie na dotychczas stosowanych opioidach.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych z dziedziny medycyny paliatywnej, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z opinią ekspertów we wnioskowanym wskazaniu najczęściej stosowana jest morfina (ampułki lub tabletki IR) (szczegóły w rozdz. 3.5).

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Pytania		Ekspert	
		Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej	Lek. Wiesława Pokropska Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	wszystkie zarejestrowane wskazania (ostry ból)	<i>morfina amp., morfina tabletki IR, oksykodon amp., oksykodon IR, fentanyl amp., fentanyl przezśluzówkowy</i>	<i>morfina amp., morfina tabletki IR (ok. 10%), oksykodon amp., oksykodon IR (ok. 1-2%), fentanyl amp., fentanyl przezśluzówkowy</i>
	nowotwory złośliwe (ostry ból)	<i>morfina amp., morfina tabletki IR, fentanyl donosowy, dopoliczkowy, podjęzykowy, oksykodon syrop</i>	<i>morfina amp., morfina tabletki IR, oksykodon IR (ok. 1-2%), fentanyl przezśluzówkowy</i>
Technologia najtańsza	wszystkie zarejestrowane wskazania (ostry ból)	<i>morfina amp., morfina tabletki IR</i>	<i>morfina amp., morfina tabletki IR</i>
	nowotwory złośliwe (ostry ból)	<i>morfina amp., morfina tabletki IR</i>	<i>morfina amp., morfina tabletki IR</i>

Pytania		Ekspert	
		Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej	Lek. Wiesława Pokropska Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej
Technologia najsukuteczniejsza	wszystkie zarejestrowane wskazania (ostra ból)	<i>skuteczność morfiny i oksykodonu porównywalna, ale oksykodon rzadziej (powoduje) objawy niepożądane</i>	<i>fentanyl amp., fentanyl przezśluzówkowy (preparaty przezśluzówkowe charakteryzują się szybkim wchłanianiem i szybką reakcją w oponowaniu bólu przebijającego czyli ostrego)</i>
	nowotwory złośliwe (ostra ból)	<i>fentanyl donosowy, dopoliczkowy, podjęzykowy (fentanyl przezśluzówkowy działa najszybciej)</i>	<i>fentanyl przezśluzówkowy (szybkie działanie od kilku do kilkunastu minut)</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		<i>W ostrym bólu nowotworowym: Morfiną - źle tolerowana przez większość pacjentów z powodu objawów niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia, senność, splątanie) aktywne metabolity ulegają kumulacji w niewydolności nerek. Fentanyl przezśluzówkowy – mniej objawów niepożądanych, jednak zaparcia występują, ryzyko uzależnienia. Oksykodon IR – lek nie jest w Polsce refundowany, niewielkie zużycie</i>	<i>Morfiną IR tabl. – występuje problem ze stosowaniem u pacjentów z zaburzeniami połykania, dłuższy okres wchłaniania, skuteczność w bólu ostrym po około 40 min. Morfiną amp. mniej przyjazna droga podawania (sc). Ponadto morfiną ma wiele działań niepożądanych jak nudności, wymioty, zaparcia stolca, senność i jest przeciwwskazana w niewydolności nerek. Oksykodon IR – brak refundacji, pacjentów nie stać na zakup leku. Fentanyl przezśluzówkowy – szybkie skuteczne działanie, mniej objawów niepożądanych, istnieje duże ryzyko uzależnienia przy preparatach donosowych.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu		<i>Lek mógłby być alternatywą dla części pacjentów leczonych obecnie fentanylem przezśluzówkowym, którzy nie tolerują morfiny, szczególnie w leczeniu zaostrzeń bólu, który da się przewidzieć wcześniej. Wykazuje skuteczność w bólu ostrym także z komponentą neuropatyczną i w bólu kostnym. Tapentadol w niewielkim stopniu wpływa na sprawność intelektualną i seksualną, poprawia jakość życia chorych wymagających leczenia opioidami, co jest istotne u osób kontynuujących aktywność zawodową i rodzinną. Stosunkowo niskie powinowactwo tapentadolu do receptora opiodowego μ oraz występowanie dodatkowego mechanizmu działania w postaci hamowania wychwytu zwrotnego norepinefryny powoduje radsze występowanie działań niepożądanych typowych opioidów z zachowaniem, jednocześnie silnego działania przeciwbólowego. Jest lepiej tolerowany od morfiny, w niewielkim stopniu powoduje zaparcie stolca oraz nudności i wymioty</i>	<i>Lek zgodnie z charakterystyką produktu wykazuje skuteczność większą w porównaniu z pozostałymi opioidami jak wyżej w ostrym bólu neuropatycznym i kostnym. Mniejsze natężenie objawów niepożądanych i związana z tym lepsza jakość życia i funkcjonowania chorych. Mógłby być zastosowany jako alternatywa dla fentanyli przezśluzówkowych – cechuje go mniejszy potencjał wywoływania uzależnienia oraz wolniej rozwijająca się tolerancja, łagodniejsze objawy odstawiennne.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii		<i>brak</i>	<i>Obecnie trudno jest ocenić problemy związane z ocenianą technologią, gdyż nie jest to technologia stosowana u pacjentów nowotworowych powszechnie.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii		<i>Ryzyko jest mniejsze niż ryzyko stosowania innych krótkodziałających leków opiodowych. Tapentadol w mniejszym stopniu od innych opioidów powoduje zależność fizyczną, ryzyko nadużywania leku lub używania do celów rekreacyjnych jest niewielkie. Objawy odstawiennne po nagłym zaprzestaniu przyjmowania tapentadolu są rzadkie i łagodne.</i>	<i>Jak w przypadku wszystkich opioidów. Jednak wolniej rozwijająca się tolerancja oraz mniejszy potencjał uzależnienia, radsze i mniejsze objawy odstawiennne przemawiają za mniejszą liczbą nadużyć.</i>

Pytania	Ekspert	
	Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej	Lek. Wiesława Pokropska Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej
Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z bólem silnym i bardzo silnym, którzy są obecnie leczeni lekami opioidowymi retard (w szczególności tapentadolem retard) • Pacjenci z bólem silnym i bardzo silnym, u których występują nasilone objawy niepożądane po lekach opioidowych • Pacjenci z bólem silnym i bardzo silnym uzależnieni od sytuacji psychoaktywnych lub alkoholu, oraz z problemami nadużywania w przeszłości. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których występuje ból silny i bardzo silny, u których zastosowano preparat tapentadolu retard, w sytuacji bólu ostrego – przebijającego mogliby być odbiorcami preparatów IR. • Pacjenci z bólem silnym i bardzo silnym, u których zastosowano leki opioidowe, a którzy z powodu nasilonych objawów niepożądanych wymagają zmiany opioidu. • Pacjenci, u których rozwija się szybka tolerancja i uzależnienie od opioidów.
Subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • Ból ostry o bardzo krótkim czasie trwania w szczególności u pacjentów z nowotworami - największe korzyści pacjent uzyska z fentanylu krótkodziałającego (donosowego, podjęzykowego lub dopoliczkowego) z powodu szybkiego początku działania • Pacjenci nieprzytomni lub z zaburzeniami polykania 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci o krótkim okresie trwania bólu ostrego – przebijającego. Dla tych pacjentów lepsze jest zastosowanie fentanylu przezśluzówkowego. • Pacjenci z zaburzeniami świadomości i zaburzeniami polykania
Najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia tapentadolem	<p>Leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych: Ból pooperacyjny (czas trwania bólu) 3 -7 dni, leczenie ostrego bólu w nowotworach złośliwych ok. 1-6 miesięcy.</p>	<p>Leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych: ból pooperacyjny ostry w okresie od 2-5 dni, nowotwory złośliwe (leczenie ostrego bólu) w okresie 2-8 miesięcy</p>
Inne uwagi	<p>(...) Dla specjalisty zajmującego się farmakoterapią bólu niezwykle ważne jest poszerzenie panelu dostępnych leków p-bólowych o silnym działaniu zarówno w zakresie różnorodności leków jak i różnorodności postaci leków. Daje to możliwość indywidualizacji terapii. Istnieje niewielka grupa pacjentów (<10 %), którzy źle tolerują większość leków opioidowych. W tej grupie chorych potrzeby jest dostęp do skutecznego analgetyku o rzadszych objawach niepożądanych typowych dla opioidów. W codziennej praktyce coraz częściej spotykamy pacjentów, u których w wywiadzie są uzależnienia od substancji psychoaktywnych lub alkoholu. (...) Szczególną ostrożność należy zachować zlecając im opioidy krótkodziałające (zwłaszcza fentanyl przezśluzówkowy), gdyż istnieje ryzyko nadużyć. Dla tych pacjentów dobrą propozycją może być silny lek krótkodziałający o mniejszym wpływie na receptor opioidowy. Nie oznacza to, że inni pacjenci nie odniosą korzyści z terapii tapentadolem.</p>	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. we wnioskowanych wskazaniach obecnie refundowane są:

- buprenorfina
- dihydrokodeina
- fentanyl
- metadon
- morfina
- oksykodon
- tramadol
- tramadol+paracetamol.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Buprenorphinum								
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.2 mg	60 szt.	5909990351718	27,32	28,69	35,48	35,48	30%	10,64
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.2 mg	60 szt.	5909990351718	27,32	28,69	35,48	35,48	bezpłatny do limitu	0,00
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.2 mg	60 szt. - blister	5909991235635	27,32	28,69	35,48	35,48	30%	10,64
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.2 mg	60 szt. - blister	5909991235635	27,32	28,69	35,48	35,48	bezpłatny do limitu	0,00
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.4 mg	30 szt.	5909990351817	27,32	28,69	35,48	35,48	30%	10,64
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.4 mg	30 szt.	5909990351817	27,32	28,69	35,48	35,48	bezpłatny do limitu	0,00
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.4 mg	30 szt. - blister	5909991235642	27,32	28,69	35,48	35,48	30%	10,64
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.4 mg	30 szt. - blister	5909991235642	27,32	28,69	35,48	35,48	bezpłatny do limitu	0,00
Buprenorfina Teva, system transdermalny, plaster, 35 µg/godzinę	5 systemów transdermalnych	5909991274092	46,15	48,46	57,29	48,40	ryczałt	12,09
Buprenorfina Teva, system transdermalny, plaster, 35 µg/godzinę	5 systemów transdermalnych	5909991274092	46,15	48,46	57,29	48,40	bezpłatny do limitu	8,89
Buprenorfina Teva, system transdermalny, plaster, 52.5 µg/godzinę	5 systemów transdermalnych	5909991274191	69,24	72,70	83,68	72,60	ryczałt	14,28
Buprenorfina Teva, system transdermalny, plaster, 52.5 µg/godzinę	5 systemów transdermalnych	5909991274191	69,24	72,70	83,68	72,60	bezpłatny do limitu	11,08
Buprenorfina Teva, system transdermalny, plaster, 70 µg/godzinę	5 systemów transdermalnych	5909991274290	92,30	96,92	109,75	96,80	ryczałt	16,15
Buprenorfina Teva, system transdermalny, plaster, 70 µg/godzinę	5 systemów transdermalnych	5909991274290	92,30	96,92	109,75	96,80	bezpłatny do limitu	12,95
Melodyn 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5 szt.	5909990938056	44,28	46,49	55,32	48,40	ryczałt	10,12
Melodyn 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5 szt.	5909990938056	44,28	46,49	55,32	48,40	bezpłatny	6,92

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
							do limitu	
Melodyn 52,5 µg/h, system transdermalny, 30 mg	5 szt.	5909990938087	66,42	69,74	80,73	72,60	ryczałt	11,33
Melodyn 52,5 µg/h, system transdermalny, 30 mg	5 szt.	5909990938087	66,42	69,74	80,73	72,60	bezpłatny do limitu	8,13
Melodyn 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5 szt.	5909990938131	88,56	92,99	105,82	96,80	ryczałt	12,22
Melodyn 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5 szt.	5909990938131	88,56	92,99	105,82	96,80	bezpłatny do limitu	9,02
Transec 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5 szt. (5 sasz.po 1 szt.)	5909990966127	50,54	53,07	61,90	48,40	ryczałt	16,70
Transec 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5 szt. (5 sasz.po 1 szt.)	5909990966127	50,54	53,07	61,90	48,40	bezpłatny do limitu	13,50
Transec 52,5 µg/h, system transdermalny, 30 mg	5 szt. (5 sasz.po 1 szt.)	5909990966226	76,79	80,63	91,62	72,60	ryczałt	22,22
Transec 52,5 µg/h, system transdermalny, 30 mg	5 szt. (5 sasz.po 1 szt.)	5909990966226	76,79	80,63	91,62	72,60	bezpłatny do limitu	19,02
Transec 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5 szt. (5 sasz.po 1 szt.)	5909990966325	104,00	109,20	122,03	96,80	ryczałt	28,43
Transec 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5 szt. (5 sasz.po 1 szt.)	5909990966325	104,00	109,20	122,03	96,80	bezpłatny do limitu	25,23
Dihydrocodeinum								
DHC Continus, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909990217045	34,40	36,12	44,04	44,04	30%	13,21
DHC Continus, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909990217045	34,40	36,12	44,04	44,04	bezpłatny do limitu	0,00
DHC Continus, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 90 mg	60 szt.	5909990217069	56,51	59,34	69,26	66,06	30%	23,02
DHC Continus, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 90 mg	60 szt.	5909990217069	56,51	59,34	69,26	66,06	bezpłatny do limitu	3,20
Fentanylum								
Durogesic, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990765713	118,26	124,17	138,85	138,29	ryczałt	3,76
Durogesic, system transdermalny, 12 µg/h	5 szt.	5909990053605	21,60	22,68	27,15	16,59	ryczałt	13,76
Durogesic, system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990765416	32,89	34,53	41,66	34,57	ryczałt	10,29
Durogesic, system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990765515	68,69	72,12	82,80	69,15	ryczałt	16,85
Durogesic, system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990765614	91,82	96,41	109,54	103,72	ryczałt	9,02
Effentora, tabl. podpoliczkowe, 100 µg	28 tabl.	5909990643011	529,18	555,64	582,03	582,03	ryczałt	3,20
Effentora, tabl. podpoliczkowe, 200 µg	28 tabl.	5909990643035	529,18	555,64	582,03	582,03	ryczałt	3,20
Effentora, tabl. podpoliczkowe, 400 µg	28 tabl.	5909990643059	529,18	555,64	582,03	582,03	ryczałt	3,20
Fenta MX 100, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990054695	108,00	113,40	128,08	128,08	ryczałt	3,20
Fenta MX 25, system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990054589	27,00	28,35	35,48	34,57	ryczałt	4,11
Fenta MX 50, system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990054626	54,00	56,70	67,38	67,38	ryczałt	3,20
Fenta MX 75, system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990054664	81,00	85,05	98,18	98,18	ryczałt	3,20
Fentanyl Actavis, system transdermalny, plaster,	10 szt.	5909991204853	217,87	228,76	247,43	247,43	ryczałt	6,40

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
100 µg/h								
Fentanyl Actavis, system transdermalny, plaster, 25 µg/h	10 szt.	5909991204822	56,14	58,95	69,63	69,15	ryczałt	3,68
Fentanyl Actavis, system transdermalny, plaster, 50 µg/h	10 szt.	5909991204839	109,78	115,27	129,95	129,95	ryczałt	3,20
Fentanyl Actavis, system transdermalny, plaster, 75 µg/h	10 szt.	5909991204846	163,26	171,42	188,56	188,56	ryczałt	4,80
Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990000098	108,28	113,69	128,37	128,37	ryczałt	3,20
Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990000036	29,02	30,47	37,60	34,57	ryczałt	6,23
Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990000050	54,63	57,36	68,04	68,04	ryczałt	3,20
Fentanyl Actavis 75 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990000081	80,88	84,92	98,05	98,05	ryczałt	3,20
Methadonum								
Methadone hydrochloride Molteni, syrop, 1 mg/ml	10 ml	5909990719013	4,81	5,05	5,84	2,51	ryczałt	5,84
Methadone hydrochloride Molteni, syrop, 1 mg/ml	100 ml	5909990792016	18,74	19,68	25,12	25,12	ryczałt	3,20
Methadone hydrochloride Molteni, syrop, 1 mg/ml	20 ml	5909990718917	5,13	5,39	6,97	5,02	ryczałt	5,15
Morphinum								
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990724819	4,17	4,38	6,12	5,70	ryczałt	3,62
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990724819	4,17	4,38	6,12	5,70	bezpłatny do limitu	0,42
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990725113	41,75	43,84	52,68	52,68	ryczałt	3,20
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990725113	41,75	43,84	52,68	52,68	bezpłatny do limitu	0,00
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990724918	12,39	13,01	17,11	17,11	ryczałt	3,20
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990724918	12,39	13,01	17,11	17,11	bezpłatny do limitu	0,00
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990725014	22,86	24,00	30,40	30,40	ryczałt	3,20
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990725014	22,86	24,00	30,40	30,40	bezpłatny do limitu	0,00
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 amp.po 1 ml	5909990404919	11,83	12,42	15,45	10,88	ryczałt	7,77
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 amp.po 1 ml	5909990404919	11,83	12,42	15,45	10,88	bezpłatny do limitu	4,57
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	10 amp.po 1 ml	5909990405015	16,09	16,89	21,77	21,77	ryczałt	3,20
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	10 amp.po 1 ml	5909990405015	16,09	16,89	21,77	21,77	bezpłatny do limitu	0,00
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476237	16,02	16,82	20,92	17,11	ryczałt	7,01

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476237	16,02	16,82	20,92	17,11	bezpłatny do limitu	3,81
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476534	138,36	145,28	160,29	160,29	ryczałt	6,40
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476534	138,36	145,28	160,29	160,29	bezpłatny do limitu	0,00
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476633	277,00	290,85	309,86	309,86	ryczałt	12,80
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476633	277,00	290,85	309,86	309,86	bezpłatny do limitu	0,00
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476336	40,66	42,69	51,05	51,05	ryczałt	3,20
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476336	40,66	42,69	51,05	51,05	bezpłatny do limitu	0,00
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476435	81,23	85,29	97,60	97,60	ryczałt	3,84
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990476435	81,23	85,29	97,60	97,60	bezpłatny do limitu	0,00
Sevredol, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336425	57,78	60,67	71,24	71,24	ryczałt	3,20
Sevredol, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336425	57,78	60,67	71,24	71,24	bezpłatny do limitu	0,00
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990743827	6,26	6,57	9,02	8,56	ryczałt	3,66
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990743827	6,26	6,57	9,02	8,56	bezpłatny do limitu	0,46
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744121	54,00	56,70	67,71	67,71	ryczałt	3,20
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744121	54,00	56,70	67,71	67,71	bezpłatny do limitu	0,00
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744220	90,72	95,26	110,27	110,27	ryczałt	6,40
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744220	90,72	95,26	110,27	110,27	bezpłatny do limitu	0,00
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990743926	17,82	18,71	24,11	24,11	ryczałt	3,20
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990743926	17,82	18,71	24,11	24,11	bezpłatny do limitu	0,00
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744022	30,24	31,75	40,11	40,11	ryczałt	3,20
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744022	30,24	31,75	40,11	40,11	bezpłatny do limitu	0,00
Oxycodonum								
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	100 szt.	5909990940769	59,40	62,37	72,82	69,14	ryczałt	6,88
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	100 szt.	5909990940769	59,40	62,37	72,82	69,14	ryczałt	6,88

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	5909991250850	38,88	40,82	48,67	41,49	ryczałt	10,38
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	5909991250850	38,88	40,82	48,67	41,49	ryczałt	10,38
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	100 szt.	5909990941247	118,80	124,74	139,19	138,28	ryczałt	4,11
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	100 szt.	5909990941247	118,80	124,74	139,19	138,28	ryczałt	4,11
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	5909991250874	69,98	73,48	85,11	82,97	ryczałt	5,34
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	5909991250874	69,98	73,48	85,11	82,97	ryczałt	5,34
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	5909990941407	237,60	249,48	267,93	267,93	ryczałt	5,69
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	5909990941407	237,60	249,48	267,93	267,93	ryczałt	5,69
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	100 szt.	5909990940233	29,70	31,19	38,15	34,57	ryczałt	6,78
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	100 szt.	5909990940233	29,70	31,19	38,15	34,57	ryczałt	6,78
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	5909990941568	475,20	498,96	523,35	523,35	ryczałt	11,38
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	5909990941568	475,20	498,96	523,35	523,35	ryczałt	11,38
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643943	45,58	47,86	55,70	41,49	ryczałt	17,41
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643943	45,58	47,86	55,70	41,49	ryczałt	17,41
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644001	80,14	84,15	95,78	82,97	ryczałt	16,01
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644001	80,14	84,15	95,78	82,97	ryczałt	16,01
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644025	153,64	161,32	176,95	165,94	ryczałt	14,42
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644025	153,64	161,32	176,95	165,94	ryczałt	14,42
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643905	29,07	30,52	35,59	20,74	ryczałt	18,05
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643905	29,07	30,52	35,59	20,74	ryczałt	18,05
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644049	301,37	316,44	336,07	331,88	ryczałt	11,02
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644049	301,37	316,44	336,07	331,88	ryczałt	11,02
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	5909990839643	33,98	35,68	43,53	41,49	ryczałt	5,24
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	5909990839643	33,98	35,68	43,53	41,49	ryczałt	5,24
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	5909990839780	67,95	71,35	82,97	82,97	ryczałt	3,20
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	5909990839780	67,95	71,35	82,97	82,97	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Oxydolor, tabl. o przedł. uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	5909991229160	103,68	108,86	120,49	82,97	ryczałt	40,72
Oxydolor, tabl. o przedł. uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	5909991229160	103,68	108,86	120,49	82,97	ryczałt	40,72
Oxydolor, tabl. o przedł. uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	5909991229016	207,36	217,73	233,36	165,94	ryczałt	70,83
Oxydolor, tabl. o przedł. uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	5909991229016	207,36	217,73	233,36	165,94	ryczałt	70,83
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	5909990840038	135,91	142,71	158,34	158,34	ryczałt	3,41
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	5909990840038	135,91	142,71	158,34	158,34	ryczałt	3,41
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt.	5909990839469	16,99	17,84	22,91	20,74	ryczałt	5,37
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt.	5909990839469	16,99	17,84	22,91	20,74	ryczałt	5,37
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt.	5909990840182	271,81	285,40	305,03	305,03	ryczałt	6,83
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt.	5909990840182	271,81	285,40	305,03	305,03	ryczałt	6,83
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	5909991184827	29,69	31,17	39,02	39,02	ryczałt	3,20
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	5909991184827	29,69	31,17	39,02	39,02	ryczałt	3,20
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl.	5909991184865	63,44	66,61	78,24	78,24	ryczałt	3,20
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl.	5909991184865	63,44	66,61	78,24	78,24	ryczałt	3,20
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl.	5909991184902	134,48	141,20	156,83	156,83	ryczałt	3,41
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl.	5909991184902	134,48	141,20	156,83	156,83	ryczałt	3,41
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl.	5909991184742	17,06	17,91	22,98	20,74	ryczałt	5,44
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl.	5909991184742	17,06	17,91	22,98	20,74	ryczałt	5,44
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl.	5909991184940	280,36	294,38	314,01	314,01	ryczałt	6,83
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl.	5909991184940	280,36	294,38	314,01	314,01	ryczałt	6,83
Tramadolum								
Adamon SR 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936137	31,75	33,34	39,60	30,64	30%	18,15
Adamon SR 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936137	31,75	33,34	39,60	30,64	bezpłatny do limitu	8,96
Adamon SR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936236	47,30	49,67	57,80	45,96	30%	25,63
Adamon SR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936236	47,30	49,67	57,80	45,96	bezpłatny do limitu	11,84
Adamon SR 200, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936335	61,67	64,75	74,26	61,27	30%	31,37
Adamon SR 200, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936335	61,67	64,75	74,26	61,27	bezpłatny do limitu	12,99
Adamon SR 50, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936038	15,98	16,78	20,78	15,32	30%	10,06
Adamon SR 50, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936038	15,98	16,78	20,78	15,32	bezpłatny do limitu	5,46
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990634354	5,40	5,67	7,67	6,13	30%	3,38
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990634354	5,40	5,67	7,67	6,13	bezpłatny do limitu	1,54

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634378	16,65	17,48	21,99	18,38	30%	9,12
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634378	16,65	17,48	21,99	18,38	bezpłatny do limitu	3,61
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990634392	27,76	29,15	35,41	30,64	30%	13,96
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990634392	27,76	29,15	35,41	30,64	bezpłatny do limitu	4,77
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990634231	8,86	9,30	12,05	9,19	30%	5,62
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990634231	8,86	9,30	12,05	9,19	bezpłatny do limitu	2,86
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634255	26,29	27,60	33,48	27,57	30%	14,18
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634255	26,29	27,60	33,48	27,57	bezpłatny do limitu	5,91
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990634279	43,58	45,76	53,89	45,96	30%	21,72
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990634279	43,58	45,76	53,89	45,96	bezpłatny do limitu	7,93
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990634293	10,91	11,46	14,96	12,25	30%	6,39
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990634293	10,91	11,46	14,96	12,25	bezpłatny do limitu	2,71
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634316	32,67	34,30	41,31	36,76	30%	15,58
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634316	32,67	34,30	41,31	36,76	bezpłatny do limitu	4,55
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990634330	54,00	56,70	66,21	61,27	30%	23,32
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990634330	54,00	56,70	66,21	61,27	bezpłatny do limitu	4,94
Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	1 but.po 10 ml	5909990969012	6,52	6,85	9,40	8,00	30%	3,80
Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	1 but.po 10 ml	5909990969012	6,52	6,85	9,40	8,00	bezpłatny do limitu	1,40
Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	1 but.po 96 ml	5909990969029	62,59	65,72	76,79	76,79	30%	23,04
Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	1 but.po 96 ml	5909990969029	62,59	65,72	76,79	76,79	bezpłatny do limitu	0,00
Poltram, kaps., 50 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990968718	6,70	7,04	9,04	6,13	30%	4,75
Poltram, kaps., 50 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990968718	6,70	7,04	9,04	6,13	bezpłatny do limitu	2,91
Poltram 100, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.po 2 ml	5909990968916	6,05	6,35	8,76	8,76	30%	2,63
Poltram 100, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.po 2 ml	5909990968916	6,05	6,35	8,76	8,76	bezpłatny do limitu	0,00
Poltram 50, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990968817	4,17	4,38	5,65	4,38	30%	2,58

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Poltram 50, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990968817	4,17	4,38	5,65	4,38	bezpłatny do limitu	1,27
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990967612	5,95	6,25	8,25	6,13	30%	3,96
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990967612	5,95	6,25	8,25	6,13	bezpłatny do limitu	2,12
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967629	17,68	18,56	23,07	18,38	30%	10,20
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967629	17,68	18,56	23,07	18,38	bezpłatny do limitu	4,69
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967636	32,40	34,02	40,28	30,64	30%	18,83
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967636	32,40	34,02	40,28	30,64	bezpłatny do limitu	9,64
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990967711	9,72	10,21	12,96	9,19	30%	6,53
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990967711	9,72	10,21	12,96	9,19	bezpłatny do limitu	3,77
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967728	28,07	29,47	35,35	27,57	30%	16,05
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967728	28,07	29,47	35,35	27,57	bezpłatny do limitu	7,78
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967735	50,54	53,07	61,20	45,96	30%	29,03
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967735	50,54	53,07	61,20	45,96	bezpłatny do limitu	15,24
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990967810	12,37	12,99	16,49	12,25	30%	7,92
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990967810	12,37	12,99	16,49	12,25	bezpłatny do limitu	4,24
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967827	35,00	36,75	43,76	36,76	30%	18,03
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967827	35,00	36,75	43,76	36,76	bezpłatny do limitu	7,00
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967834	59,94	62,94	72,45	61,27	30%	29,56
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967834	59,94	62,94	72,45	61,27	bezpłatny do limitu	11,18
Tramadol SYNTEZA, krople doustne, 100 mg/ml	10 ml (1 but.po 10 ml)	5909990294718	10,11	10,62	13,17	8,00	30%	7,57
Tramadol SYNTEZA, krople doustne, 100 mg/ml	10 ml (1 but.po 10 ml)	5909990294718	10,11	10,62	13,17	8,00	bezpłatny do limitu	5,17
Tramadol SYNTEZA, kaps. twarde, 50 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990294619	7,78	8,17	10,16	6,13	30%	5,87
Tramadol SYNTEZA, kaps. twarde, 50 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990294619	7,78	8,17	10,16	6,13	bezpłatny do limitu	4,03
Tramal, czopki, 100 mg	5 szt.	5909990253715	5,16	5,42	7,55	7,55	30%	2,27

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tramal, czopki, 100 mg	5 szt.	5909990253715	5,16	5,42	7,55	7,55	bezpłatny do limitu	0,00
Tramal, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	10 ml	5909990253913	7,56	7,94	10,49	8,00	30%	4,89
Tramal, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	10 ml	5909990253913	7,56	7,94	10,49	8,00	bezpłatny do limitu	2,49
Tramal, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	96 ml	5909990253920	62,60	65,73	76,80	76,79	30%	23,05
Tramal, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	96 ml	5909990253920	62,60	65,73	76,80	76,79	bezpłatny do limitu	0,01
Tramal, kaps. twarde, 50 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990253616	5,72	6,01	8,00	6,13	30%	3,71
Tramal, kaps. twarde, 50 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990253616	5,72	6,01	8,00	6,13	bezpłatny do limitu	1,87
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 szt.po 1 ml	5909990253814	4,17	4,38	5,65	4,38	30%	2,58
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 szt.po 1 ml	5909990253814	4,17	4,38	5,65	4,38	bezpłatny do limitu	1,27
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 szt.po 2 ml	5909990253821	6,05	6,35	8,76	8,76	30%	2,63
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 szt.po 2 ml	5909990253821	6,05	6,35	8,76	8,76	bezpłatny do limitu	0,00
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990786213	5,40	5,67	7,67	6,13	30%	3,38
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990786213	5,40	5,67	7,67	6,13	bezpłatny do limitu	1,54
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990786220	16,36	17,18	21,68	18,38	30%	8,81
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990786220	16,36	17,18	21,68	18,38	bezpłatny do limitu	3,30
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786237	27,16	28,52	34,78	30,64	30%	13,33
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786237	27,16	28,52	34,78	30,64	bezpłatny do limitu	4,14
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990786312	8,32	8,74	11,49	9,19	30%	5,06
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990786312	8,32	8,74	11,49	9,19	bezpłatny do limitu	2,30
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990786329	23,44	24,61	30,49	27,57	30%	11,19
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990786329	23,44	24,61	30,49	27,57	bezpłatny do limitu	2,92
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786336	40,50	42,53	50,66	45,96	30%	18,49
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786336	40,50	42,53	50,66	45,96	bezpłatny do limitu	4,70
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990786411	10,80	11,34	14,84	12,25	30%	6,27
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990786411	10,80	11,34	14,84	12,25	bezpłatny do limitu	2,59

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990786428	32,24	33,85	40,86	36,76	30%	15,13
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990786428	32,24	33,85	40,86	36,76	bezpłatny do limitu	4,10
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786435	54,00	56,70	66,21	61,27	30%	23,32
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786435	54,00	56,70	66,21	61,27	bezpłatny do limitu	4,94
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	10 szt.	5909990780303	2,78	2,92	3,92	3,06	30%	1,78
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	10 szt.	5909990780303	2,78	2,92	3,92	3,06	bezpłatny do limitu	0,86
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	5909990780334	8,29	8,70	11,45	9,19	30%	5,02
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	5909990780334	8,29	8,70	11,45	9,19	bezpłatny do limitu	2,26
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	50 szt.	5909990780341	13,86	14,55	18,55	15,32	30%	7,83
Tramal Retard 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	50 szt.	5909990780341	13,86	14,55	18,55	15,32	bezpłatny do limitu	3,23
Tramundin, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990947416	18,55	19,48	23,98	18,38	30%	11,11
Tramundin, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990947416	18,55	19,48	23,98	18,38	bezpłatny do limitu	5,60
Tramadolum + Paracetamolium								
Doreta, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990735167	10,80	11,34	15,09	13,79	30%	5,44
Doreta, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990735167	10,80	11,34	15,09	13,79	bezpłatny do limitu	1,30
Doreta, tabl. powl., 37,5+325 mg	90 szt.	5909991143923	16,09	16,89	21,77	20,68	30%	7,29
Doreta, tabl. powl., 37,5+325 mg	90 szt.	5909991143923	16,09	16,89	21,77	20,68	bezpłatny do limitu	1,09
Doreta, tabl. powl., 75+650 mg	60 szt.	5909990936595	21,60	22,68	28,56	27,57	30%	9,26
Doreta, tabl. powl., 75+650 mg	60 szt.	5909990936595	21,60	22,68	28,56	27,57	bezpłatny do limitu	0,99
Doreta, tabl. powl., 75+650 mg	90 szt.	5909991143930	32,18	33,79	41,36	41,36	30%	12,41
Doreta, tabl. powl., 75+650 mg	90 szt.	5909991143930	32,18	33,79	41,36	41,36	bezpłatny do limitu	0,00
Exbol, tabl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990971763	5,35	5,62	7,81	6,89	30%	2,99
Exbol, tabl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990971763	5,35	5,62	7,81	6,89	bezpłatny do limitu	0,92
Padolten, tabl. powl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990806287	5,39	5,66	7,85	6,89	30%	3,03
Padolten, tabl. powl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990806287	5,39	5,66	7,85	6,89	bezpłatny do limitu	0,96
Padolten, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990806294	10,78	11,32	15,07	13,79	30%	5,42
Padolten, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990806294	10,78	11,32	15,07	13,79	bezpłatny	1,28

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
							do limitu	
Padolten, tabl. powl., 37,5+325 mg	90 szt.	5909990806300	16,29	17,10	21,98	20,68	30%	7,50
Padolten, tabl. powl., 37,5+325 mg	90 szt.	5909990806300	16,29	17,10	21,98	20,68	bezpłatny do limitu	1,30
Palgotal, tabl. powl., 75+650 mg	30 szt.	5909991195076	10,71	11,25	15,00	13,79	30%	5,35
Palgotal, tabl. powl., 75+650 mg	30 szt.	5909991195076	10,71	11,25	15,00	13,79	bezpłatny do limitu	1,21
Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	20 szt.	5909990840984	3,59	3,77	5,27	4,60	30%	2,05
Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	20 szt.	5909990840984	3,59	3,77	5,27	4,60	bezpłatny do limitu	0,67
Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990840991	5,45	5,72	7,91	6,89	30%	3,09
Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990840991	5,45	5,72	7,91	6,89	bezpłatny do limitu	1,02
Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990841004	10,91	11,46	15,21	13,79	30%	5,56
Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990841004	10,91	11,46	15,21	13,79	bezpłatny do limitu	1,42
Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	90 szt.	5909990981472	16,36	17,18	22,06	20,68	30%	7,58
Poltram Combo, tabl. powl., 37,5+325 mg	90 szt.	5909990981472	16,36	17,18	22,06	20,68	bezpłatny do limitu	1,38
Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	20 szt.	5909991283735	7,14	7,50	10,25	9,19	30%	3,82
Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	20 szt.	5909991283735	7,14	7,50	10,25	9,19	bezpłatny do limitu	1,06
Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	30 szt.	5909991283742	10,71	11,25	15,00	13,79	30%	5,35
Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	30 szt.	5909991283742	10,71	11,25	15,00	13,79	bezpłatny do limitu	1,21
Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	60 szt.	5909991283759	21,44	22,51	28,39	27,57	30%	9,09
Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	60 szt.	5909991283759	21,44	22,51	28,39	27,57	bezpłatny do limitu	0,82
Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	90 szt.	5909991283766	32,15	33,76	41,33	41,33	30%	12,40
Poltram Combo Forte, tabl. powl., 75+650 mg	90 szt.	5909991283766	32,15	33,76	41,33	41,33	bezpłatny do limitu	0,00
Tramadol + Paracetamol Genoptim, tabl. powl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990964000	5,36	5,63	7,82	6,89	30%	3,00
Tramadol + Paracetamol Genoptim, tabl. powl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990964000	5,36	5,63	7,82	6,89	bezpłatny do limitu	0,93
Tramadol + Paracetamol Genoptim, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990964055	10,79	11,33	15,08	13,79	30%	5,43
Tramadol + Paracetamol Genoptim, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990964055	10,79	11,33	15,08	13,79	bezpłatny do limitu	1,29
Tramadol + Paracetamol Genoptim, tabletki powlekane, 37,5+325 mg	90 tabl.	5909990964086	16,04	16,84	21,72	20,68	30%	7,24
Tramadol + Paracetamol Genoptim, tabletki powlekane, 37,5+325 mg	90 tabl.	5909990964086	16,04	16,84	21,72	20,68	bezpłatny do limitu	1,04
Tramapar, tabl. powl., 37,5+325 mg	100 szt.	5909990959563	17,85	18,74	23,99	22,98	30%	7,90

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tramapar, tabl. powl., 37,5+325 mg	100 szt.	5909990959563	17,85	18,74	23,99	22,98	bezpłatny do limitu	1,01
Tramapar, tabl. powl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990959457	5,36	5,63	7,82	6,89	30%	3,00
Tramapar, tabl. powl., 37,5+325 mg	30 szt.	5909990959457	5,36	5,63	7,82	6,89	bezpłatny do limitu	0,93
Tramapar, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990959488	10,71	11,25	15,00	13,79	30%	5,35
Tramapar, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 szt.	5909990959488	10,71	11,25	15,00	13,79	bezpłatny do limitu	1,21

Aktualnie na wykazie leków refundowanych znajduje się jeden preparat zawierający tapentadol – Palexia retard (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu), finansowany we wskazaniu: przewlekły ból o dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych – u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu po zastosowaniu morfiny o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu lub u których nie jest tolerowana, poziom odpłatności – bezpłatny do limitu.

Tabela 12. Aktualnie refundowane produkty lecznicze zawierające tapentadol*

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tapentadolum							
Palexia retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	60 szt.	5909990865598	254,53	285,83	253,92	bezpłatny do limitu	31,91
Palexia retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	5909990865635	381,80	422,50	380,89		41,61
Palexia retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	5909990865666	488,70	537,78	507,85		29,93
Palexia retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	60 szt.	5909990865697	578,22	634,81	634,81		0,00
Palexia retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	5909990865567	126,98	147,90	126,96		20,94

* Zakres wskazań objętych refundacją: Przewlekły ból o dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych – u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu po zastosowaniu morfiny o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu lub u których nie jest tolerowana

Preparaty zawierające oksykodon o natychmastowym uwalnianiu nie są obecnie refundowane.

Tabela 13. Ceny wybranych produktów leczniczych zawierających oksykodon IR - produkty nier refundowane uwzględnione w BIA wnioskodawcy w oparciu o dane IMS dotyczące sprzedaży aptecznej

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Koszt opakowania (zł)
		Wg LEKInfo24.pl
OxyNorm, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. 250 ml	60,00
Oxycodone Vitabalans, tabl. powlekane 5 mg	30 szt.	20,00
Oxycodone Vitabalans, tabl. powlekane 10 mg	30 szt.	39,00

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Palexia we wnioskowanym wskazaniu wskazał oksykodon o przedłużonym uwalnianiu i morfinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY ER), morfina o natychmiastowym uwalnianiu (MOR IR w postaci tabletek)	<p><i>Podsumowując analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych leczenia bólu oraz postaci podania leku [redacted] zdecydowano o wyborze oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (OXY ER) i morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MOR IR w postaci tabletek) jako najbardziej wiarygodnych komparatorów dla leku Palexia® (tapentadol IR w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu).</i></p>	<p>Wybór morfiny IR w postaci tabletek jako komparatora nie budzi zastrzeżeń analityków.</p> <p>Wybór oksykodonu ER jako komparatora zdaje się wynikać głównie z jego statusu refundacyjnego, tzn. faktu, że jest on refundowany, podczas gdy oksykodon IR (wskazywany jako technologia opcjonalna przez ekspertów) nie jest w Polsce refundowany, [redacted]</p> <p>Szczegóły w komentarzu poniżej.</p>

Komentarz Agencji:

Wybór morfiny IR w postaci tabletek jako komparatora nie budzi zastrzeżeń analityków. Morfina wskazywana jest jako złoty standard w leczeniu bólu we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych (Rozdz. 3.4.1) oraz jako technologia alternatywna dla tapentadolu przez ekspertów klinicznych (Rozdz. 3.4.2). Wybranie postaci tabletki IR jest adekwatne do postaci, w jakiej występuje oceniana interwencja.

W przypadku drugiego z komparatorów – oksykodonu, należy zwrócić uwagę, że eksperci kliniczni jako alternatywę dla tapentadolu wskazali formę o natychmiastowym uwalnianiu (IR), a nie przyjętą przez wnioskodawcę formę o przedłużonym uwalnianiu (ER). Wybór oksykodonu ER jako komparatora zdaje się wynikać głównie z jego statusu refundacyjnego, tzn. faktu, że jest on refundowany, podczas gdy oksykodon IR nie jest w Polsce refundowany, [redacted]

Wg APD wnioskodawcy: „Dodatkowo odpowiednią alternatywą dla TAP IR może być również oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu, którego postać jest identyczna z postacią farmaceutyczną tapentadolu IR. Jednak ten silny opioid ze względu na brak refundacji w Polsce [redacted]. Niemniej jednak jest to lek powszechnie stosowany za granicą i zalecany przez wytyczne kliniczne w leczeniu bólu ostrego (rozdz. 3.4.1). Z tego powodu OXY IR mógłby stanowić odpowiednią alternatywę do porównania z tapentadolem IR niezależnie od wymuszonego brakiem refundacji zaniżonego stosowania w Polsce.”

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia, np. pacjenci pediatryczni, zdrowi itp.	-
Interwencja	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP IR) – preparat Palexia; tabletki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu; droga podania: doustnie (dawkowanie i sposób podania zgodne z ChPL Palexia)	Inna substancja czynna, tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu, inna niż sprecyzowana w kryteriach włączenia droga podania TAP IR	-
Komparatory	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)	Wnioskodawca włączył do przeglądu badania, w których jako komparator przyjęto oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (OXY IR), co jest niezgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia. W związku z powyższym w ramach niniejszej AWA postanowiono o odstąpieniu od przedstawienia wyników z tych badań (szczegóły w rozdz.4.2.2.1).
Punkty końcowe	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu: SPI, SPID, TOTPAR, SPRID, PPR, PPID; Odpowiedź na leczenie: $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ 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; 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); 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, lub ich brak.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Ocena objawów odstawienia opioidów (COWS, SOWS); 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 kryteria	Badania opublikowane w pełnej wersji tekstowej; Publ kacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	-

Skróty: **BPI** – Krótki Inwentarz Bólu (Brief Pain Inventory); **CGIC** – ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii lekarza (clinicians global impression of change); **COWS** – kwestionariusz klinicznej oceny objawów odstawienia opioidów (clinical opiate withdrawal scale); **MOR IR** – morfina o natychmiastowym uwalnianiu; **OXY ER** – oksykodon o przedłużonym uwalnianiu; **PGE** – poprawa leczenia na podstawie opinii pacjenta (patient global evaluation); **PGIC** – kwestionariusz ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (patient global impression of change); **PPID** – wartość szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu (peak pain intensity difference); **PPR** – wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu (peak pain relief); **RCT** – badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial); **SF-MPQ** – Short-Form McGill Pain Questionnaire; **SOWS** – kwestionariusz subiektywnej oceny objawów odstawienia opioidów (subjective opiate withdrawal scale); **SPI** – suma nasilenia bólu (summed pain intensity); **SPID** – suma różnic w nasileniu bólu (sum of pain intensity difference); **SPRID** – sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (summed pain relief intensity difference); **TAP IR** – tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu; **TEAEs** – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (treatment-emergent adverse events); **TOTPAR** – całkowita redukcja bólu, czyli sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu (total pain relief)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej, tj. Medline przez Pubmed, EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 29.06.2018 r.

W procesie wyszukiwania wykorzystano także z rejestrów badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialregister.eu*.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowo kluczowe interwencji – tapentadol) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, EMBASE oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji bez ograniczania do jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.10.2018 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania RCT:

- **Badanie bezpośrednio porównujące TAP IR z MOR IR:**
 - Kleinert 2008 porównujące TAP IR vs MOR IR vs ibuprofen vs PLC w schemacie jednodawkowym;
- **Badania służące do porównania pośredniego TAP IR z MOR IR poprzez wspólną referencję – OXY IR:**
 - Stegmann 2008 i Daniels 2009a porównujące TAP IR vs OXY IR vs PLC w schemacie wielodawkowym;
 - Richards 2013 porównujące MOR IR vs OXY IR vs MOR+OXY (lek złożony) w schemacie wielodawkowym;

- **Badania służące do porównania pośredniego TAP IR z OXY ER poprzez wspólną referencję – placebo:**
 - Gammaitoni 2003 porównujące OXY+paracetamol vs OXY CR vs PLC w schemacie jednodawkowym;
 - Kleinert 2008 – uwzględnione także do porównania bezpośredniego TAP IR z MOR IR (opisane powyżej)
- **Badania bezpośrednio porównujące TAP IR z OXY IR:**
 - Biondi 2013, Vorsanger 2013a i Vorsanger 2013b porównujące TAP IR vs OXY IR w schemacie wielodawkowym z elastycznym dawkowaniem leków;
 - Daniels 2009b porównujące TAP IR vs OXY IR w schemacie wielodawkowym ze stałym dawkowaniem leków.
- **Badanie bezpośrednio porównujące OXY IR z OXY ER:**
 - Sunshine 1996 porównujące OXY IR vs OXY CR¹ vs OXY IR + paracetamol vs PLC;

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki opracowań wtórnych: 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Xiao 2017, Rzewuska 2015, Frampton 2010, Merker 2012) oraz 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy (Atkinson 2013, Matthews 2011, Hartrick 2011).

Analitycy Agencji po zweryfikowaniu pełnych tekstów publikacji postanowili odstąpić od przedstawiania wyników badań: Biondi 2013, Vorsanger 2013a, Vorsanger 2013b oraz Daniels 2009b ze względu na niewłaściwy komparator, tj. oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu, OXY IR (w predefiniowanych kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego jako komparator wskazano oksykodon o przedłużonym uwalnianiu, OXY ER). Wnioskodawca włączył powyższe badania, gdyż *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 (...).* Powyższe założenie może budzić pewne wątpliwości, co zostało szerzej omówione w rozdz. 4.2.2.1.

Dodatkowo zdecydowano o nieprzedstawianiu szczegółowych wyników z badania Sunshine 1996, a jedynie główne wnioski pochodzące z tej publikacji, gdyż jak wcześniej wspomniano, posłużyła ona jedynie do porównania OXY IR z OXY ER (nie przedstawiała porównania ocenianej interwencji z wybranym komparatorem). W celu wykazania porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa OXY IR z OXY ER wnioskodawca odwołał się także do publikacji Etropolski 2011 oceniającej TAP IR vs OXY IR, gdzie pacjentom przez pierwszy okres badania (14 dni) podawano formy leków o natychmiastowym uwalnianiu, a następnie przez okres 28 dni formy o przedłużonym uwalnianiu. Wyniki w zakresie oceny natężenia bólu przedstawiono jedynie dla 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (brak danych dla postaci ER). Szczegółowe informacje dotyczące wyników zostały przedstawione skrótowo w rozdz. 4.2.2.1 AWA.

¹ Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY ER) i oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu (OXY CR) można traktować równorzędnie – obie postaci substancji czynnej charakteryzują się zmodyfikowanym tempem uwalniania w organizmie w przeciwieństwie do form o natychmiastowym uwalnianiu (IR) (<https://www.drugs.com/answers/er-versus-sr-486490.html>, data dostępu: 15.11.2018)

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie bezpośrednio porównujące TAP IR z MOR IR (jednocześnie badanie służące do porównania pośredniego TAP IR z OXY ER poprzez wspólną referencję – placebo)			
Kleinert 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Grünenthal GmbH, Aachen, Germany; Scirex Corporation, Austin, Texas	- wielośrodkowe - 8-ramienne RCT podwójnie zaślepienie - randomizacja w stosunku 1:1:1:1:1:1:1:1 - typ hipotezy: brak informacji - okres obserwacji: 24 h (schemat pojedynczej dawki) - interwencje: TAP IR 25 mg TAP IR 50 mg TAP IR 75 mg TAP IR 100 mg TAP IR 200 mg MOR IR 60 mg Ibuprofen 400 mg PLC	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku od 18 do 45 r.ż., którzy udzieliili zgody na udział w badaniu; Pacjenci, po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy; Pacjenci, którzy w ciągu 6 godzin po operacji mieli ból o nasileniu od umiarkowanego do dużego (na podstawie 4 punktowej skali określającej natężenie bólu, gdzie wartość 0=brak bólu; 1=łagodny ból, 2=ból umiarkowany; 3=ból duży) i VAS \geq50 mm (skala wzrokowo-analogowa od 0 mm – brak bólu do 100 mm – najsilniejszy wyobrażalny ból); Kobiety w wieku rozrodczym z wykluczoną ciążą; Zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie trwania badania; Negatywny wynik testu (z moczu) na obecność narkotyków w okresie wyjściowym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie w czasie badania substancji działających centralnie (tj. nasennych środków uspokajających, selektywnych inh bitorów wychwyty 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 połknięciu; poważne powikłania po usunięciu zęba mądrości; przewlekła niewydolność wątroby lub nerek lub choroby przewodu pokarmowego. <u>Liczba pacjentów: 400</u> TAP IR 25: 49 TAP IR 50: 50 TAP IR 75: 50 TAP IR 100: 48 TAP IR 200: 50 MOR IR 60: 51 Ibuprofen 400: 51 PLC: 51	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita redukcja bólu, (TOTPAR) definiowana jako sumaryczne zmniejszenie natężenia (nasilenia) bólu w ciągu 8h po przyjęciu leku. <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu: TOTPAR-4, SPID-4, SPID-8, SPRID-4, SPRID-8, PPR, PPID Odpowiedź na leczenie – odsetki pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o 50%; Ogólna ocena terapii na podstawie opinii pacjenta (overall assessment of treatment); Czasy do wystąpienia określonego zdarzenia (time-to-event): analgezji, PPR, odczuwalnej redukcji nasilenia bólu, znaczącej redukcji nasilenia bólu, zmniejszenia nasilenia bólu o 50%, przyjęcia dawki leku ratunkowego; Profil bezpieczeństwa.
Badania służące do porównania pośredniego TAP IR z MOR IR poprzez wspólną referencję – OXY IR			
Stegmann 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Grünenthal GmbH oraz Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	- wielośrodkowe - 4-ramienne RCT podwójnie zaślepienie - randomizacja w stosunku 1:1:1:1 - typ hipotezy: superiority (względem PLC) - okres obserwacji: 72 h	<u>Kryteria włączenia:</u> <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 wyobrażalny ból) oraz \geq1 punktowy wzrost nasilenia bólu w ww. skali w ciągu 9h po zastosowanym znieczuleniu miejscowym (w pierwszym dniu po operacji); 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu - suma nasilenia bólu w ciągu 24 godzin (SPI-24) 3 dnia badania. <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> SPI-24, TOTPAR-24, Poprawa leczenia na podstawie opinii pacjenta (PGE);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- interwencje: TAP IR 50 mg co 4-6 h w ciągu dnia (<i>walking hours</i>) TAP IR 100 mg co 4-6 h w ciągu dnia (<i>walking hours</i>) OXY IR 10 mg co 4-6 h w ciągu dnia (<i>walking hours</i>) PLC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Podpisanie zgody na udział w badaniu; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <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; • Jakiegokolwiek choroby przewlekłe (np. wątroby, nerek, przewodu pokarmowego), które mogą mieć wpływ na wchłanianie leku, metabolizm lub wydalanie; • Stosowanie leków przeciwbólowych, uspokajających oraz odurzających w ciągu 12h przed operacją; • Jakiegokolwiek 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 ≤ 325 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 wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny, inhibitorów monoaminooksydazy (stosowanie tych leków zabronione w ciągu 30 dni przed wizytą skriningową); • Stosowanie jednoczesnej fizykoterapii (np. chłodzenie, zastosowanie lodu) do końca badania <p><u>Liczba pacjentów:</u> 269 TAP IR 50: 67 TAP IR 100: 68 OXY IR 10: 67 PLC: 67</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowej); • Czas do wystąpienia określonego zdarzenia (<i>time-to-event</i>): przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego, potwierdzonej odczuwalnej redukcji nasilenia bólu, wystąpienia 50% redukcji nasilenia bólu; • Profil bezpieczeństwa.
<p>Daniels 2009a <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. oraz Grünenthal GmbH</p>	<p>- wieloośrodkowe - 4-ramiennie RCT podwójnie zaślepienie - randomizacja w stosunku 4:4:4:1 - typ hipotezy: <i>superiority</i> (względem PLC oraz w zakresie bezpieczeństwa względem OXY IR) oraz <i>non-inferiority</i> (w zakresie skuteczności względem OXY IR) - okres obserwacji: 72</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <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 ≥ 4 pkt.) określonym na podstawie 11-punktowej numerycznej skali NRS (gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny 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. American Society of Anesthesiologists); • Kobiety aktywne seksualnie stosujące skuteczną metodę antykoncepcji lub będące w okresie 	<p><u>Pierwszorzędowy:</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>Drugorzędowy:</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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>h</p> <p>- interwencje:</p> <p>TAP IR 50 mg co 4-6 h w ciągu dnia (<i>walking hours</i>)</p> <p>TAP IR 75 mg co 4-6 h w ciągu dnia (<i>walking hours</i>)</p> <p>OXY IR 10 mg co 4-6 h w ciągu dnia (<i>walking hours</i>)</p> <p>PLC</p>	<p>menopauzy;</p> <ul style="list-style-type: none"> Podpisanie zgody na udział w badaniu; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z historią epilepsji lub zaburzeniami napadowymi, nowotworami (za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego 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 moczaniową 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 wątroby, chorobami autoimmunologicznymi lub z innymi, klinicznie istotnymi chorobami, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta lub ocenę badania; 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 leczeni stabilnymi dawkami selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny na co najmniej 30 dni przed skринingiem zostali dopuszczeni do udziału w badaniu; Stosowanie leczenia steroidami, za wyjątkiem leków wziewnych lub miejscowych, w czasie 4 tygodni przed skринingiem; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 901</p> <p>TAP IR 50: 275</p> <p>TAP IR 75: 278</p> <p>OXY IR 10: 279</p> <p>PLC: 69</p>	<p>redukcja bólu w czasie 48 godz.);</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, senność, bóle głowy, świąd, uczucie gorąca, podwyższony poziom ALT; Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG
<p>Richards 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>QRxPharma Inc.</p>	<p>- wielośrodkowe</p> <p>- 3-ramienne RCT podwójnie zaślepienie</p> <p>- randomizacja w stosunku 1:1:1</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>- okres obserwacji: 48 h</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <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. American Society of Anesthesiologists); Kobiety stosujące skuteczne metody antykoncepcji lub będące chirurgicznie sterylne lub po menopauzie; 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><u>I rządowe:</u> Ocena natężenia bólu- SPID-48 (suma różnic w nasileniu bólu w czasie 48 godz.)</p> <p><u>II rządowe:</u> 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</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- interwencje: MOR IR 12 mg co 6 h OXY IR 8 mg co 6 h MoxDuo 12 mg/8 mg (preparat złożony: MOR+OXY)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety aktywne seksualnie o potencjale rozrodczym z negatywnym wyn kiem testu ciążyowego w momencie skryningu; • Pacjenci z pooperacyjnym, ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego (≥ 4 w 11 stopniowej skali NRS i wyn k ≥ 2 w 4 stopniowej skali Likerta) oraz wynik pomiaru pulsoksymetrycznego z co najmniej 95% nasyceniem tlenem i częstotścią oddechów - co najmniej 12 oddechów / min) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <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; • Wskaźn k masy ciała $\geq 35\text{kg/m}^2$ <p><u>Liczba pacjentów:</u> 522 MOR IR 12: 176 OXY IR 8: 175 MoxDuo 12/8: 171</p>	<p>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/lub</i> uzyskanie co najmniej 30% poprawy w skali NRS; Zastosowanie leków dodatkowych (w tym terapii ratunkowych); Dawka stosowanych leków ratunkowych; Czas do wystąpienia określonego zdarzenia (time-to-event): czas do przyjęcia pierwszej dawki leku ratunkowego; <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane (AEs); ciężkie, umiarkowane i łagodne zdarzenia niepożądane; Zdarzenia niepożądane powstałe na skutek leczenia (TEAEs) Zgony; Nasycenie tlenem, parametry życiowe (puls, ciśnienie krwi, częstość oddechów), laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.</p>
Badanie służące do porównania pośredniego TAP IR z OXY ER poprzez wspólną referencję – placebo			
<p>Gammaitoni 2003 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>- jednośrodkowe - 3-ramienne RCT podwójnie zaślepienie - randomizacja w stosunku 2:2:1 - typ hipotezy: brak informacji - okres obserwacji: 6 h (schemat pojedynczej dawki) - interwencje: OXY 10 mg + paracetamol 325 mg OXY CR 20 mg PLC</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <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 niewyrzniętymi zębami trzonowymi żuchwy, z co najmniej umiarkowanym, utrzymującym się bólem (wyjściowy wyn k dla nasilenia bólu co najmniej 50 mm na 100 mm skali VAS), z umiarkowanym urazem spowodowanym przez zatrzymany ząb, w ogólnie dobrej kondycji zdrowotnej; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <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 	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Różnice w intensywności bólu PID (pain intensity difference) 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 różnicy w nasileniu bólu); SPID (suma różnic w nasileniu bólu); SPRID (Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu); TPPAR (czas do PPAR), TPPID (czas do PPID); czas do wystąpienia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>godzin przed przyjęciem dawki badanego leku;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy w przeciagu 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 dekskloretorfanu 48 godzin przed rozpoczęciem badania; • Pacjenci z historią napadów drgawkowych <p><u>Liczba pacjentów:</u> 150 OXY 10 + paracetamol 325: 59 OXY CR 20: 61 PLC: 30</p>	<p>odczuwalnej ulgi w bólu (Perceptible pain relief); czas do wystąpienia znacznej ulgi w bólu (Meaningful pain relief), odsetek pacjentów, którzy zastosowali lek ratunkowy, czas do podania kolejnej dawki leku, ogólna redukcja bólu w ocenie pacjenta,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (AEs)

Skróty: **AEs** – zdarzenia niepożądane (adverse events); **MOR IR** – morfina o natychmiastowym uwalnianiu; **NRS** – skala numeryczna (Numerical Rating Scale); **OXY CR** – oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu; **OXY ER** – oksykodon o przedłużonym uwalnianiu; **OXY IR** – oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu; **PGE** – poprawa leczenia na podstawie opinii pacjenta (patient global evaluation); **PGIC** – kwestionariusz ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (patient global impression of change); **PID** – różnica w intensywności bólu (pain intensity difference); **PLC** – placebo; **PPAR** – wartość szczytowa redukcji nasilenia bólu; **PPID** – wartość szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu (peak pain intensity difference); **PPR** – wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu (peak pain relief); **RCT** – badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial); **SPI** – suma nasilenia bólu (summed pain intensity); **SPID** – suma różnic w nasileniu bólu (sum of pain intensity difference); **SPRID** – sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (summed pain relief intensity difference); **TAP IR** – tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu; **TEAEs** – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (treatment-emergent adverse events); **TOTPAR** – całkowita redukcja bólu, czyli sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu (total pain relief); **TPPAR** – czas do wystąpienia PPAR; **TPPID** – czas do wystąpienia PPID; **VAS** – wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)

Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli, a także pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego znajduje się w rozdziale 15.7 AKL wnioskodawcy.

Oceniane punkty końcowe (wybrane):

- **TOTPAR** – całkowita redukcja bólu (ang. *total pain relief*) definiowana była jako sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu za pomocą 5-punktowej skali, gdzie wartość 0 – brak; 1 – małe; 2 – niewielkie; 3 – znaczne; 4 – całkowite. Wyniki w badaniu zostały wyrażone jako średnia wartość TOTPAR w ciągu 12 h (TOTPAR) lub w ciągu 6 h (TOTPAR-6) po przyjęciu leku (ale przed przyjęciem ratunkowej dawki leku);
- **SPID** – suma różnic nasilenia bólu (ang. *sum of the pain intensity difference*) oceniona w czasie 24 h od danych wejściowych (ang. *baseline*);
- **SPRID** – sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (ang. *summed pain relief intensity difference*);
- **PPID** – wartość szczytowa („*peak*”) sumy różnicy w nasileniu bólu, określana jako średnia najwyższa godzinowa wartość PID (różnica w intensywności bólu względem wartości wyjściowej) dla każdego pacjenta.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej.

Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	Kleinert 2008	Stegmann 2008	Daniels 2009a	Richards 2013	Gammaitoni 2003
Metoda randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	nieznane
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie
Inne źródła błędu	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz.14):

- Autorzy badań (...) Stegmann 2008, Kleinert 2008 oraz Richards 2013 nie sprecyzowali hipotezy badawczej dla porównania TAP IR vs OXY IR (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 (...);
- W badaniu 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*);
- 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;
- Brak jednoznacznych informacji w badaniach, czy pacjenci stosowali „rescue medication” lub jakie dodatkowe leki przeciwbólowe mogły być stosowane (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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W publikacji Daniels 2009a pacjenci z nowotworami zdiagnozowanymi w ciągu ostatnich dwóch lat (za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) byli wykluczani z badania. Stanowi to istotne ograniczenie, gdyż znaczną część populacji docelowej dla ocenianej interwencji stanowią pacjenci z bólami nowotworowymi.
- W badaniu Kleinert 2008 nie porównywano dawek ekwianalgetycznych tapentadolu i morfiny, tj. na 60 mg morfiny przypada 150 mg tapentadolu, natomiast w badaniu najbardziej zbliżonymi dawkami były 100 i 200 mg tapentadolu. Może to wynikać z faktu, iż badanie zostało zaprojektowane w celu porównania TAP i MOR względem placebo, nie zaś względem poszczególnych substancji czynnych między sobą.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- Jedyne zidentyfikowane ograniczenie 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.

Komentarz analityka Agencji:

W opinii analityków Agencji nie można również określić zvalidowanego przelicznika dla tapentadolu względem morfiny. W publikacjach odnalezionych przez analityków Agencji (Wordliczek 2017 i Kołodziej 2015) odnaleziono informacje dotyczące ekwianalgetycznych dawek poszczególnych opioidów (patrz rozdz. 4.2.2.1), aczkolwiek w zależności od publikacji dawki te nieznacznie różnią się między sobą. Jednak na podstawie tych danych można przyjąć przybliżony przelicznik dawek ekwianalgetycznych i odnieść się do porównywanych dawek poszczególnych substancji czynnych w analizowanych badaniach.

- *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 H2H¹ 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.*
- *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;*

Komentarz analityka Agencji:

W opinii analityków Agencji założenie o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa OXY IR i OXY ER nie zostało wystarczająco uzasadnione. Przywołane przez wnioskodawcę publikacje (Sunshine 1996, Etropolski 2011) nie potwierdzają, aby obie formy leku mogły być stosowane zamiennie ani też, że nie występują między nimi różnice (patrz rozdz. 4.2.2.1).

- *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 (odpowieź na leczenie, poszczególnych TEAEs);*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym tapentadol IR miałby być stosowany jako lek przeciwbólowy również u pacjentów z nowotworami złośliwymi, tymczasem w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których leczeni byli pacjenci onkologiczni. Powyższe ograniczenie przekłada się na brak możliwości potwierdzenia skuteczności tapentadolu dla znacznej części populacji docelowej (patrz rozdz. 6.1.2 AWB)

¹ head-to-head

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania opisywane w ramach analizy klinicznej uwzględniały różne dawki w leków, w związku z czym przedstawione zostały wyłącznie wyniki dla dawek tapentadolu najbardziej zbliżonych analgetycznie do dawek komparatorów.

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego nie przedstawiano informacji odnośnie do wyników oceny jakości życia. W przypadku śmiertelności pacjentów jedynie w badaniach Daniels 2009a, Richards 2013 oraz Gammaitoni 2003 przedstawiono informację, iż w trakcie trwania badania nie zaobserwowano żadnych zgonów.

W ramach niniejszej AWA postanowiono przedstawić wyniki dla punktów końcowych istotnych klinicznie dla analizowanego problemu zdrowotnego (ból ostry), tzn. oceniających stopień nasilenia/redukcji bólu.

TAP IR VS MOR IR – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Tabela 18. Wyniki badania Kleinert 2008 – ocena natężenia bólu u pacjentów po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy

Punkt końcowy	Średnia (SD) [pkt]			MD [pkt] (95% CI) TAP IR 100 vs MOR IR 60	Wartość p	MD [pkt] (95% CI) TAP IR 200 vs MOR IR 60	Wartość p
	TAP IR 100 (N=48)	TAP IR 200 (N=50)	MOR IR 60* (N=51)				
TOTPAR-8	11,6 (8,2)	15,3 (7,5)	13,8 (10,3)	-2,2 (-5,86; 1,46)	0,238	1,5 (-2,01; 5,01)	0,402
TOTPAR-4	5,2 (3,7)	7,1 (3,5)	5,8 (4,6)	-0,6 (-2,24; 1,04)	0,473	1,3 (-0,29; 2,89)	0,110
SPID-4	2,0 (3,0)	3,5 (2,7)	3,0 (3,4)	-1,00 (-2,26; 0,26)	0,12	0,50 (-0,70; 1,70)	0,413
SPID-8	4,4 (6,6)	7,1 (6,0)	7,3 (7,7)	-2,9 (-5,72; -0,08)	0,044	-0,2 (-2,89; 2,49)	0,884
SPRID-4	7,2 (6,4)	10,6 (5,7)	8,9 (7,8)	-1,7 (-4,50; 1,10)	0,235	1,7 (-0,96; 4,36)	0,21
SPRID-8	15,9 (4,2)	22,5 (12,7)	21,1 (17,6)	-5,2 (-10,17; -0,23)	0,04	1,4 (-4,58; 7,38)	0,646
PPR	2,2 (1,3)	2,8 (1,0)	2,3 (1,6)	-0,1 (-0,67; 0,47)	0,732	0,5 (-0,02; 1,02)	0,059
PPID	1,0 (1,0)	1,4 (0,8)	1,3 (1,1)	-0,3 (-0,71; 0,11)	0,155	0,1 (-0,28; 0,48)	0,601
Odsetek pacjentów doświadczających 50% zmniejszenie nasilenia bólu	64,6% (n=31)	87,8% (n=44)	64,7% (n=33)	OR (95% CI) = 1,00 (0,44; 2,27)	0,99	OR (95% CI) = 4,00 (1,43; 11,19)	0,008

* dawka ekwianalgetyczna TAP względem MOR 60 mg wynosi ok. 150 mg (stosunek MOR vs TAP: 1:2,5, przy czym w niektórych publikacjach (Kołodziej 2015, Wordliczek 2017) wskazywany jest stosunek 1:3,3), w związku z czym przedstawiono wyniki porównania dla dawek TAP wynoszących 100 i 200 mg

Skróty: **MOR IR** – morfina o natychmiastowym uwalnianiu; **PPID** – wartość szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu (peak pain intensity difference); **PPR** – wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu (peak pain relief); **SPID** – suma różnic w nasileniu bólu (sum of pain intensity difference); **SPRID** – sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (summed pain relief intensity difference); **TAP IR** – tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu; **TOTPAR** – całkowita redukcja bólu, czyli sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu (total pain relief)

W badaniu Kleinert 2008 bezpośrednio porównującym tapentadol IR (TAP IR) z morfiną IR (MOR IR) podawanych w schemacie jednodawkowym w populacji pacjentów po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść TAP IR 100 dla sumy różnic w nasileniu bólu (SPID) oraz dla sumarycznego wyniku dla całkowitej redukcji bólu oraz

różnicy w nasileniu bólu (SPRID) mierzonych po ośmiu godzinach od przyjęcia leku. Dla powyższych punktów końcowych porównanie dawki TAP IR 200 z MOR IR 60 nie wykazało istotnych statystycznie różnic.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść TAP IR 200 zaobserwowano w odsetku pacjentów doświadczających 50% zmniejszenie nasilenia bólu. Dla porównania TAP IR 100 vs MOR IR 60 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Dla punktów końcowych TOTPAR-8, TOTPAR-4, SPID-4, SPRID-4, PPR, PPID nie zaobserwowano IS różnic w porównaniu z MOR IR 60 zarówno dla TAP IR 100 jak i TAP IR 200.

TAP IR VS MOR IR – PORÓWNANIE POŚREDNIE

Tabela 19. Skuteczność kliniczna – analiza pośrednia TAP IR vs MOR IR u pacjentów, którzy przeszli jednostronną bunionektomię

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja**	Okres obserwacji	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego MD (95% CI)	
Ocena natężenia bólu – SPID	Daniels 2009a	TAP IR 50	24 h	275	45,4 (45,73)*	-8,40 (-16,10; -0,70)	-	
		OXY IR 10		278	53,8 (46,69)*			
	Richards 2013	MOR IR 12		176	22,1	-		
		OXY IR 8		175	29,2			
	-	Daniels 2009a	TAP IR 50	48 h	275	122,2 (98,66)*		-18,10 (-34,62; -1,58)
			OXY IR 10		278	140,3 (99,52)*		
Richards 2013		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); wartość p	
Zastosowanie leków ratunkowych drugiej linii	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 ¹); 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)			
		OXY IR 10		67	4:41			

*dane z rejestru *ClinicalTrials.gov*

**dawka ekwianalgetyczna TAP względem OXY 10 mg oraz OXY 8 mg wynosi odpowiednio ok. 33-50mg i 26-40 mg (stosunek OXY vs TAP w zależności od publikacji (Kołodziej 2015, Wordliczek 2017) może wynosić 1:5; 1:3,3; 1:4)

Skróty: **MOR IR** – morfina o natychmiastowym uwalnianiu; **OR** – iloraz szans (odds ratio); **OXY IR** – oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu; **SPID** – suma różnic w nasileniu bólu (sum of pain intensity difference); **TAP IR** – tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu

W celu porównania skuteczności TAP IR 50 z MOR IR 12 podawanych w schemacie wielodawkowym przeprowadzone zostało porównanie pośrednie (dane z badań Daniels 2009a, Richards 2013 oraz Stegmann 2008) w populacji pacjentów, którzy przeszli jednostronną bunionektomię. Nie było ono możliwe dla punktów końcowych dotyczących oceny natężenia bólu, a jedynie dla zastosowania leków ratunkowych drugiej linii oraz odpowiedzi na leczenie definiowanej jako ≥30% redukcja natężenia bólu – w żadnym przypadku nie zaobserwowano IS różnic. Na podstawie wyników pochodzących z powyższych badań można jedynie

¹ model z efektami stałymi

stwierdzić, że TAP IR 50 oraz MOR IR 12 wykazują skuteczność w redukcji bólu: odpowiedź na leczenie ($\geq 30\%$) zaobserwowano w przypadku TAP IR 50 u ponad 70% pacjentów (Daniels 2009a), natomiast w przypadku MOR IR 12 u ponad 50% pacjentów (Richards 2013).

TAP IR VS OXY ER – PORÓWNANIE POŚREDNIE

Tabela 20. Skuteczność kliniczna – analiza pośrednia TAP IR vs OXY CR w populacji pacjentów po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy (Kleinert 2008) oraz w populacji pacjentów z utrzymującym się bólem zębów trzonowych żuchwy (Gammaitoni 2003)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji (godz.)	N	Średnia (SD), pkt	MD [pkt.] (95% CI)	Wynik porównania pośredniego MD (95%CI)	Wartość p
TOTPAR	Kleinert 2008	TAP IR 75	8	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)			
	Gammaitoni 2003	OXY CR 20	6	56	6,0 (6,6)	4,20 (2,00; 6,40)		
		PLC		30	1,8 (3,8)			
SPID	Kleinert 2008	TAP IR 75	8	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)			
	Gammaitoni 2003	OXY CR 20	6	56	0,8 (5,1)	2,90 (1,09; 4,71)		
		PLC		30	-2,1 (3,4)			
SPRID	Kleinert 2008	TAP IR 75	8	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)			
	Gammaitoni 2003	OXY CR 20	6	56	6,8 (11,3)	7,10 (3,36; 10,84)		
		PLC		30	-0,3 (6,4)			
PPID	Kleinert 2008	TAP IR 75	8	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)			
	Gammaitoni 2003	OXY CR 20	6	56	0,8 (0,9)	0,60 (0,32; 0,88)		
		PLC		30	0,2 (0,4)			
				30				

W schemacie pojedynczej dawki pośrednie porównanie TAP IR 75 z OXY CR 20 w populacji pacjentów po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy (Kleinert 2008) oraz w populacji pacjentów z utrzymującym się bólem zębów trzonowych żuchwy (Gammaitoni 2003) wykazało brak istotnych statystycznie różnic we wszystkich analizowanych punktach końcowych dotyczących oceny nasilenia bólu.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PORÓWNANIE TAP IR VS MOR IR

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach Kleinert 2008 (populacja pacjentów po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy) oraz Daniels 2009a, Richards 2013, Stegmann 2008 (populacja pacjentów, którzy przeszli jednostronną bunionektomię)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji (godz.)	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); wartość p
AEs ogółem	Kleinert 2008	24	TAP IR 100	48	35 (73,0)	0,50 (0,19; 1,34)	-	0,17	nd
			MOR IR 60	51	43 (84,0)				
			TAP IR 200	50	44 (92,0)	1,36 (0,44; 4,26)	-	0,593	
			MOR IR 60	51	43 (84,0)				
TEAEs ogółem	Daniels 2009a	72	TAP IR 50	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	48	MOR IR 12	176	111 (63,1)	0,74 (0,47; 1,16)	-	0,188	
			OXY IR 8	175	122 (69,7)				
Zawroty głowy	Kleinert 2008	24	TAP IR 100	48	18 (38,0)	0,42 (0,19; 0,94)	5 (3; 61)	0,035	nd
			MOR IR 60	51	30 (59,0)				
			TAP IR 200	50	30 (60,0)	1,05 (0,47; 2,32)	-	0,904	
			MOR IR 60	51	30 (59,0)				
	Daniels 2009a	72	TAP IR 50	275	41 (15,0)	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)
			OXY IR 10	279	65 (23,0)				
	Stegmann 2008	72	TAP IR 50	67	22 (32,8)	0,70 (0,22; 2,26)	-	0,552	
			OXY IR 10	67	38 (56,7)				
	Richards 2013	48	MOR IR 12	176	5 (2,8)	0,70 (0,22; 2,26)	-	0,552	
			OXY IR 8	175	7 (4,0)				
Nudności	Kleinert 2008	24	TAP IR 100	48	5 (10,0)	0,08 (0,03; 0,22)	2 (2; 4)	<0,001	nd

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji (godz.)	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); wartość p	
			MOR IR 60	51	31 (61,0)	0,65 (0,29; 1,42)	-	0,277	OR=0,26 (0,14; 0,51) p-value <0,001 (fixed model)	
			TAP IR 200	50	25 (50,0)					
			MOR IR 60	51	31 (61,0)					
	Daniels 2009a	72	TAP IR 50	275	93 (34,0)	0,37 (0,27; 0,51) (fixed model)	NNT=5 (4; 6)	<0,001		
			OXY IR 10	279	160 (57,0)					
	Stegmann 2008		TAP IR 50	67	31 (46,3)					
			OXY IR 10	67	48 (71,6)					
	Richards 2013	48	MOR IR 12	176	31 (17,6)	1,41 (0,79; 2,54)	-	0,247		
			OXY IR 8	175	23 (13,1)					
	Wymioty	Kleinert 2008	24	TAP IR 100	48	3 (6,0)	0,05 (0,01; 0,17)	2 (2; 3)		<0,001
MOR IR 60				51	30 (59,0)					
TAP IR 200				50	18 (36,0)	0,39 (0,18; 0,88)	5 (3; 30)	0,023		
MOR IR 60				51	30 (59,0)					
Daniels 2009a		72	TAP IR 50	275	34 (12,0)	0,38 (0,26; 0,56) (fixed model)	NNT=7 (5; 11)	<0,001	OR=0,20 (0,09; 0,46) p-value <0,001 (fixed model)	
			OXY IR 10	279	72 (26,0)					
Stegmann 2008			TAP IR 50	67	11 (16,4)					
			OXY IR 10	67	26 (38,8)					
Richards 2013		48	MOR IR 12	176	23 (13,1)	1,87 (0,92; 3,83)	-	0,085		
			OXY IR 8	175	13 (7,4)					
Zaparcia	Daniels 2009a	72	TAP IR 50	275	22 (8,0)	0,58 (0,35; 0,97) (fixed model)	NNT=21 (11; 271)	0,037		-
			OXY IR 10	279	31 (11,0)					
	Stegmann 2008		TAP IR 50	67	4 (6,0)					
			OXY IR 10	67	12 (17,9)					
	Richards 2013	48	MOR IR 12	176	0	-	-	-		

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji (godz.)	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); wartość p
			OXY IR 8	175	0				
Senność	Kleinert 2008	24	TAP IR 100	48	9 (19,0)	1,24 (0,44; 3,53)	-	0,687	nd
			MOR IR 60	51	8 (16,0)				
			TAP IR 200	50	13 (26,0)	1,89 (0,71; 5,05)	-	0,206	
			MOR IR 60	51	8 (16,0)				
	Daniels 2009a	72	TAP IR 50	275	20 (7,0)	0,73 (0,46; 1,16) (fixed model)	-	0,181	OR=0,74 (0,10; 5,57) p-value=0,766 (fixed model)
			OXY IR 10	279	33 (12,0)				
	Stegmann 2008		TAP IR 50	67	19 (28,4)				
			OXY IR 10	67	18 (26,9)				
	Richards 2013	48	MOR IR 12	176	2 (1,1)	0,99 (0,14; 7,14)	-	0,99 (0,14; 7,14)	
			OXY IR 8	175	2 (1,1)				
Ból głowy	Kleinert 2008	24	TAP IR 100	48	2 (4,0)	0,27 (0,05; 1,39)	-	0,118	nd
			MOR IR 60	51	7 (14,0)				
			TAP IR 200	50	4 (8,0)	0,55 (0,15; 2,00)	-	0,361	
			MOR IR 60	51	7 (14,0)				
	Daniels 2009a	72	TAP IR 50	275	56 (20,0)	0,74 (0,52; 1,06) (fixed model)	-	0,100	OR=0,20 (0,07; 0,60) p-value=0,004 (fixed model)
			OXY IR 10	279	73 (26,0)				
	Stegmann 2008		TAP IR 50	67	12 (17,9)				
			OXY IR 10	67	14 (20,9)				
	Richards 2013	48	MOR IR 12	176	17 (9,7)	3,64 (1,31; 10,08)	NNH=15 (9; 56)	0,013	
			OXY IR 8	175	5 (2,9)				
Świąd	Kleinert 2008	24	TAP IR 100	48	0	0,33 (0,01; 8,67)	-	0,509	nd
			MOR IR 60	51	1 (2,0)				
			TAP IR 200	50	3 (6,0)	3,19 (0,32; 31,77)	-	0,322	

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji (godz.)	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); wartość p
	Daniels 2009a	72	MOR IR 60	51	1 (2,0)	0,51 (0,28; 0,90) (fixed model)	NNT=21 (12; 122)	0,021	OR=1,54 (0,15; 16,11) p-value=0,717 (fixed model)
			TAP IR 50	275	14 (5,0)				
			OXY IR 10	279	28 (10,0)				
			TAP IR 50	67	5 (7,5)				
	Stegmann 2008	OXY IR 10	67	8 (11,9)					
		Richards 2013	48	MOR IR 12	176	1 (0,6)	0,33 (0,03; 3,18)	-	
OXY IR 8	175			3 (1,7)					

Porównanie bezpośrednie TAP IR z MOR IR (Kleinert 2008) wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść TAP IR w zakresie zawrotów głowy, nudności (TAP IR 100 vs MOR IR 60) a także wymiotów dla obu dawek tapentadolu.

Z porównania pośredniego (Daniels 2009a, Richards 2013, Stegmann 2008) wynika, że profil bezpieczeństwa TAP IR względem MOR IR jest bardziej korzystny: w grupie pacjentów stosującej TAP IR zaobserwowano mniejszy odsetek występowania nudności, wymiotów i bólów głowy w porównaniu do MOR IR, a wykazane różnice były istotne statystycznie.

PORÓWNANIE TAP IR VS OXY ER

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach Kleinert 2008 (populacja pacjentów po operacji chirurgicznego usunięcia zęba trzonowego wraz z częścią kości żuchwy) i Gammaitoni 2003 (populacja pacjentów z utrzymującym się bólem zębów trzonowych żuchwy)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji (godz.)	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); wartość p
Wymioty	Kleinert 2008	24	TAP IR 75	50	3 (6,0)	3,19 (0,32; 31,77)	-	0,428	0,33 (0,02; 5,17) (fixed model)
			PLC	51	1 (2,0)				
	Gammaitoni 2003	6	OXY CR 20	61	25 (41,0)	9,72 (2,12; 44,57)	NNH=3 (3; 6)		
			PLC	30	2 (6,7)				
Nudności	Kleinert 2008	24	TAP IR 75	50	8 (16,0)	9,52 (1,14; 79,26)	NNH=8 (5; 32)	0,930	1,12 (0,08; 15,30) (fixed model)
			PLC	51	1 (2,0)				
	Gammaitoni	6	OXY CR 20	61	23 (38,0)	8,47 (1,84; 38,94)	NNH=4 (3; 7)		

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji (godz.)	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI); wartość p
	2003		PLC	30	2 (7,0)				
Ból głowy	Kleinert 2008	24	TAP IR 75	50	4 (8,0)	0,55 (0,15; 2,00)	-	0,618	2,28 (0,09; 58,17) (fixed model)
			PLC	51	7 (14,0)				
	Gammaitoni 2003	6	OXY CR 20	61	0	0,24 (0,01; 4,67)	-		
			PLC	30	1 (3,0)				
Nadmierna potliwość	Kleinert 2008	24	TAP IR 75	50	2 (4,0)	5,25 (0,25; 110,79)	-	0,768	2,07 (0,02; 262,53) (fixed model)
			PLC	51	0				
	Gammaitoni 2003	6	OXY CR 20	61	1 (1,6)	2,53 (0,06; 108,86)	-		
			PLC	30	0				

Wyniki porównania pośredniego TAP IR z OXY CR wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu substancji, tj. nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych punktów końcowych. W przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiły nudności i odsetka pacjentów, u których wystąpiły wymioty wartości numeryczne w grupie TAP IR 75 w badaniu Kleinert 2008 były niższe niż w grupie OXY CR 20 w badaniu Gammaitoni 2003.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dane dotyczące porównania OXY IR z OXY ER

Zgodnie z wynikami badania Sunshine 1996 dotyczącego efektu analgetycznego oksykodonu CR w leczeniu bólu pooperacyjnego, interwencje OXY IR oraz OXY CR nieznacznie różnią się od siebie. Główna różnica dotyczy czasu trwania działania przeciwbólowego: 10-12h w grupie OXY CR vs 7h w grupie OXY IR. Wykazano także, że OXY IR działa szybciej niż OXY CR o 5 min (odpowiednio 41 min vs 46 min) (*median time to onset*). Dodatkowo wykazano IS różnicę ($p < 0,05$) na niekorzyść OXY IR względem OXY CR – po 9-12h od podania leku uzyskano wyższą wartość PID (szczytowa suma różnicy w nasileniu bólu) oraz większą ulgę w bólu (*relief score*) w grupie stosującej OXY CR. W związku z powyższym nie jest zasadne traktowanie tych form leku równorzędnie.

Z kolei w badaniu Etropolski 2011 porównywano TAP i OXY głównie pod kątem występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych u pacjentów z bólem przewlekłym związanym z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego. Początkowo pacjenci stosowali formy o natychmiastowym uwalnianiu (IR), natomiast po 14 dniach rozpoczynali 28-dniową terapię z użyciem form o przedłużonym uwalnianiu (ER). W pierwszej fazie badania, w której stosowano TAP IR oraz OXY IR zaobserwowano, że u większego odsetka pacjentów występowały mniej niż 3 spontaniczne wypróżnienia (SBM, ang. *spontaneous bowel movements*) na tydzień w grupie stosującej OXY IR (16,8%) w porównaniu do placebo (4,7%), TAP IR 50 (3,3%) oraz TAP IR 75 (5,8%) ($p \leq 0,003$). W publikacji nie przedstawiono wyników oceny skuteczności dla opioidów o przedłużonym uwalnianiu, gdyż głównym celem badania była ocena skuteczności przeciwzaparciowej (ang. *Bowel Function Diary*) oraz bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych, tj. TAP IR oraz OXY IR, nie zaś OXY IR oraz OXY ER, w związku z czym na podstawie tego badania nie jest możliwe porównanie tych dwóch form oksykodonu.

Dane dotyczące porównania TAP IR z OXY IR

Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza trzech badań RCT (Biondi 2013, Vorsanger 2013a, Vorsanger 2013b) porównujących TAP IR z OXY IR wykazała porównywalną skuteczność obu interwencji przy lepszym profilu bezpieczeństwa tapentadolu IR – zaobserwowano IS różnicę dla zaparcia na korzyść wnioskowanej technologii lekowej względem OXY IR (OR=0,43; 95% CI: 0,26; 0,71; $p < 0,001$). W ramach głównej analizy klinicznej wykluczono powyższe badania, gdyż porównują TAP IR z nieadekwatnym komparatorem, tj. OXY IR. Postanowiono jednak przytoczyć wyniki z tych badań w niniejszym rozdziale, gdyż oceniają istotny parametr zdrowotny (występowanie zaparcia) uwzględniony przy oszacowaniach w AE (rozd. 5).

Dane dotyczące ekwianalgetycznych dawek opioidów

Wnioskodawca, na podstawie badania Kress 2014 przyjął przelicznik równy 1:2,5 (MOR vs TAP). W publikacji Kołodziej 2015 odnoszącej się do dawkowania tapentadolu wskazano, że dawka tapentadolu ekwiwalentna dla 40 mg morfiny wynosi 100 mg. Wskaźnik konwersji z morfiną przyjmuje się jako 2,5:1 lub 3,3:1, aczkolwiek można też przyjąć wskaźnik konwersji dla różnych opioidów wynoszący 10:2:3:0,03 (tapentadol:oksykodon:morfina:fentanyl). Z kolei w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii dotyczących farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory (Wordliczek 2017) dawki ekwianalgetyczne dla tapentadolu, morfiny i oksykodonu wynoszą odpowiednio 25-30mg:10mg:7,5mg. Należy zatem zauważyć, że nie ma jednego przelicznika dla poszczególnych dawek leków opioidowych, jednak są one do siebie zbliżone. Na podstawie powyższych źródeł informacji można przyjąć, że stosunek MOR do TAP mieści się w granicach od 1:2,5 do 1:3,3, natomiast stosunek OXY do TAP od 1:3,3 do 1:5.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Palexia

Do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) 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.

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.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność tapentadolu w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego względem wybranych komparatorów: morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (MOR IR) i oksykodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (OXY ER). Różnice jakie wykazano dotyczyły wyłącznie porównania TAP IR z MOR IR w ocenie profilu bezpieczeństwa, natomiast porównanie TAP IR z OXY ER nie wykazało różnic między tymi interwencjami. Należy jednak zwrócić uwagę, iż analizowane punkty końcowe dotyczące oceny nasilenia bólu mierzone w poszczególnych skalach nie mają zdefiniowanych różnic określanych jako istotne klinicznie, aczkolwiek same w sobie stanowią istotny klinicznie punkt końcowy w ocenie wnioskowanego problemu zdrowotnego. Potwierdzają to opinie ekspertów otrzymane przez Agencję, w których wskazano, że ocena natężenia bólu czy też jakość życia pacjenta są istotnym punktem końcowym. Jedynym pomiarem, w którym istotność kliniczna jest zdefiniowana (zgodnie z zaleceniami IMMPACT- The Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials) jest redukcja nasilenia bólu – uznaje się, że redukcja $\geq 30\%$ jest istotna klinicznie. Powyższy punkt końcowy w większości włączonych badań nie był jednak oceniany.

Wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego także badania, w których komparatorem był oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (OXY IR), co uzasadniono jego podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa do OXY ER (na podstawie badań Sunshine 1996 oraz Etropolski 2011). W badaniu Sunshine 1996 główna różnica dotyczyła czasu trwania działania przeciwbólowego – krótszy w grupie OXY IR. Zaobserwowano także kilka różnic IS statystycznie dla porównania OXY IR z OXY ER, co może sugerować, że nie należałoby traktować tych form leku równorzędnie. Z kolei w badaniu Etropolski 2011 porównującym TAP i OXY nie przedstawiono wyników oceny skuteczności dla opioidów o przedłużonym uwalnianiu, a jedynie dla tych o natychmiastowym uwalnianiu, gdyż głównym celem badania była ocena skuteczności przeciwwzparciowej oraz bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych, tj. TAP IR oraz OXY IR, nie zaś OXY IR oraz OXY ER, w związku z czym na podstawie tego badania nie jest możliwe porównanie tych dwóch form oksykodonu. Należy tutaj także podkreślić, iż wnioskodawca w kryteriach włączenia zaznaczył, że w ramieniu komparatora przyjęto MOR IR oraz OXY ER, nie zaś OXY IR. Dodatkowo warto zwrócić uwagę na fakt, iż wnioskowana technologia medyczna, tj. tapentadol jest obecnie refundowana w formie o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu bólu przewlekłego, natomiast analizowany wniosek dotyczy tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu bólu ostrego. Należałoby zatem założyć, że formy o przedłużonym uwalnianiu są odpowiednie do leczenia bólu przewlekłego, natomiast o szybkim uwalnianiu do bólu ostrego, co wynika z ich mechanizmu działania. Nie można zatem traktować równoważnie obu wersji leków – analogicznie należałoby przyjąć takie założenie w stosunku do OXY IR oraz OXY ER. W związku z powyższymi ograniczeniami w ramach niniejszej AWA postanowiono odstąpić od przedstawiania wyników dotyczących porównania TAP IR z OXY IR.

W porównaniu bezpośrednim tapentadolu z morfiną (Kleinert 2008 – jedyne odnalezione badanie bezpośrednio porównujące TAP IR z MOR IR), stosowanych w schemacie jednodawkowym, zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść TAP IR 100 dla sumy różnic w nasileniu bólu (SPID) oraz dla sumarycznego wyniku dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID) mierzonych po ośmiu godzinach od przyjęcia leku. Dla powyższych punktów końcowych porównanie dawki TAP IR 200 z MOR IR 60 nie wykazało istotnych statystycznie różnic. Należy zwrócić uwagę na dawkę tapentadolu, dla której wykazano IS gorszy wynik względem morfiny, tj. 100 mg, podczas gdy MOR IR podawana była w dawce 60 mg. Dawka

ekwianalgetyczna TAP względem MOR 60 mg wynosi 150 mg (stosunek MOR vs TAP: 1:2,5, aczkolwiek w zależności od publikacji stosunek ten może wahać się od 1:2,5 do 1:3,3), a więc IS różnicę wykazano dla nieznacznie słabszej dawki wnioskowanej technologii lekowej. Dla tych samych punktów końcowych dla dawki TAP IR wynoszącej 200 mg (dawka mocniejsza) nie odnotowano IS różnic względem MOR. Dodatkowo IS różnicę zaobserwowano w odsetku pacjentów doświadczających 50% zmniejszenie nasilenia bólu na korzyść TAP IR 200. Porównanie pośrednie TAP IR 50 vs MOR IR 12 podawanych w schemacie wielodawkowym przeprowadzone na podstawie badań Daniels 2009a, Richards 2013 oraz Stegmann 2008 nie wykazało różnic IS między porównywanymi technologiami lekowymi. Można jedynie stwierdzić, że TAP IR 50 oraz MOR IR 12 wykazują skuteczność w redukcji bólu: odpowiedź na leczenie ($\geq 30\%$) zaobserwowano w przypadku TAP IR 50 u ponad 70% pacjentów (Daniels 2009a), natomiast w przypadku MOR IR 12 u ponad 50% pacjentów (Richards 2013). Dla drugiego komparatora, tj. oksykodonu, w schemacie pojedynczej dawki pośrednie porównanie TAP IR 75 z OXY ER 20 (stosunek dawek ekwianalgetycznych TAP vs OXY waha się od 3,33:1 do 5:1 w zależności od publikacji, w związku z czym można przyjąć że dawki stosowane w badaniach były ekwianalgetyczne) (badania Kleinert 2008 oraz Gammaitoni 2003) wykazało brak istotnych statystycznie różnic we wszystkich analizowanych punktach końcowych dotyczących oceny nasilenia bólu, co pozwala wnioskować że obie te interwencje cechuje porównywalna skuteczność. Podsumowując powyższe wyniki można stwierdzić, że analizowane leki opioidowe wykazują skuteczność w leczeniu bólu, jednak bez znacznych różnic między poszczególnymi substancjami czynnymi. Warto też podkreślić, iż duże znaczenie ma tutaj zastosowanie dawek ekwianalgetycznych, czyli takich które wykazują identyczne działanie przeciwbólowe (Wadełek 2015).

Ocena punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa wykazała IS różnice na korzyść TAP IR względem MOR IR w zakresie zawrotów głowy, nudności, wymiotów i bólów głowy. Względem OXY ER profil bezpieczeństwa jest porównywalny, aczkolwiek w przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiły nudności i odsetka pacjentów, u których wystąpiły wymioty wartości numeryczne w grupie TAP IR były niższe niż w grupie OXY ER. Zaobserwowane w badaniach zdarzenia niepożądane pokrywają się z częstymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL Palexia: nudności, wymioty, zawroty głowy, senność, bóle głowy.

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań RCT, w których analizowaną populację stanowili by pacjenci z chorobami nowotworowymi, którzy zgodnie z założeniami przedstawionymi w ramach analizy wpływu na budżet (rozdz. 6.1.2) stanowią większość populacji docelowej. Jedyne dowody naukowe przedstawione przez wnioskodawcę w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniające częściowo populację nowotworową pochodzą z retrospektywnych badań Cepeda 2013 i Cepeda 2014 porównujących TAP IR z OXY IR w zakresie wystąpienia ryzyka uzależnienia od opioidów, gdzie pacjenci onkologiczni stanowili odpowiednio około 20% i 8%. W badaniach nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami a odsetki pacjentów uzależnionych stanowiły poniżej 1%. Ponadto analitycy Agencji odnaleźli raport Cochrane – Wiffen 2015 (wnioskodawca wykluczył powyższą publikację prawdopodobnie ze względu na niewłaściwy komparator – placebo), w którym, cytując publikację Kołodziej 2015, *autorzy raportu powstrzymują się od wyciągania jednoznacznych wniosków, a dowody płynące z badań klinicznych uznają za słabo udokumentowane, ze względu na ograniczenia (analizowane badania kliniczne były niejednorodne, o średniej lub małej liczebności uczestników, jedno z nich nie było zaślepione). Niemniej jednak, w dostępnych autorom badaniach klinicznych porównujących tapentadol, morfinę i oksykodon wszystkie te leki wykazywały podobną (dobrą) skuteczność analgetyczną w bólu nowotworowym i profil działań niepożądanych.* W wytycznych klinicznych ANZCA 2015 także odniesiono się do przeglądu Wiffen 2015, a dodatkowo do obserwacyjnego badania Mercadante 2014, w którym wykazano, że pacjenci onkologiczni przyjmujący ekwiwalent przynajmniej 60 mg doustnej morfiny dziennie mogą przejść na tapentadol ze znaczącą poprawą w intensywności bólu w pierwszym tygodniu i niewielką liczbą zaprzestania leczenia z powodu braku kontroli bólu (5/30), działań ubocznych (2/30) lub innych powodów (3/30). Wytyczne SEOM 2017 powołują się z kolei na przegląd Carmona-Bayonas 2017 obejmujący pacjentów nowotworowych, w którym nie wykazano jednoznacznie wyższości tapentadolu nad opioidami starszej generacji.

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej TAP IR, co jest istotne w analizowanym problemie decyzyjnym – wnioskowana interwencja ma być dostępna w aptece na receptę w związku z czym pacjent najprawdopodobniej będzie stosował tapentadol w warunkach ambulatoryjnych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Palexia (tapentadol IR) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (TAP IR) porównano z komparatorem „uśrednionym”, tj. morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (MOR IR) i oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu (OXY ER).

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz łączną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Wykorzystano 3-dniowy horyzont czasowy

Dyskontowanie

Nie dotyczy.

Model

Model wnioskodawcy został opracowany *de novo* w formie drzewa decyzyjnego w programie MS Excel 2013. Na podstawie wyników AKL założono, że:

- skuteczność porównywanych interwencji, tj. TAP IR, MOR IR i OXY ER, w zakresie uśmierzania bólu jest porównywalna
- TAP IR charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa – dla porównania z MOR IR przyjęto niższe prawdopodobieństwo występowania nudności/wymiotów przy stosowaniu TAP IR, natomiast dla porównania z OXY ER przyjęto niższe prawdopodobieństwo występowania zaparć przy stosowaniu TAP IR.
- czas trwania leczenia (horyzont czasowy) wynosi 3 dni (72 godziny)

W modelu zostały wyróżnione stany związane z przebiegiem leczenia: stan z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oraz stan z brakiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W stanie, w którym występowały zdarzenia niepożądane, przypisane zostały:

- koszty leków (TAP IR, MOR IR, OXY ER)
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności/wymioty, zaparcia)

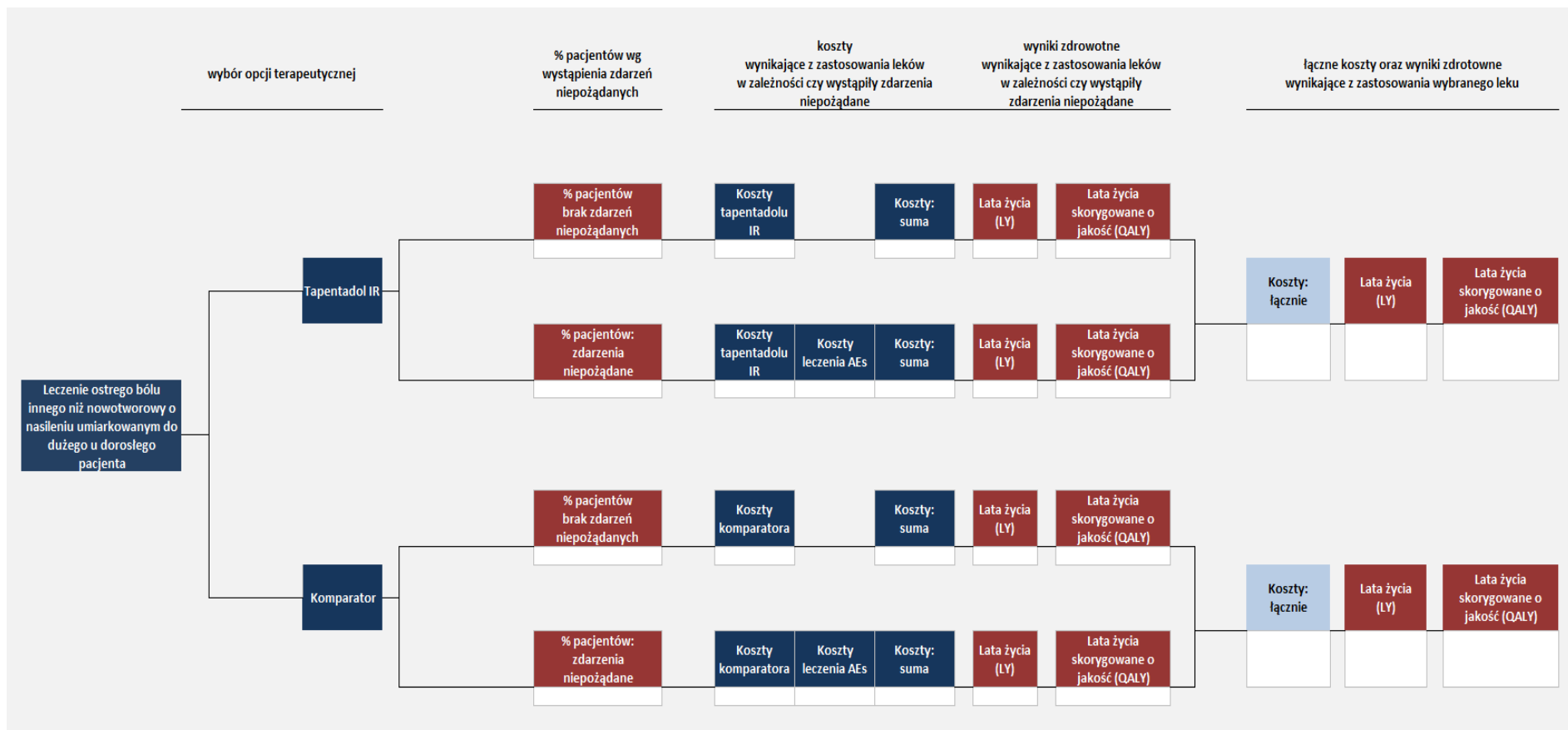
- liczba lat życia w danym stanie; przyjęto, że zdarzenia niepożądane są leczone przez cały horyzont czasowy analizy (3 dni); przyjęto, że jeden dzień życia to $1/(365,25)$ roku życia
- użyteczności związane z leczeniem przeciwbólowym przy jednoczesnym wystąpieniu nudności/wymiotów lub zaparć.

W stanie, w którym nie występowały zdarzenia niepożądane, przypisane zostały:

- koszty leków (TAP IR, MOR IR, OXY ER)
- liczba lat życia w danym stanie; przyjęto, że jeden dzień życia to $1/(365,25)$ roku życia
- użyteczności związane z leczeniem przeciwbólowym przy jednoczesnym braku wystąpienia nudności/wymiotów lub zaparć.

Strukturę modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Opis badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 4.1.3 AWA.

Porównanie bezpośrednio TAP IR z MOR IR (Kleinert 2008) wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść TAP IR w zakresie zawrotów głowy, nudności (TAP IR 100 vs MOR IR 60) a także wymiotów dla obu dawek tapentadolu.

Z porównania pośredniego (Daniels 2009a, Richards 2013, Stegmann 2008) wynika, że profil bezpieczeństwa TAP IR względem MOR IR jest bardziej korzystny w przypadku nudności, wymiotów i bólów głowy, gdyż dla tych punktów końcowych wykazano IS różnice.

Wyniki porównania pośredniego TAP IR z OXY ER wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu substancji, gdyż nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych punktów końcowych. W przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiły nudności i odsetka pacjentów, u których wystąpiły wymioty wartości numeryczne w grupie TAP IR 75 w badaniu Kleinert 2008 były niższe niż w grupie OXY ER 20 w badaniu Gammaitoni 2003.

Na podstawie wyników analizy klinicznej (rozdz. 4), w analizie ekonomicznej przyjęto taką samą skuteczność tapentadolu IR, morfiny IR i oksykodonu ER w leczeniu bólu ostrego. Różnice między porównywanymi terapiami dotyczą bezpieczeństwa ich stosowania – zgodnie z przeprowadzonym w AKL porównaniem pośrednim (AKL wnioskodawcy s. 76-78) podczas stosowania TAP IR rzadziej niż w przypadku MOR IR występują nudności/wymioty (OR=0,26 dla prezentacji 50 mg, OR=0,44 dla 0,75 mg, brak różnic dla 100 mg), natomiast na podstawie metaanalizy wyników badań *Biondi 2013*, *Vorsanger 2013a* i *Vorsanger 2013b* (AKL wnioskodawcy s.107-112) przyjęto rzadsze występowanie zaparć u pacjentów stosujących TAP IR względem pacjentów stosujących OXY ER (OR=0,43).

Tabela 23. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

	TAP 50 mg	TAP 75 mg	TAP 100 mg
Nudności/wymioty: TAP IR vs. MOR IR			
OR	0,26	0,44	1,00
RR	0,30	0,49	1,00
% pacjentów	5,3	8,6	17,6
Zaparcia: TAP IR vs. OXY ER			
OR	0,43		
RR	0,45		
% pacjentów	3,2		

Należy przy tym zaznaczyć, że badania, w oparciu o które dokonano powyższych założeń, dotyczyły leczenia ostrego bólu pooperacyjnego, nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych odnoszących się do stosowania ocenianej technologii lekowej u pacjentów chorujących na nowotwór złośliwy.

Analitycy Agencji po zweryfikowaniu pełnych tekstów publikacji uznali za niezasadne włączenie do AKL badań: *Biondi 2013*, *Vorsanger 2013a*, *Vorsanger 2013b* oraz *Daniels 2009b* ze względu na niewłaściwy komparator, tj. oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu, OXY IR (w predefiniowanych kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego jako komparator wskazano oksykodon o przedłużonym uwalnianiu, OXY ER). Wnioskodawca włączył powyższe badania, gdyż *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* (...). Powyższe założenie może budzić pewne wątpliwości, co zostało szerzej omówione w rozdz. 4.2.2.1.*

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono jedynie różniące koszty bezpośrednie, w postaci kosztów leków (TAP IR, MOR IR, OXY ER) oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności/wymioty, zaparcia).

Koszty leków

Tabela 24. Koszty preparatu Palexia (tapentadol)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDN [zł]		WDŚ [zł]
							bez RSS	z RSS	
Wskazanie: ostry ból o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych									
Palexia, tabletki powlekane, op. 30 szt. 50 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Palexia, tabletki powlekane, op. 30 szt. 75 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Palexia, tabletki powlekane, op. 30 szt. 100 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wskazanie: nowotwory złośliwe									
Palexia, tabletki powlekane, op. 30 szt. 50 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Palexia, tabletki powlekane, op. 30 szt. 75 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Palexia, tabletki powlekane, op. 30 szt. 100 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, B – bezpłatnie

Dzienny koszt stosowania produktu leczniczego Palexia został oszacowany w oparciu o wnioskowane urzędowe ceny zbytu netto. Wielkość dziennej dawki TAP IR wyznaczono na podstawie mediany liczby podań TAP IR w badaniu *Stegmann 2008* – 5 podań w 1. dobie badania, 4 podania w 2. i 3. dobie badania. Powyższe wartości uśredniono (4,33 podania) i oszacowano średnią dawkę dobową TAP IR przy zastosowaniu każdej z prezentacji leku (216,7 mg dla dawki 50 mg, 325,0 mg dla 75 mg i 433,3 mg dla 100 mg). Otrzymane wyniki zważono w oparciu o uśrednione 3-letnie udziały poszczególnych prezentacji leku w całkowitej prognozowanej sprzedaży produktu leczniczego Palexia (■), dzięki czemu uzyskano wielkość średniej dziennej dawki TAP IR, wynoszącej 282,7 mg. Koszt obliczonej dziennej dawki TAP IR wynosi ■ zł z perspektywy płatnika publicznego oraz ■ zł z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS.

Na podstawie badania *Richards 2013*, w którym w ciągu 48 godzin pacjenci otrzymali średnio 92,4 mg morfiny w AE wnioskodawcy przyjęto wielkość dziennej dawki MOR IR w wysokości 46,2 mg/doba. Koszt przyjętej dawki w wysokości 2,74 zł w obu analizowanych perspektywach, oszacowano w oparciu o ceny produktu leczniczego Sevredol (jedynej refundowanej obecnie MOR IR) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. Szacowany koszt stanowi średnią kosztów produktu leczniczego Sevredol w dwóch analizowanych wskazaniach (tj. ból ostry – odpłatność ryczałtowa, nowotwory złośliwy – lek bezpłatny), ważoną ich udziałem w refundacji – ■. W związku z niewielką różnicą w kosztach po stronie pacjenta, po uwzględnieniu ww. udziałów średni koszt w obu analizowanych perspektywach jest zbliżony na tyle, że po zaokrągleniu daje tę samą kwotę (szczegóły: AE wnioskodawcy, s. 20-22).

Średnią dzienną dawkę OXY ER przyjęto na poziomie 75,4 mg, co stanowi dawkę ekwianalgetyczną dla morfiny w dawce 113,1 mg, zgodnie z przelicznikiem 1,5 (1,5 mg OXY ER odpowiada 1 OME tj. *oral morphine equivalents*), wykorzystanym w pracy *Dzierżanowski 2017*. Oszacowany w oparciu o obwieszczenie MZ koszt wyniósł 4,75 zł z perspektywy NFZ i 5,57 zł z perspektywy wspólnej (szczegóły: AWB wnioskodawcy, s. 24-25).

Tabela 25. Koszt średniej dziennej dawki TAP IR, MOR IR i OXY ER

	TAP IR		MOR IR		OXY ER	
	Persp. NFZ	Persp. Wsp.	Persp. NFZ	Persp. Wsp.	Persp. NFZ	Persp. Wsp.
Średnia dzienna dawka [mg/doba]	282,7		46,2		75,4	
Koszt [zł]			2,74	2,74	4,75	5,57

Komentarz analityka Agencji

W przedłożonym przez wnioskodawcę modelu nie uwzględniono dwóch wnioskowanych poziomów odpłatności tj. wnioskowanej refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach („leczenie dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych”) zgodnie z którym Palexia ma być refundowana w 50% oraz refundacji we wskazaniu „nowotwory złośliwe”, w którym Palexia miałaby być bezpłatna dla pacjenta (refundacja 100%). Koszt średniej dawki dobowej tapentadolu oszacowano jedynie w oparciu o zakładany 50% poziom odpłatności pacjentów, natomiast koszty komparatorów uwzględniają oba powyższe wskazania i poziomy odpłatności, a koszt średniej dawki dobowej stanowi średnia ważona oszacowana w oparciu o udział obu grup pacjentów/obu poziomów odpłatności. W związku z tym koszt stosowania tapentadolu z perspektywy NFZ jest zaniżony.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt leczenia nudności i wymiotów przyjęto na poziomie 2 860 zł, na podstawie publikacji *Ługowska 2012*, w której analizowano koszty leczenia czerniaka w III/IV stadium zaawansowania. W ww. publikacji nudności i wymioty, wymagające leczenia związane były ze stosowaniem dakarbazyny i występowały w 3. stopniu zaawansowania (grade 3). W modelu wnioskodawcy powyższy koszt naliczany jest w przyjętym horyzoncie czasowym, tj. odpowiada trzem dniom leczenia, aczkolwiek w publikacji źródłowej nie wskazano w jakim okresie powstaje powyższy koszt leczenia nudności/wymiotów.

Koszt leczenia zaparcí oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej dla leku Targin (oksykodon+nalokson) *MAHTA 2016*. Średni koszt leczenia wynosi 33 zł z perspektywy NFZ i 183,52 zł z perspektywy wspólnej i naliczany jest jednorazowo w 3-dniowym horyzoncie czasowym.

Użyteczności stanów zdrowia

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie odnaleziono publikacji dotyczących użyteczności w leczeniu ostrego bólu. CUA przeprowadzono w oparciu o publikację *Schmier 2002*, której celem była ocena preferencji dla wyników leczenia bólu u pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym i nienowotworowym. Przyjęte w modelu wartości użyteczności przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy na podstawie publikacji Schmier 2002

Zdarzenie niepożądane	Użyteczność stanu zdrowia
Brak	0,88
Nudności/wymioty	0,69
Zaparcia	0,74

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej****Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	TAP IR	Komparator uśredniony	TAP IR	Komparator uśredniony
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [zł]		401,74		407,25

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	TAP IR	Komparator uśredniony	TAP IR	Komparator uśredniony
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	0,00706	0,00698	0,00706	0,00698
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00008		0,00008	
ICUR [zł/QALY]				
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [zł]	253,59	401,74	280,17	407,25
Koszt inkrementalny [zł]	-148,15		-127,08	
Efekt [QALY]	0,00706	0,00698	0,00706	0,00698
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00008		0,00008	
ICUR [zł/QALY]	-1 766 758		-1 515 489	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tapentadolu w miejsce komparatora uśrednionego jest tańsze i bezpieczniejsze (różnice efektów zdrowotnych szacowano jedynie w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa). Oszacowany ICUR dla porównania TAP IR vs komparator uśredniony (MOR IR + OXY ER) wyniósł w perspektywie płatnika publicznego [redacted] zł/QALY w wariantcie z RSS i -1 531 083 w wariantcie bez RSS. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki analizy wg wnioskodawcy wskazują zatem, że oceniana technologia jest dominująca względem morfiny i oksykodonu.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez analityków Agencji w modelu wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w perspektywie NFZ w wariantcie z RSS
 - [redacted] – 50 mg, op. 30 tabl.
 - [redacted] – 75 mg, op. 30 tabl.
 - [redacted] – 100 mg, op. 30 tabl.
- w perspektywie NFZ w wariantcie bez RSS
 - 544,50 zł – 50 mg, op. 30 tabl.
 - 816,33 zł – 75 mg, op. 30 tabl.
 - 1 088,34 zł – 100 mg, op. 30 tabl.
- w perspektywie wspólnej w wariantcie z RSS
 - [redacted] – 50 mg, op. 30 tabl.
 - [redacted] – 75 mg, op. 30 tabl.
 - [redacted] – 100 mg, op. 30 tabl.
- w perspektywie wspólnej w wariantcie bez RSS
 - 267,70 zł – 50 mg, op. 30 tabl.

¹ 139 953 zł (http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf)

- 401,34 zł – 75 mg, op. 30 tabl.
- 535,08 zł – 100 mg, op. 30 tabl.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i analizę probabilistyczną.

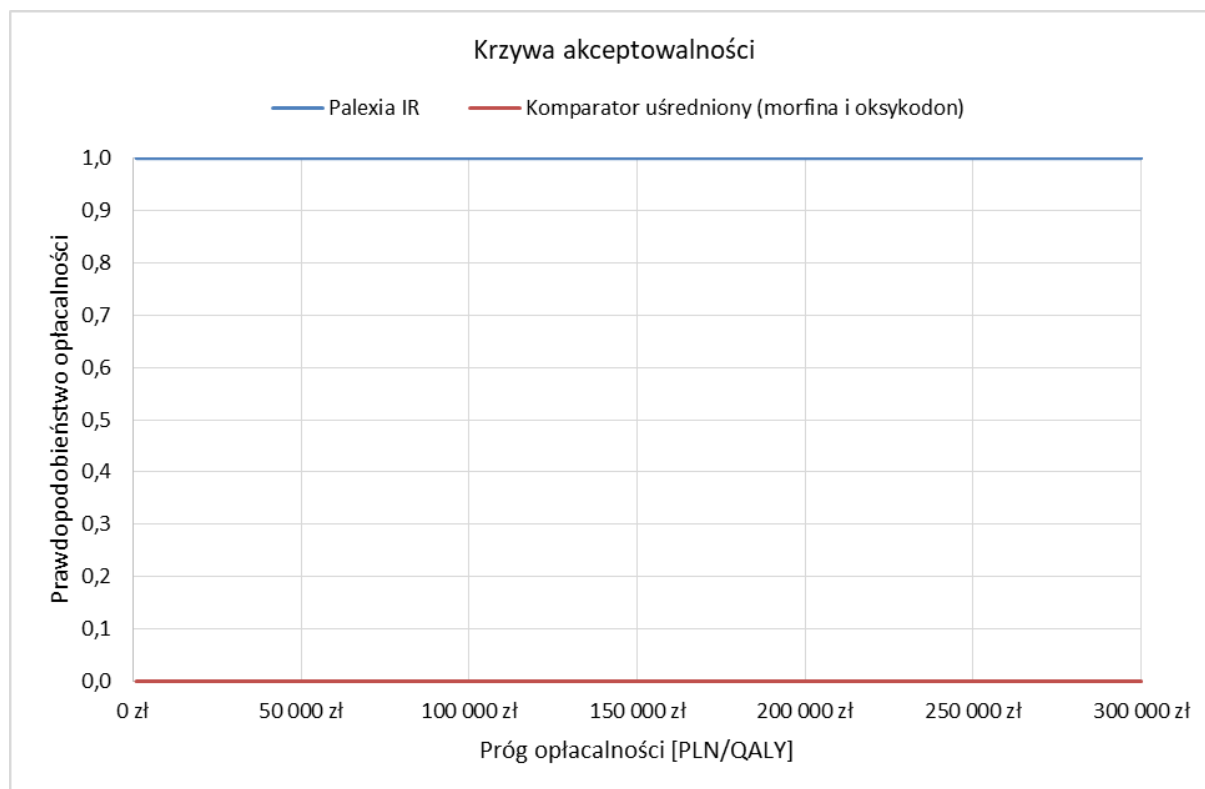
Analiza jednokierunkowa (AE wnioskodawcy, s. 32-41)

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie 42 możliwe scenariusze (w obu perspektywach, w obu wariantach – łącznie 168, zestawienie testowanych parametrów: AE wnioskodawcy, s.27-30) – wszystkie z nich potwierdziły wnioski z analizy podstawowej wykazując, że terapia TAP IR jest tańsza i skuteczniejsza od terapii komparatorem uśrednionym (MOR IR + OXY ER), a ICUR nie przekracza wartości progowej o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 139 953 zł).

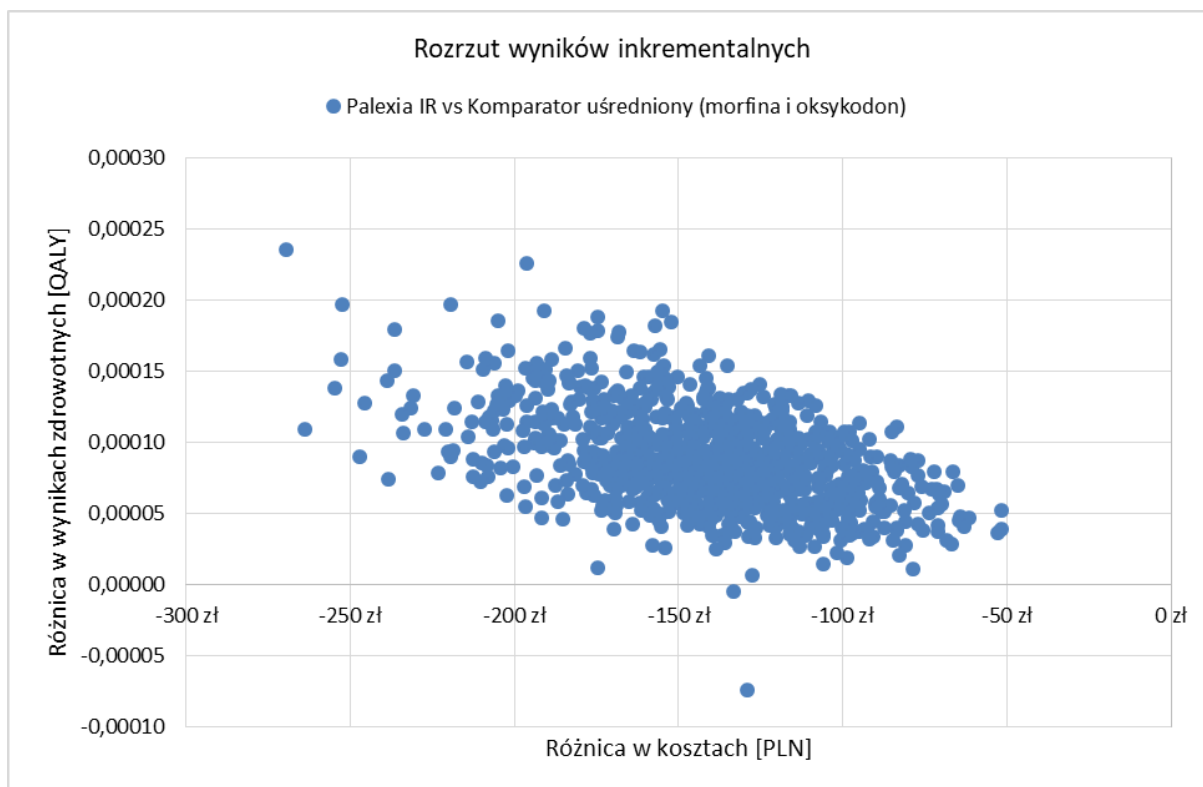
Największy wpływ na zmianę wartości ICUR ma przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności dla nudności/wymiotów: po przyjęciu wartości minimalnej (0,40) ICUR wzrasta o [] do [] zł/QALY (perspektywa NFZ, wariant z RSS), natomiast po przyjęciu wartości maksymalnej (0,77) ICUR spada o ok. [] do [] zł/QALY (perspektywa NFZ, wariant z RSS).

Analiza probabilistyczna (AE wnioskodawcy, s. 42-43)

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej TAP IR względem komparatora uśrednionego, przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości progowej o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7, wynosi wg obliczeń wnioskodawcy 100%.



Wykres 1. Krzywe opłacalności



Wykres 2. Wykres scatter plot – perspektywa NFZ (z RSS)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	<p>W opinii analityków Agencji TAP IR należy porównać z MOR IR i OXY ER, jako dwoma odrębnymi komparatorami, na co zwrócono uwagę w piśmie Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych (rozd. 12).</p> <p>MOR IR oraz OXY ER nie są tożsamymi interwencjami, a jakość dowodów wykorzystanych w AKL dla każdego z komparatorów jest inna (porównanie pośrednie dla MOR IR, metaanaliza wyników badań dla OXY IR przy założeniu o identyczności OXY IR i OXY ER). Inna zatem będzie też siła dowodów dla poszczególnych porównań.</p> <p>Dodatkowo zgodnie z wytycznymi AOTMiT „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna” oraz „należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej”.</p> <p>W związku z powyższym „uśrednianie” stosowania dwóch odrębnych produktów leczniczych, w opinii analityków Agencji jest niezasadne.</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Założony horyzont czasowy, wynoszący 3 dni, jest zbliżony z czasem trwania badań włączonych do AKL (dotyczących bólu pooperacyjnego), aczkolwiek w APD wnioskodawca wskazuje, że ból ostry może trwać do trzech miesięcy, zatem rzeczywisty czas trwania terapii może być dłuższy. Eksperti kliniczni wskazali (rozdz. 3.4.2), że czas trwania leczenia pooperacyjnego bólu ostrego może wynosić od 2 do 7 dni, natomiast leczenie bólu ostrego w przebiegu nowotworów złośliwych może trwać 2-8 miesięcy. Należy również zauważyć, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy niż w AWB wnioskodawcy oraz we wniosku o objęcie produktu leczniczego Palexia refundacją, w których czas trwania leczenia tapentadolem wynosi 5 dni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest przeprowadzenie porównania z komparatorem „uśrednionym”. MOR IR oraz OXY ER nie są tożsamymi interwencjami, a jakość dowodów wykorzystanych w AKL dla każdego z komparatorów jest inna (porównanie pośrednie dla MOR IR, metaanaliza wyników badań dla OXY IR przy założeniu o identyczności OXY IR i OXY ER). Inna zatem będzie też siła dowodów dla poszczególnych porównań. Dodatkowo zgodnie z wytycznymi AOTMiT „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna” oraz „należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej”. Zatem w CUA TAP IR powinno się porównać z MOR IR oraz OXY ER jako odrębnymi metodami leczenia, podobnie jak ma to miejsce w AKL.

Należy również wskazać, że model przedłożony przez wnioskodawcę nie uwzględnia opisanej przez wnioskodawcę struktury pacjentów leczonych TAP IR po objęciu go refundacją, tj. ok. [REDACTED]

(AE wnioskodawcy, s. 22) – wykorzystany w analizie koszt dawki TAP IR uwzględnia jedynie drugie z wnioskowanych wskazań, w którym TAP IR refundowany jest w wysokości 50%. W związku z tym koszt TAP IR w analizie prowadzonej z perspektywy NFZ jest znacznie zaniżony nie uwzględnia bowiem wydawania produktu leczniczego Palexia bezpłatnie pacjentom onkologicznym. Model wnioskodawcy nie umożliwia wyboru wskazania refundacyjnego. Mając na uwadze powyższe analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników analizy dla obu wskazań oddzielnie (patrz: rozdz. 5.3.4).

Ponadto należy podkreślić, że wszelkie ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy (rozdz. 4), dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, dawkowania oraz czasu trwania terapii stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

1. Dla morfiny IR odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności przyjęto w oparciu o dane z publikacji Richards 2003. Prawdopodobieństwa wystąpienia nudności w przypadku stosowania tapentadolu IR obliczono w oparciu o ilorazy szans (OR, ang. odds ratio) wyznaczone w ramach porównania pośredniego

wykonanego w analizie klinicznej. W przypadku wyników dla stosowania morfiny IR dostępne były dane dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaliczone do kategorii „umiarkowane do poważnych” (Richards 2003), podczas gdy dla stosowania tapentadolu IR dostępne były dane bez doprecyzowania w zakresie ciężkości zdarzeń niepożądanych. W analizie (...) przyjęto, że dane dla stosowania tapentadolu IR odpowiadać będą również kategorii zdarzeń niepożądanych „umiarkowane do poważnych”, co jest podejściem potencjalnie zawyżającym odsetek pacjentów leczonych tapentadolem IR, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o cięższym przebiegu. (...)

2. W analizie klinicznej wykazano, że ze stosowaniem tapentadolu IR wiąże się istotnie statystycznie mniejsza szansa wystąpienia zapać w porównaniu z oksykodonem ER. W zakresie występowania nudności lub wymiotów tapentadol IR również wykazał przewagę w porównaniu z oksykodonem ER, jednak różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Zatem w niniejszej analizie przyjęto, że prawdopodobieństwa wystąpienia nudności i wymiotów będą identyczne w sytuacji stosowania tapentadolu IR oraz oksykodonu ER.
3. W analizie klinicznej nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa wystąpienia zapać, co mogło wynikać ze zbyt krótkiego horyzontu czasowego tych badań (48 h). Konserwatywnie (tj. na korzyść komparatora – morfiny IR) zatem założono brak wystąpienia zapać w sytuacji stosowania morfiny IR w ramach niniejszej analizy ekonomicznej. W analizie wrażliwości przyjęto dla morfiny IR wartość jak dla tapentadolu IR. (...)

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

1. *Użyteczności przyjęte dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu pochodziły z przeprowadzonego de novo przeglądu systematycznego użyteczności; nie odnaleziono użyteczności, które ściśle odpowiadałyby stosowaniu tapentadolu IR, morfiny IR lub oksykodonu ER. (...)*

Komentarz analityka Agencji

Nie odnaleziono również wartości użyteczności dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego, tj. bólu ostrego.

2. *Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności/wymioty i zapać) przyjęto w oparciu o prace Ługowska 2012 i MAHTA 2016, które odnaleziono w ramach przeglądu polskich kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. W ramach leczenia zapać uwzględniono dodatkowo koszt wizyty ambulatoryjnej, w ramach której pacjent otrzyma receptę uprawniającą do wykupu leków (takiego kosztu nie uwzględniono w analizie MAHTA 2016). Przyjęte wartości mogą być obciążone pewną dozą niepewności. (...)*

Komentarz analityka Agencji

W opinii analityków Agencji wartość przypisana leczeniu nudności/wymiotów obciążona jest dużą niepewnością. W badaniach wykorzystanych w AE została jedynie podana ogólna informacja o występowaniu umiarkowanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym nudności i wymiotów. Natomiast w publikacji Ługowska 2012 oszacowano koszty leczenia nudności/wymiotów w stopniu 3., wynikających ze stosowania dakarbazyny w leczeniu czerniaka stadium III/IV. Nie podano jednak składowych oszacowanego kosztu, ani okresu w jakim koszt ten jest ponoszony.

3. *W analizie ekonomicznej przyjęto średnią dobową dawkę morfiny IR na poziomie 46,2 mg zgodnie z dawkowaniem w publikacji Richards 2013. W analizie wpływu na budżet za dzienną dawkę morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu przyjęto dawkę ekwianalgetyczną względem dawki tapentadolu IR. Biorąc pod uwagę wyznaczoną rzeczywistą dzienną dawkę tapentadolu IR wynoszącą 286,8 mg oraz przelicznik (2,5:1) ekwianalgetyczna względem tapentadolu IR dzienna dawka morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu wyniosłaby 114,7 mg (iloraz: 286,8 mg / 2,5). (...)*

Komentarz analityka Agencji

Wykorzystanie niższej niż w BIA dawki MOR IR na podstawie badań włączonych do AKL stanowi podejście konserwatywne. Dawkę ekwianalgetyczną, wynoszącą 114,7 mg, testowano w ramach AW – wnioskowanie analizy nie uległo zmianie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez, wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, a także testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Jako dodatkowy element walidacji modelu można uznać przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania TAP IR, w wyniku którego odnaleziono jedną analizę *Kwong 2010*¹. W ramach ww. analizy oszacowano, że liczba dni życia skorygowanych o jakość wynosi 1,73 przy stosowaniu TAP IR w trzydniowym horyzoncie czasowym, co jest wartością niższą niż oszacowana w analizie wnioskodawcy (2,59 dni życia skorygowanych o jakość). Powyższa różnica wynika przede wszystkim z różnic w przyjętych użytecznościach stanów zdrowia: w analizie *Kwong 2010* obniżenie użyteczności wynikające z wystąpienia nudności/wymiotów oraz zaparcie wynosiło odpowiednio 0,32 i 0,23, natomiast w analizie wnioskodawcy wyniosło ono odpowiednio 0,19 oraz 0,14. W odnalezionej analizie zostały również uwzględnione inne zdarzenia niepożądane wpływające na obniżenie jakości życia: świąd, senność, zawroty głowy, ból głowy, które nie były brane pod uwagę w analizie wnioskodawcy. Należy również wskazać, że w analizie *Kwong 2010* komparatorem dla TAP IR był OXY IR, który obecnie nie jest refundowany w Polsce.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano w rozdz. 5.3.1, głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest dokonanie porównania z komparatorem „uśrednionym”. W związku z powyższym analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników porównań TAP IR z MOR IR oraz OXY ER (wszystkie pozostałe założenia przyjęte przez wnioskodawcę pozostawiono bez zmian).

Tabela 29. Wyniki analizy zgodnej z założeniami wnioskodawcy, porównującej z TAP IR z MOR IR i OXY ER

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	TAP IR	MOR IR	OXY ER	TAP IR	MOR IR	OXY ER
Wariant z RSS						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	511,97	248,48	[redacted]	511,98	261,62
Koszt inkrementalny [zł] TAP vs. komparator	-	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702

¹ Publikacja sponsorowana przez firmę Johnson & Johnson Pharmaceutical Services (J&J), będącą podmiotem odpowiedzialnym dla tapentadolu w Stanach Zjednoczonych

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	TAP IR	MOR IR	OXY ER	TAP IR	MOR IR	OXY ER
Efekt inkrementalny [QALY] TAP vs. komparator	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005
ICUR [zł/QALY] TAP vs. komparator	-			-		
Wariant bez RSS						
Koszt leczenia [zł]	253,59	511,97	248,48	280,17	511,98	261,62
Koszt inkrementalny [zł] TAP vs. komparator	-	-258,38	5,12	-	-231,81	18,54
Efekt [QALY]	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702
Efekt inkrementalny [QALY] TAP vs. komparator	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005
ICUR [zł/QALY] TAP vs. komparator	-	-2 311 849	113 558	-	-2 074 136	411 587

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie tapentadolu w miejsce morfiny jest tańsze i bezpieczniejsze (różnice efektów zdrowotnych szacowano jedynie w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa). Oszacowany ICUR dla porównania TAP IR vs MOR IR wyniósł w perspektywie płatnika publicznego [redacted] zł/QALY w wariantcie z RSS i -2 311 849 w wariantcie bez RSS, tj. kolejno o ok. [redacted] i ok. [redacted] mniej niż w analizie podstawowej wnioskodawcy. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Natomiast stosowanie tapentadolu w miejsce oksykodonu jest droższe i bezpieczniejsze (różnice efektów zdrowotnych szacowano jedynie w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa). Oszacowany ICUR dla porównania TAP IR vs OXY ER wyniósł w perspektywie płatnika publicznego [redacted] zł/QALY w wariantcie z RSS i 113 558 zł/QALY w wariantcie bez RSS, tj. kolejno o ok. [redacted] i ok. [redacted] więcej niż w analizie podstawowej wnioskodawcy. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w perspektywie wspólnej ICUR znacząco przekracza ustawy próg opłacalności: w wariantcie z RSS wynosi [redacted] zł/QALY, natomiast w wariantcie bez RSS wynosi 411 587 zł/QALY.

Powyższe wyniki wskazują, że „uśrednianie” komparatora prowadzi do zmiany wnioskowania płynącego z analizy dla porównania TAP IR vs OXY ER.

Zgodnie z AE wnioskodawcy (str. 20), w celu oszacowania ICUR „dokonano kalkulacji kosztu dziennej terapii z udziałem tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia) w zależności od rozważanego opakowania jednostkowego i poziomu odpłatności.”, jednak w dołączonym przez wnioskodawcę modelu nie uwzględniono dwóch wnioskowanych poziomów odpłatności – wszystkie zaprezentowane do tej pory wyniki dotyczą wskazania „leczenie dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych”, w którym Palexia ma być refundowana w 50%. W związku z powyższym analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu dodatkowych wyników analizy uwzględniających poszczególne wskazania refundacyjne (patrz tabela poniżej). W tym wariantcie ICUR dla porównania TAP IR vs MOR IR zmienia się nieznacznie i wynosi [redacted] zł/QALY. Z kolei dla porównania TAP IR vs OXY ER wskaźnik ICUR wzrasta w perspektywie NFZ [redacted] do [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS oraz do ok. 520 tys. zł/QALY bez RSS.

Tabela 30. Wyniki analizy w podziale na wnioskowane wskazania refundacyjne

Parametr	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	Wariant z RSS			Wariant bez RSS			Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
	TAP IR	MOR IR	OXY ER	TAP IR	MOR IR	OXY ER	TAP IR	MOR IR	OXY ER	TAP IR	MOR IR	OXY ER
Refundacja wskazania: ostry ból o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych												
Koszt leczenia [zł]		511,61	248,48	253,59	511,61	248,48		511,98	261,62	280,17	511,98	261,62
Koszt inkrementalny [zł] TAP vs. komparator	-			-	-258,01	5,12	-			-	-231,81	18,54
Efekt [QALY]	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702
Efekt inkrementalny [QALY] TAP vs. komparator	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005
ICUR [zł/QALY] TAP vs. komparator	-			-	-2 308 573	113 558	-			-	-2 074 136	411 587
Refundacja wskazania: nowotwory złośliwe												
Koszt leczenia [zł]		511,97	248,48	274,25	511,97	248,48		511,98	261,62	280,17	511,98	261,62
Koszt inkrementalny [zł] TAP vs. komparator	-			-	-237,72	25,77	-			-	-231,81	18,54
Efekt [QALY]	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702
Efekt inkrementalny [QALY] TAP vs. komparator	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005
ICUR [zł/QALY] TAP vs. komparator	-			-	-2 127 009	572 143	-			-	-2 074 136	411 587
Refundacja obu wskazań												
Koszt leczenia [zł]		511,97	248,48	272,02	511,97	248,48		511,98	261,62	280,17	511,98	261,62
Koszt inkrementalny [zł] TAP vs. komparator	-			-	-239,96	23,54	-			-	-231,81	18,54

Parametr	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	Wariant z RSS			Wariant bez RSS			Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
	TAP IR	MOR IR	OXY ER	TAP IR	MOR IR	OXY ER	TAP IR	MOR IR	OXY ER	TAP IR	MOR IR	OXY ER
Efekt [QALY]	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702	0,00706	0,00695	0,00702
Efekt inkrementalny [QALY] TAP vs. komparator	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005	-	0,00011	0,00005
ICUR [zł/QALY] TAP vs. komparator	-			-	-2 147 030	522 471	-			-	-2 074 136	411 587

W analizach wnioskodawcy założono, że stosowane postacie oksykodonu (ER i IR) są równorzędne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza wyników badań, w których porównywano TAP IR z OXY IR wykazała, że TAP IR jest bezpieczniejszy od OXY IR w zakresie powodowania zapań. Na podstawie założenia o równorzędności OXY ER i OXY IR przyjęto, że TAP IR jest bezpieczniejszy pod względem powodowania zapań również od OXY ER. Jednak jak wskazano w rozdz. 4.2.2.1 ww. założenie jest obarczone dużą niepewnością. W przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniu pośrednim TAP IR i OXY ER nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie omawianego parametru. W związku z powyższym brak jest dowodów na większe bezpieczeństwo TAP IR względem OXY ER, przez co analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów porównywanych technologii, na podstawie modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Ponadto, ze względu na znaczne ograniczenia wiarygodności analizy CUA dla porównania TAP IR z MOR IR, postanowiono o zestawieniu wyłącznie kosztów stosowania tych leków.

Koszt TAP IR jest [] od kosztu OXY ER [] w perspektywie NFZ i [] w perspektywie wspólnej – szczegóły zawiera poniższa tabela. Ze względu na wykorzystanie w AE dawki morfiny na podstawie badania *Richards 2013*, w zestawieniu kosztów terapii ujęto także MOR IR w dawce ekwianalgetycznej względem TAP IR (wykorzystanej w AWB wnioskodawcy), która wynosi 113,1 mg/doba.

Tabela 31. Koszt leczenia TAP IR i OXY ER w 3-dniowym horyzoncie czasowym

Parametr	TAP IR						OXY ER			MOR IR		
	Persp. NFZ		Persp. Wsp.		Persp. pacjenta		Persp. NFZ	Persp. Wsp.	Persp. pacjenta	Persp. NFZ	Persp. Wsp.	Persp. pacjenta
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS						
Koszt średni [zł]*	[]	[]	[]	[]	[]	[]	14,25	16,71	2,46	8,22	8,23	0,01
Koszt najniższy [zł]**	[]	[]	[]	[]	[]	[]	14,60	14,92	0,32	-	-	-

* oszacowania wnioskodawcy (zgodnie z przedłożonym modelem w wersji elektronicznej)

** oszacowania dla produktu, dla którego koszt 1 mg jest najniższy z perspektywy pacjenta; nie przeprowadzono dodatkowych oszacowań dla TAP IR, gdyż różnica w koszcie 1 mg dla jednego pacjenta wynosi 0,0024 zł; dla OXY IR koszt oszacowano w oparciu o cenę produktu leczniczego Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg (EAN: 5909990840038), zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.; nie przeprowadzono dodatkowych oszacowań dla MOR IR, gdyż refundowany jest obecnie tylko jeden produkt leczniczy

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Palexia (tapentadol) z tzw. komparatorem „uśrednionym” – morfiną IR i oksykodonem ER. Porównania dokonano przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów, w oparciu o wyniki AKL zgodnie z którymi stosowanie TAP IR jest bezpieczniejsze niż stosowanie MOR IR lub OXY ER, przy tym samym poziomie skuteczności w uśmierzaniu bólu ostrego. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej technologii w miejsce wybranego komparatora jest tańsze i bezpieczniejsze – oszacowany ICUR (z uwzględnieniem RSS) wyniósł [REDACTED].

Porównanie ocenianej interwencji z tzw. komparatorem „uśrednionym”, będącym *uśrednioną praktyką kliniczną uwzględniającą leki posiadające zdecydowaną większość udziałów – morfina IR (MOR IR) tabletki oraz oksykodon ER (OXY ER; tabletki)* (AE wnioskodawcy, s. 10) jest w opinii analityków Agencji niezasadne. TAP IR powinno się porównać z MOR IR i OXY ER jako dwoma odrębnymi komparatorami, na co zwrócono uwagę w piśmie Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych (rozdz. 12). MOR IR oraz OXY ER nie są tożsamymi interwencjami, a jakość dowodów wykorzystanych w AKL dla każdego z komparatorów jest inna (porównanie pośrednie dla MOR IR, metaanaliza wyników badań dla OXY IR przy założeniu o identyczności OXY IR i OXY ER). Inna zatem będzie też siła dowodów dla poszczególnych porównań. Dodatkowo zgodnie z wytycznymi AOTMiT „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna” oraz „należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej”. Zatem „uśrednianie” stosowania dwóch odrębnych produktów leczniczych jest niezasadne. W związku z powyższym analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników analizy, w której TAP IR porównano z MOR IR oraz OXY ER (rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA) przy założeniach wnioskodawcy. Wyniki wskazują, że TAP IR jest tańszy i bezpieczniejszy od MOR IR – ICUR wynosi ok. [REDACTED] w perspektywie NFZ i ok. [REDACTED] w perspektywie wspólnej, tj. kolejno [REDACTED] (w wariantcie z jak i bez RSS) mniej niż w analizie podstawowej wnioskodawcy, natomiast w porównaniu do OXY ER jest droższy i bezpieczniejszy – ICUR wynosi w perspektywie płatnika publicznego ok. [REDACTED] w wariantcie z RSS i ok. 110 tys. zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz w perspektywie wspólnej ok. [REDACTED] z RSS i ok. 411 tys. zł/QALY bez RSS, tj. o ok. [REDACTED] więcej niż w analizie podstawowej wnioskodawcy i przekracza wartość progę o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 139 953 zł). Powyższe wyniki wskazują, że „uśrednianie” komparatora prowadzi do zmiany wnioskowania analizy w zakresie porównania TAP IR z OXY ER.

Jak wskazano w rozdz. 5.3.4, w celu oszacowania ICUR „dokonano kalkulacji kosztu dziennej terapii z udziałem tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia) w zależności od rozważanego opakowania jednostkowego i poziomu odpłatności.” (AE wnioskodawcy, str. 20), jednak w dołączonym przez wnioskodawcę modelu nie uwzględniono dwóch wnioskowanych poziomów odpłatności – wszystkie zaprezentowane do tej pory wyniki dotyczą wnioskowanej refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj. „leczenie dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych” – w ww. wskazaniu Palexia ma być refundowana w 50%. Drugi z wniosków dotyczy refundacji we wskazaniu „nowotwory złośliwe”, w którym Palexia miałaby być bezpłatna dla pacjenta (refundacja 100%). W związku z powyższym analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu dodatkowych wyników analizy, uwzględniających założenia przedstawione w AE wnioskodawcy (str. 22) zgodnie z którymi [REDACTED] [REDACTED]”; natomiast pozostała część (tj. [REDACTED]) [REDACTED]. W tym wariantcie ICUR dla porównania TAP IR vs MOR IR zmienia się nieznacznie i wynosi [REDACTED] zł/QALY. Z kolei dla porównania TAP IR vs OXY ER wskaźnik wzrasta w perspektywie NFZ [REDACTED] do [REDACTED] zł/QALY z uwzględnieniem RSS oraz do ok. 520 tys. zł/QALY bez RSS.

Poważnym ograniczeniem analizy jest również wykorzystanie wartości użyteczności oszacowanych w stanie zdrowia innym niż oceniany, tj. przewlekłym bólu nowotworowym. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono publikacji zawierających informacje o wartościach użyteczności pacjentów z bólem ostrym.

Wątpliwości analityków Agencji budzi również wartość leczenia nudności/wymiotów przyjęta w modelu wnioskodawcy na podstawie publikacji *Ługowska 2012*, w której dokonano oszacowania kosztów leczenia nudności/wymiotów występujących w stopniu 3. (ang. *grade 3.*), będących działaniem niepożądanym stosowania dakarbazy w leczeniu czerniaka stadium III/IV. W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy podano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogólnie opisanych jako umiarkowane/poważne, bez uszczegóławiania stopnia nasilenia poszczególnych zdarzeń. Zatem nie jest wiadome, czy w rzeczywistości nudności i wymioty towarzyszące leczeniu porównywanymi technologiami będą

występowały w 3. stopniu ciężkości, wymagającym hospitalizacji. W ww. publikacji nie opisano również składowych kosztów leczenia nudności/wymiotów, ani czasu trwania leczenia w którym są one generowane. Wnioskodawca założył zatem, że koszt leczenia w 3 dniowym horyzoncie czasowym odpowiada wartości z publikacji *Ługowska 2012*, tj. wynosi 2 860 zł. W opinii analityków Agencji powyższe założenia obarczone są dużą niepewnością, na co zwrócono również uwagę w piśmie z dn. 18.10.2018 (znak: OT.4330.16.2018.AR.11) ws. niespełnienia wymagań minimalnych (rozdz. 12).

Jak wskazano w rozdz. 5.1.2 częstość występowania zdarzeń niepożądanych została przyjęta w oparciu o badania dotyczące ostrego bólu pooperacyjnego. Nie odnaleziono badań dotyczących bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, zatem częstość występowania nudności i wymiotów jest wartością niepewną, tym bardziej biorąc pod uwagę, że zgodnie z szacunkami wnioskodawcy, pacjenci onkologiczni będą stanowić ok. [redacted].

Należy także wskazać, że przyjęty w modelu wnioskodawcy horyzont czasowy, wynoszący 3 dni jest krótszy, niż określony we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Palexia (we wniosku refundacyjnym określono przeciętny czas stosowania wnioskowanego leku) oraz niż przyjęty czas trwania leczenia w AWB wnioskodawcy – w obu przypadkach czas leczenia wynosi 5 dni. Różnica w długości horyzontu czasowego między AE i AWB wynika z liczby badań na podstawie których szacowano czas trwania leczenia: w AE posłużono się badaniami wykorzystanymi do przeprowadzenia w AKL porównania pośredniego TAP IR vs MOR IR, które trwały maksymalnie 72 godziny (*Stegmann 2008, Daniels 2009a*), natomiast w AWB wykorzystano badania włączone do AKL, w których stosowano TAP IR w schemacie wielodawkowym (*Stegmann 2008, Daniels 2009a, Daniels 2009b, Biondi 2013, Vorsanger 2013a, Vorsanger 2013b*). W AW testowano alternatywną długość horyzontu czasowego, wynoszącą 5 dni – wnioskowanie analizy nie ulega zmianie.

Zgodnie z uzyskanymi przez Agencję opiniami ekspertów klinicznych (rozdz. 3.4.2) czas trwania leczenia pooperacyjnego bólu ostrego może wynosić od 2 do 7 dni, natomiast leczenie bólu ostrego w przebiegu nowotworów złośliwych może trwać 1-8 miesięcy, natomiast wnioskodawca wskazuje w APD, że ból ostry może trwać do trzech miesięcy. Biorąc pod uwagę założenia wnioskodawcy dot. struktury pacjentów, u których oceniana technologia będzie stosowana po objęciu jej refundacją, tj. ok. [redacted]

[redacted], można przypuszczać, że czas trwania terapii TAP IR będzie znacznie dłuższy niż 3 dni. Przyjęcie w modelu wnioskodawcy horyzontu czasowego zgodnego z APD wnioskodawcy, tj. 90 dni, nie zmienia wnioskowania płynącego z analizy. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z założeniami w modelu wnioskodawcy koszt leczenia działań niepożądanych naliczany jest w całym horyzoncie czasowym, w związku z czym testowanie długości horyzontu czasowego w modelu wnioskodawcy jest niemiernodajne, a w przypadku przyjęcia horyzontu czasowego dłuższego niż 3 dni ww. koszt może być zawyżony. Założenie o utrzymywaniu się zdarzeń niepożądanych w całym zakładanym horyzoncie czasowym wpływa również na przyjętą jakość życia pacjentów, a zatem jest kluczowym parametrem wpływającym na wyniki analizy ekonomicznej. W opinii analityków Agencji przedstawiona AE jest przez to mało wiarygodna, a rzeczywiste wyniki ICUR mogą być znacznie wyższe.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest oszacowanie konsekwencji finansowych dla NFZ wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Palexia (tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu, ang. *immediate release*, IR) stosowanego w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 3-letniego horyzontu czasowego (lata 2019-2021).

Populacja

Dorośli pacjenci z bólem ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Zakłada brak refundacji produktu leczniczego Palexia (tapentadol) w analizowanym wskazaniu.

Scenariusz nowy

Zakłada refundację produktu leczniczego Palexia (tapentadol) od stycznia 2019 roku w ramach listy aptecznej (lek dostępny w aptece na receptę - Rp). Lek miałby znajdować się w nowej grupie limitowej przy odpłatności 50% do wysokości limitu finansowania (*We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach*) lub bezpłatnie do wysokości limitu finansowania (*Nowotwory złośliwe*). Przyjęto, że tapentadol IR przejmie część udziałów silnych opioidów stosowanych aktualnie przez pacjentów z populacji docelowej tj. oksykodonu ER (w postaci tabletek), morfiny IR (w postaci tabletek powlekanych) oraz oksykodonu IR (postacie doustne – aktualnie nier refundowany w Polsce).

Analiza wrażliwości

Oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej tj. uwzględniono alternatywny wariant prognozowanej sprzedaży aptecznej w rynku rozważanych opioidów oraz efekt analgetyczny tapentadol IR vs morfina IR 2:1 (wariant minimalny) i 3:1 (wariant maksymalny).

RSS

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, polegający na [REDACTED]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca określił wielkość populacji, u której można zastosować wnioskowaną technologię na podstawie danych GUS, sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r., wytycznych dotyczących leczenia bólu (Hilgier 2006) oraz badania ankietowego praktyki klinicznej ambulatoryjnego leczenia ostrego bólu w Polsce za pomocą silnych opioidów (opinia ekspertów).

Tabela 32. Liczebność populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja	Stan aktualny	I rok	II rok	III rok
Populacja dorosłych pacjentów z ostrym bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych	39 294	39 249	39 187	39 121
Populacja dorosłych osób z ostrym bólem pooperacyjnym innym niż nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych	31 804	31 768	31 718	31 664
Populacja dorosłych osób z innym niż nowotworowym i innym niż pooperacyjnym ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych	8 856	8 863	8 866	8 868
Suma	79 954	79 880	79 771	79 652

Wielkość populacji docelowej oszacowano biorąc po uwagę prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Palexia, przeliczoną na RDD (rzeczywiste dzienne dawki) oraz średnią liczbę dni terapii tapentadolem IR na poziomie 5 dni (średnia ważona z badań RCT włączonych do AKL).

W AWB przedstawiono liczbę pacjento-terapii (iloraz prognozowanej liczby RDD oraz średniej liczby dni terapii tapentadolem IR) produktem leczniczym Palexia w przypadku wprowadzenia refundacji. Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii kształtowałoby się na poziomie [] do [] pacjento-terapii rocznie (szczegóły w tab. poniżej).

Tabela 33. Oszacowanie liczby pacjento-terapii produktem leczniczym Palexia w przypadku wprowadzenia refundacji

Technologia lekowa	Prognozowana liczba RDD			Prognozowana liczba pacjento-terapii*		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Ostry ból nowotworowy						
Palexia, tabl. powlekane, 50 mg, 30 tabl.	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Palexia, tabl. powlekane, 75 mg, 30 tabl.	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Palexia, tabl. powlekane, 100 mg, 30 tabl.	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Łącznie	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Ostry ból inny niż nowotworowy						
Palexia, tabl. powlekane, 50 mg, 30 tabl.	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Palexia, tabl. powlekane, 75 mg, 30 tabl.	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Palexia, tabl. powlekane, 100 mg, 30 tabl.	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Łącznie	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Ostry ból nowotworowy + ostry ból inny niż nowotworowy						
Łącznie	[]	[]	[]	[]	[]	[]

* iloraz prognozowanej liczby RDD oraz średniej liczby dni terapii tapentadolem IR (5 dni)

Koszty

W AWB uwzględniono koszty wnioskowanego leku Palexia oraz koszty alternatywnych technologii lekowych tj. silnych opioidów stosowanych w populacji docelowej.

Koszt wnioskowanego leku

Cenę hurtową produktu leczniczego Palexia obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Stada Poland Sp. z o. o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji (lek miałby być wydawany pacjentom przy odpłatności 50% do wysokości limitu finansowania (We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) lub bezpłatnie do wysokości limitu finansowania (Nowotwory złośliwe), kwalifikuje się do nowej grupy limitowej). Szczegółowe zdane dotyczące kosztów preparatu Palexia przedstawiono w rozdz. 5.1.2 AWA.

Wielkość średniej ważonej dziennej dawki tapentadolu (RDD = 282,7 mg) wyznaczono tak jak w analizie ekonomicznej (szczegóły w rozdz. 5.1.2 AWA).

Uwzględniając RDD dokonano kalkulacji kosztu dziennej terapii z udziałem tapentadolu IR (TAP IR) w zależności od opakowania jednostkowego i poziomu odpłatności. Koszt obliczonej dziennej dawki TAP IR przy uwzględnieniu RSS wyniósł [] zł z perspektywy płatnika publicznego oraz [] zł z perspektywy wspólnej.

Koszty innych silnych opioidów stosowanych w populacji docelowej

W analizie uwzględniono koszty oksykodonu ER (w postaci tabletek), morfiny IR (w postaci tabletek powlekanych) oraz oksykodonu IR (w postaci roztworu doustnego i tabletek powlekanych). Dane kosztowe zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ i danych NFZ DGL, przeprowadzono ponadto odpowiednie kalkulacje z zastosowaniem przelicznika OME (*oral morphine equivalents*) zgodnego z danymi w piśmiennictwie.

Wg danych IMS sprzedaż apteczna oksykodonu IR w postaci tabletek powlekanych w Polsce dotyczyła produktu leczniczego Oxycodone Vitabalans natomiast sprzedaż apteczna oksykodonu IR w postaci roztworu doustnego w Polsce dotyczyła 1 produktu leczniczego: Oxynorm (opakowanie 250 ml, 1 mg/ml). W związku z tym koszty oksykodonu IR oszacowano w oparciu o ceny opakowań produktu Oxycodone Vitabalans pochodzące z Indeksu Leków portalu LEKinfo24.pl oraz o cenę produktu Oxynorm zaczerpniętą z Indeksu Leków zamieszczonego na portalu internetowym Medycyna Praktyczna.

Koszt skalkulowanych dziennych dawek (RDD) tych leków z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio: 4,75 zł (oksykodon ER), 6,71 zł i 6,41 zł (koszt morfiny za RDD dostępnej bezpłatnie i na ryczałt) oraz 0,00 zł (oksykodon IR nieobjęty refundacją).

Szczegółowe zestawienie uwzględnionych w AWB kosztów znajduje się w rozdz. 1.7.3 AWB wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Zużycie zasobów i udziały w rynku oszacowano uwzględniając dane IMS dotyczące sprzedaży aptecznej w Polsce silnych opioidów w postaci doustnej tj. oksykodonu (ER, IR, ER w połączeniu z naloksonem), morfiny (ER, IR) i buprenorfiny. *W celu ujednoczenia jednostki, w której wyrażona była sprzedaż uwzględnionych produktów leczniczych posłużono się aktualnie stosowanymi przelicznikami pozwalającymi na konwersję miligramów przypadających na opakowania jednostkowe zawierające oksykodon i buprenorfinę na morfinę w postaci doustnej tj. OME (ang. oral morphine equivalents).*

Udziały sprzedaży aptecznej poszczególnych opioidów w zależności od leczonego bólu w Polsce określono na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego. Następnie oszacowano wielkość rynku oraz udziały poszczególnych silnych opioidów w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Tabela 34. Sprzedaż apteczna i udziały w rynku oksykodonu (ER, IR, ER w połączeniu z naloksonem), morfiny (ER, IR) oraz buprenorfiny w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego w 2017 roku w Polsce

Nazwa substancji czynnej (postać)	Sprzedaż apteczna dotycząca leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego w 2017 roku w Polsce [liczba OME]	Udziały w rynku silnych opioidów stosowanych w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego w 2017 roku w Polsce [%]
Oksykodon ER (tabletki)	96 889 320	40,9% *
Morfina ER (tabletki, tabletki powlekane)	15 563 120	6,6%
Morfina IR (tabletki powlekane)	71 575 920	30,2%

Nazwa substancji czynnej (postać)	Sprzedaż apteczna dotycząca leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego w 2017 roku w Polsce [liczba OME]	Udziały w rynku silnych opioidów stosowanych w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego w 2017 roku w Polsce [%]
Oksykodon ER + nalokson (tabletki, tabletki powlekane)	15 729 930	6,6%
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	36 664 350	15,5%
Oksykodon IR (roztwór doustny)	696 113	0,3%
Oksykodon IR (tabletki powlekane)	4 275	0,002%
Suma	237 123 028	100,0%

* Należy zwrócić uwagę, że eksperci klinicznie nie wskazywali oksykodonu ER jako komparatora dla Palexi w leczeniu ostrego bólu. Jego duży udział w rynku silnych opioidów przeciwbólowych może wynikać ze stosowania w bólu przewlekłym, a nie we wnioskowanym wskazaniu.

W AWB przyjęto, że po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Palexia ulegną zmniejszeniu udziały oksykodonu ER (w postaci tabletek) oraz morfiny IR (w postaci tabletek powlekanych), a także oksykodonu IR (w postaci roztworu doustnego i tabletek powlekanych). Uwzględniając ponadto prognozowaną sprzedaż produktu leczniczego Palexia (50 mg, 75 mg, 100 mg tapentadolu, opakowania zawierające 30 tabletek powlekanych) dostarczoną przez wnioskodawcę, określono zużycie rozważanych opioidów (tab.30 AWB wnioskodawcy) oraz ich udziały w rynku w scenariuszu nowym (tabela poniżej).

Tabela 35. Udziały w rynku – scenariusz nowy

Lek	Udziały w rynku – ostry ból nowotworowy			Udziały w rynku – ostry ból inny niż nowotworowy		
	Scenariusz nowy					
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Palexia, 50 mg, 30 tabl. powlekanych						
Palexia, 75 mg, 30 tabl. powlekanych						
Palexia, 100 mg, 30 tabl. powlekanych						
Oksykodon ER (tabletki)	32,01%	31,66%	31,49%	88,07%	88,05%	88,05%
Oksykodon IR (roztwór doustny)	0,15%	0,15%	0,15%	0,47%	0,47%	0,47%
Oksykodon IR (tabl. powlekane)	0,002%	0,002%	0,002%	0,001%	0,001%	0,001%
Morfina IR (tabl. powlekane)	59,77%	58,85%	58,39%	9,56%	9,56%	9,56%
Suma	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	79 880	79 771	79 652
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ¹	0	0	0

¹ Z uwagi na bardzo niską sprzedaż produktu leczniczego Palexia w Polsce w ostatnich 2 latach (17 opakowań), w AWB wnioskodawcy przyjęto upraszczające założenie, że wnioskowana technologia nie jest stosowana w Polsce tj. liczba pacjentów obecnie ją stosujących równa jest 0.

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym ¹			

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przedstawiono w podziale na poszczególne wskazania oraz łącznie dla obu wskazań. Szczegóły poniżej.

Ostry ból inny niż nowotworowy

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Palexia (tapentadol IR) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 80 tys. zł, ok. 84 tys. zł oraz ok. 87 tys. zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Palexia (tapentadol IR) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy dla wskazania ostry ból inny niż nowotworowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	2 824 938	2 931 139	3 020 930	2 824 938	2 931 139	3 020 930
Koszty sumaryczne	8 631 077	8 955 554	9 229 896	8 631 077	8 955 554	9 229 896
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	80 399	84 419	86 923			
Koszty pozostałe	2 824 938	2 931 139	3 020 930			
Koszty sumaryczne	2 905 337	3 015 558	3 107 853			
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	80 399	84 419	86 923			
Koszty pozostałe	0	0	0			
Koszty sumaryczne	80 399	84 419	86 923			

Ostry ból nowotworowy

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Palexia (tapentadol IR) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 742 tys. zł, ok. 869 tys. zł oraz ok. 946 tys. zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Palexia (tapentadol IR) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

¹ Zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy przedstawionym w uzupełnieniach minimalnych: wyznaczona w ramach analizy wpływu na budżet liczba pacjento-terapii z udziałem produktu leczniczego Palexia w przypadku wprowadzenia jego refundacji jest równoznaczna z liczebnością populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Przyjęto, iż pacjent z populacji docelowej doświadcza w ciągu roku 1 epizodu bólu ostrego, podczas którego stosuje RDD tapentadolu IR przez średnio 5 dni. Taki sposób kalkulacji prowadzi do maksymalizacji liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w przypadku wprowadzenia jej refundacji przy równoczesnej redukcji liczby niepewnych zmiennych (w tym przypadku – liczby epizodów bólu ostrego przypadających na pacjenta w ciągu roku).

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy dla wskazania ostry ból nowotworowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	5 806 139	6 024 416	6 208 966	5 806 139	6 024 416	6 208 966
Koszty sumaryczne	5 806 139	6 024 416	6 208 966	5 806 139	6 024 416	6 208 966
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	1 107 318	1 328 782	1 461 660			
Koszty pozostałe	5 440 636	5 564 544	5 693 681			
Koszty sumaryczne	6 547 954	6 893 326	7 155 341			
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	1 107 318	1 328 782	1 461 660			
Koszty pozostałe	-365 504	-459 872	-515 285			
Koszty sumaryczne	741 815	868 910	946 375			

Ostry ból nowotworowy + ostry ból inny niż nowotworowy

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Palexia (tapentadol IR) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 822 tys. zł, ok. 953 tys. zł oraz ok. 1 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Palexia (tapentadol IR) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego [] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy łącznie dla wskazań: ostry ból nowotworowy i ostry ból inny niż nowotworowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	8 631 077	8 955 554	9 229 896	8 631 077	8 955 554	9 229 896
Koszty sumaryczne	8 631 077	8 955 554	9 229 896	8 631 077	8 955 554	9 229 896
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	1 187 718	1 413 201	1 548 583			
Koszty pozostałe	8 265 573	8 495 682	8 714 611			
Koszty sumaryczne	9 453 291	9 908 883	10 263 194			
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	1 187 718	1 413 201	1 548 583			
Koszty pozostałe	-365 504	-459 872	-515 285			
Koszty sumaryczne	822 214	953 329	1 033 298			

Z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz pacjenta) podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego w poszczególnych wskazaniach oraz łącznie w obu

wskazaniach wiąże się z podobnym do ww. wzrostem wydatków. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 1.9.1 AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Opis założeń analizy wnioskodawcy został szczegółowo uzasadniony.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Nie przedstawiono uzasadnienia wyboru trzyletniego horyzontu czasowego (2019-2021).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizach wnioskodawcy przedstawiono dane aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zużycia leków i zmian udziałów w rynku przyjęto na podstawie opinii ekspertów oraz prognoz sprzedażowych wnioskodawcy, co wiąże się z niepewnością oszacowań.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założono, iż udziały oksykodonu ER (w postaci tabletek) oraz morfiny IR (w postaci tabletek powlekanych) ulegną zmniejszeniu po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Palexia® we wnioskowanym wskazaniu, co jest zgodne z komparatorami wybranymi w AKL i AE. Dodatkowo założono, iż przejęcie udziałów dotyczyć będzie również oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu (postacie doustne). Wg wnioskodawcy: <i>jest on rzadko stosowany w polskiej praktyce klinicznej, lecz wynika to z wysokich kosztów terapii z jego udziałem obciążających wyłącznie pacjentów (brak refundacji oksykodonu IR w Polsce). Biorąc pod uwagę konkurencyjność cenową produktu leczniczego Palexia® w przypadku wprowadzenia jego refundacji w stosunku do oksykodonu IR (roztwór doustny, tabletki powlekane) oraz fakt, iż jest to lek powszechnie stosowany za granicą i zalecany przez wytyczne kliniczne w leczeniu bólu ostrego, przyjęto, iż może on zostać zastąpiony przez wnioskowaną technologię.</i> (BIA Rozdz. 1.8).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane otrzymane z NFZ nie pozwalają na weryfikację tych założeń.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ na dzień 1 listopada 2018 r. na liście leków refundowanych znajduje się już tapentadol (produkt leczniczy Palexia retard, postać tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu). Zdaniem analityków Agencji istnieje możliwość zakwalifikowania wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej o nazwie 153.5, <i>Opioidowe leki przeciwbólowe – tapentadol</i> . (Rozdział 3.1.2.3 AWA).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której uwzględniono alternatywny wariant prognozowanej sprzedaży aptecznej rynku rozważanych opioidów oraz efekt analgetyczny tapentadol IR vs morfina IR 2:1 (wariant minimalny) i 3:1 (wariant maksymalny).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- *Potencjalnym ograniczeniem analizy jest prognozowanie wielkości rynku rozważanych opioidów. Co prawda opierało się ono na udostępnionych przez Wnioskodawcę danych IMS dotyczących ich całkowitej sprzedaży aptecznej w latach 2015-2017 w Polsce, jednak obarczone jest pewną dozą niepewności. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywny wariant prognozowanej sprzedaży aptecznej rynku rozważanych opioidów. Wyniki analizy przy uwzględnieniu alternatywnej prognozy nie odbiegały od wyników uzyskanych w analizie podstawowej.*

Komentarz analityków Agencji:

- Jak wskazano w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych w analizie nie zawarto oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. Dla populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono wyłącznie liczbę pacjento-terapii zdefiniowaną jako iloraz prognozowanej liczby RDD (rzeczywiste dzienne dawki) oraz średniej liczby dni terapii tapentadolem IR. Wnioskodawca zaznaczył jednak w odpowiedzi, że wyznaczona w ramach analizy wpływu na budżet liczba pacjento-terapii z udziałem produktu leczniczego Palexia w przypadku wprowadzenia jego refundacji jest równoznaczna z liczebnością ww. populacji. Doprecyzowano ponadto informacje, że *przyjęto, iż pacjent z populacji docelowej doświadcza w ciągu roku 1 epizodu bólu ostrego, podczas którego stosuje RDD tapentadolu IR przez średnio 5 dni. Taki sposób kalkulacji prowadzi do maksymalizacji liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w przypadku wprowadzenia jej refundacji przy równoczesnej redukcji liczby niepewnych zmiennych (w tym przypadku – liczby epizodów bólu ostrego przypadających na pacjenta w ciągu roku).*

Należy zwrócić uwagę, że przyjęty średni czas trwania terapii, jak i przyjęta liczba epizodów bólu ostrego obarczone są dużą niepewnością. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy [redacted], a otrzymane przez Agencję stanowiska eksperckie wskazują na znacznie dłuższy czas trwania terapii u tych pacjentów (1-8 miesięcy). Ponadto mało prawdopodobne wydaje się, aby pacjenci onkologiczni doświadczali tylko jednego epizodu bólu ostrego rocznie.

- W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił szersze uzasadnienie wyboru grupy limitowej, argumentację podsumowano następująco: *biorąc pod uwagę wnioskowane wskazania refundacyjne, unikatowość cząsteczki tapentadolu, istotny wpływ na efekt zdrowotny w zakresie bezpieczeństwa i istniejącą praktykę MZ tworzenia grup limitowych dla refundowanych silnych opioidów, wnioskowany produkt leczniczy Palexia powinien utworzyć nową, odrębną grupę limitową.* W opinii analityków Agencji istnieje jednak możliwość zakwalifikowania wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej o nazwie 153.5, *Opioidowe leki przeciwbólowe – tapentadol* (szczegóły opisano w rozdz. 3.1.2.3 AWA).

- W AWB nie uwzględniano kosztów działań niepożądanych, co stanowi niespójność z przedłożoną analizą ekonomiczną. W procesie weryfikacji zauważono również, że oszacowany koszt dziennej terapii z udziałem tapentadolu IR przyjęty w AWB oraz AE różni się nieznacznie ([redacted]). Ponadto przyjęte w analizach komparatory również nie są spójne. W AWB wzięto pod uwagę oksykodon ER (w postaci tabletek), morfinę IR (w postaci tabletek powlekanych) oraz oksykodon IR (postacie doustne), podczas gdy w AE przedstawiono podejście niestandardowe z tzw. komparatorem „uśrednionym” (szczegóły w ocenie AE niniejszej AWA).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Spośród parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące efektu analgetycznego tapentadolu IR vs morfina IR: przyjęty stosunek 3:1 w scenariuszu maksymalnym oraz stosunek 2:1 w scenariuszu minimalnym (w wariancie podstawowym wynosił on 2,5:1). Powyższe założenia określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, który wskazał górną i dolną granicę zakresu dot. efektu analgetycznego tapentadolu.

Uwzględniając RSS wyniki analizy wrażliwości wykazały [redacted] w scenariuszu maksymalnym oraz [redacted] zakładając scenariusz minimalny.

Szczegółowe zestawienie wszystkich wariantów wraz z wynikami analizy wrażliwości znajduje się w rozdziałach 1.9.1 oraz 2.1 AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano w rozdz. 6.3.1., w związku z istnieniem grupy limitowej 153.5, Opioidowe leki przeciwbólowe – tapentadol, istnieje możliwość włączenia ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej. W związku z tym, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu możliwości włączenia ocenianego produktu leczniczego do ww. grupy limitowej, przy założeniu braku zmiany podstawy limitu. W grupie 153.5 limit wyznacza produkt leczniczy Palexia retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg (EAN 5909990865697). Przy włączeniu ocenianego produktu leczniczego Palexia do istniejącej grupy limitowej, podstawa limitu oraz dopłata NFZ będzie niższa [redacted] od wnioskowanej, natomiast dopłaty świadczeniobiorców wzrosną (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [redacted], w nowotworach złośliwych [redacted]).

Tabela 41. Koszty preparatu Palexia (tapentadol) po włączeniu do grupy limitowej 153.5, Opioidowe leki przeciwbólowe – tapentadol

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDN [zł]	WDŚ [zł]
We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach								
Palexia, tabl. powlekane, 50 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	50%	[redacted]	[redacted]
Palexia, tabl. powlekane, 75 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	50%	[redacted]	[redacted]
Palexia, tabl. powlekane, 100 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	50%	[redacted]	[redacted]
Nowotwory złośliwe								
Palexia, tabl. powlekane, 50 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatny do limitu	[redacted]	[redacted]
Palexia, tabl. powlekane, 75 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatny do limitu	[redacted]	[redacted]
Palexia, tabl. powlekane, 100 mg,	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatny	[redacted]	[redacted]

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDN [zł]	WDS [zł]
We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach								
30 tabl.						do limitu		

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika [redacted] w kolejnych latach refundacji produktu leczniczego Palexia przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz odpowiednio o ok. 822 tys. zł, ok. 953 tys. zł oraz ok. 1 mln zł bez uwzględnienia zaproponowanego RSS. Powyższe wyniki dotyczą oszacowań dla obu wnioskowanych wskazań łącznie (ostry ból nowotworowy i ostry ból inny niż nowotworowy), przy czym większą składową wzrostu wydatków NFZ stanowi refundacja tapentadolu IR w ostrym bólu nowotworowym.

Warianty analizy wrażliwości nie wskazują na znaczne rozbieżności wyników oszacowań w przypadku testowania różnych parametrów (różnice względem kosztów inkrementalnych otrzymanych w analizie podstawowej nie przekraczają 20%).

Kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że założenia przyjęte do obliczeń w pewnym stopniu bazowały na badaniu ankietowym praktyki klinicznej ambulatoryjnego leczenia ostrego bólu w Polsce za pomocą silnych opioidów, tj. opinii jednego eksperta, co stanowi pewne ograniczenie. Otrzymane przez Agencję dane NFZ nie pozwalają na zweryfikowanie przyjętych przez wnioskodawcę założeń dotyczących populacji docelowej.

Ponadto szacowanie populacji w oparciu o liczbę pacjento-terapii, przy których założono, że pacjent z populacji docelowej doświadcza w ciągu roku 1 epizodu bólu ostrego, podczas którego stosuje RDD tapentadolu IR przez średnio 5 dni, jest obarczone dużą niepewnością zarówno ze względu na przyjęty średni czas trwania terapii, jak i przyjętą liczbę epizodów bólu ostrego. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy [redacted], a otrzymane przez Agencję stanowiska eksperckie wskazują na znacznie dłuższy czas trwania terapii u tych pacjentów (1-8 miesięcy). Ponadto mało prawdopodobne wydaje się, aby pacjenci onkologiczni doświadczali tylko jednego epizodu bólu ostrego rocznie.

Niepewność założeń dotyczy również oszacowania przyszłych udziałów terapii opartej na tapentadolu w rynku leków w rozważanej populacji docelowej. Założenia co do zużycia leków i zmian udziałów w rynku przyjęto na podstawie opinii ekspertów oraz prognoz sprzedażowych wnioskodawcy. Ponadto wątpliwości wzbudza uzasadnienie utworzenia nowej grupy limitowej, ponieważ istnieje możliwość zakwalifikowania wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej (153.5, Opioidowe leki przeciwbólowe – tapentadol). W procesie weryfikacji zauważono również niespójność AWB z przedłożoną AE w zakresie danych wejściowych oraz wyboru komparatora.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem Palexii ze środków publicznych stanowić będzie na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W konsekwencji nastąpiłby wzrost udziału w rynku leków tańszych, a następnie doszłoby do obniżenia podstaw limitu. Według wnioskodawcy popularyzacja wiedzy o tańszych odpowiednikach byłaby realizowana poprzez „udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu; ogłoszenia społeczne w mediach” (rozdz. 2.1. AR wnioskodawcy). Należy jednak zwrócić uwagę, że koszty realizacji powyższego rozwiązania mogłyby okazać się wyższe od uzyskiwanych oszczędności.

Zdaniem analityków Agencji zaproponowana analiza racjonalizacyjna nie jest rozwiązaniem dotyczącym refundacji leków w myśl ustawy o refundacji. Niespełniony jest warunek zapisany w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji, który mówi, że AR „*powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, (...) których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet*”. Uwaga o niespełnieniu wymagań formalnych została przekazana wnioskodawcy w piśmie nr OT.4330.16.2018.AR.11 o niespełnieniu minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy. W odpowiedzi na ww. pismo wnioskodawca stwierdził, że analiza w pełni realizuje zapisy ustawowe. Mimo to analitycy Agencji podtrzymują opinię, że zaproponowana przez wnioskodawcę analiza racjonalizacyjna nie została prawidłowo przeprowadzona. Informowanie o istnieniu tańszych zamienników refundowanych leków jest ustawowym obowiązkiem osoby wydającej lek (Art. 44 Ustawy o refundacji), co tym bardziej podważa zasadność zaproponowanego rozwiązania. W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się od odstąpienia przedstawienia założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania TAP IR we wskazaniu: ostry ból o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.11.2018 przy zastosowaniu słów kluczowych tapentadol, palexia, nucynta. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla Palexii w formie o natychmiastowym uwalnianiu opartych o ocenę farmakoekonomiczną.

Szkocka rekomendacja SMC 2012 i walijska AWMSG 2011 są negatywne z powodów formalnych – nieprzedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Irlandzka rekomendacja NCPE 2011, wg której tapentadol (Palexia) może być rozważony jako opcja terapeutyczna efektywna kosztowo, ale która powinna być zarezerwowana dla pacjentów nietolerujących aktualnie dostępnych silnych doustnych leków opioidowych, została oparta o wyniki oceny farmakoekonomicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu. Nie przeprowadzono pełnej oceny tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z tego względu, że koszt nabycia leku jest niższy niż koszt nabycia komparatora – oksykodonu IR (Oxynorm).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	35% - 50 mg, 24% - 75 mg, 25% - 100 mg	Brak ograniczeń	Nie
Dania	67%*	Brak ograniczeń	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	87%*	Brak ograniczeń	Nie
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	Brak ograniczeń	Nie
Szwecja	100%*	Brak ograniczeń	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

* refundacja wyłącznie dawki 50 mg

*Pogrubeńciem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 17.09.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Palexia jest finansowana w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), z czego w 3 krajach finansowana jest wyłącznie dawka 50 mg. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 18.09.2018 r., znaki PLR.4600.3462.2018.PB.2, PLR.4600.3461.2018.PB.2, PLR.4600.3464.2018.PB.2, PLR.4600.3463.2018.PB.2, PLR.4600.3465.2018.PB.2, PLR.4600.3466.2018.PB.2 (data wpływu do AOTMiT 18.09.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Palexia (tapentadolum), tabletki powlekane, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865802
- Palexia (tapentadolum), tabletki powlekane, 75 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865840
- Palexia (tapentadolum), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., EAN: 5909990865871

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Dla wniosków dotyczących kategorii „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń” wnioskowane wskazanie to „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, natomiast dla kategorii: „w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym” wnioskowane wskazanie to „nowotwory złośliwe”.

Produkt leczniczy Palexia retard był oceniany w AOTMiT w 2014 r. we wskazaniach leczenie bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych oraz nowotwory złośliwe. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT były pozytywne pod warunkiem obniżenia kosztów leku. Aktualnie Palexia retard jest refundowana w ww. wskazaniach.

Problem zdrowotny

Ból określany jest jako nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnie zagrażającym uszkodzeniem ciała albo opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia. Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegawczo-ochronne działanie. Biorąc pod uwagę kryteria czasowe, można wyróżnić ból ostry i przewlekły. Ból ostry pojawia się nagle, posiada zazwyczaj wyraźną przyczynę i lokalizację – uszkodzenie tkanki, zagrożenie uszkodzenia ciała lub choroba, zarówno skóry, jak i głębiej położonych tkanek. Ból towarzyszący nowotworom jest różnorodny, podobnie jak mechanizmy jego powstawania. Może on mieć charakter ostry, przewlekły lub — najczęściej — przewlekły, przebiegający z zaostrzeniami. Określenie „ból nowotworowy” odnosi się do bólów spowodowanych jakimkolwiek procesem nowotworowym, powstałych jako konsekwencja leczenia lub obydwu tych sytuacji jednocześnie. Do najczęściej stosowanych skal oceny bólu należą skala słowna (VRS, ang. verbal rating scale), skala numeryczna (NRS, ang. numerical rating scale) i skala wzrokowo-analogowa (VAS, ang. visual analogue scale). Leczenie przeciwbólowe polega na doborze leków analgetycznych oraz jednoczesnego stosowania leczenia uzupełniającego. Leczenie analgetyczne dobierane jest na podstawie nasilenia bólu, określanego za pomocą skal analgetycznych oraz drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, a towarzyszące mu leczenie uzupełniające na podstawie ustalonego szczegółowo rozpoznania patomechanizmu bólu. W leczeniu bólów nowotworowych kluczową rolę odgrywają leki opioidowe.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Palexia we wnioskowanym wskazaniu wskazał oksykodon o przedłużonym uwalnianiu i morfinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Wybór morfiny IR w postaci tabletek jako komparatora nie budzi zastrzeżeń, gdyż morfina wskazywana jest jako złoty standard w leczeniu bólu we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych oraz jako technologia alternatywna dla tapentadolu przez ekspertów klinicznych. Wybranie postaci tabletki IR jest adekwatne do postaci, w jakiej występuje oceniana interwencja. W przypadku drugiego z komparatorów – oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, należy zwrócić uwagę, że eksperci kliniczni jako alternatywę dla tapentadolu wskazali oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu (IR). Wybór oksykodonu ER jako komparatora zdaje się wynikać głównie z jego statusu refundacyjnego, tzn. faktu, że jest on refundowany, podczas gdy oksykodon IR nie jest w Polsce refundowany,

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność tapentadolu w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego względem wybranych komparatorów: morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (MOR IR) i oksykodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (OXY ER). W porównaniu bezpośrednim tapentadolu z morfiną (Kleinert 2008 – jedyne odnalezione badanie bezpośrednio porównujące TAP IR z MOR IR), stosowanych w schemacie jednodawkowym, zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść TAP IR 100 dla sumy różnic w nasileniu bólu (SPID) oraz dla sumarycznego wyniku dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (SPRID) mierzonych po ośmiu godzinach od przyjęcia leku. Dla powyższych punktów końcowych porównanie dawki TAP IR 200 z MOR IR 60 nie wykazało istotnych statystycznie różnic. Dla tych samych punktów końcowych dla dawki TAP IR wynoszącej 200 mg (dawka mocniejsza) nie odnotowano IS różnic względem MOR. Dodatkowo IS różnicę zaobserwowano w odsetku pacjentów doświadczających 50% zmniejszenie nasilenia bólu na korzyść TAP IR 200. Porównanie pośrednie TAP IR 50 vs MOR IR 12 podawanych w schemacie wielodawkowym przeprowadzone na podstawie badań Daniels 2009a, Richards 2013 oraz Stegmann 2008 nie wykazało różnic IS między porównywanymi technologiami lekowymi. Można jedynie stwierdzić, że TAP IR 50 oraz MOR IR 12 wykazują skuteczność w redukcji bólu: odpowiedź na leczenie ($\geq 30\%$) zaobserwowano w przypadku TAP IR 50 u ponad 70% pacjentów (Daniels 2009a), natomiast w przypadku MOR IR 12 u ponad 50% pacjentów (Richards 2013). Dla drugiego komparatora, tj. oksykodonu, w schemacie pojedynczej dawki pośrednie porównanie TAP IR 75 z OXY ER 20 (badania Kleinert 2008 oraz Gammaitoni 2003) wykazało brak istotnych statystycznie różnic we wszystkich analizowanych punktach końcowych dotyczących oceny nasilenia bólu, co pozwala wnioskować że obie te interwencje cechuje porównywalna skuteczność. Podsumowując powyższe wyniki można stwierdzić, że analizowane leki opioidowe wykazują skuteczność w leczeniu bólu, jednak bez znacznych różnic między poszczególnymi substancjami czynnymi. Warto też podkreślić, iż duże znaczenie ma tutaj zastosowanie dawek ekwianalgetycznych, czyli takich które wykazują identyczne działanie przeciwbólowe (Wadełek 2015). Jako podstawowe ograniczenie wyników analizy klinicznej należy wskazać brak badań RCT, w których analizowaną populację stanowili by pacjenci z chorobami nowotworowymi oraz badań dotyczących skuteczności praktycznej tapentadolu.

Analiza bezpieczeństwa

Ocena punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa wykazała IS różnice na korzyść TAP IR względem MOR IR w zakresie zawrotów głowy, nudności, wymiotów i bólów głowy. Względem OXY ER profil bezpieczeństwa jest porównywalny, aczkolwiek w przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiły nudności i odsetka pacjentów, u których wystąpiły wymioty wartości numeryczne w grupie TAP IR były niższe niż w grupie OXY ER. Zaobserwowane w badaniach zdarzenia niepożądane pokrywają się z częstymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL Palexia: nudności, wymioty, zawroty głowy, senność, bóle głowy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Palexia (tapentadol) z tzw. komparatorem „uśrednionym”, składającym się z morfiny IR oraz oksykodonu ER. Porównania dokonano przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów, w oparciu o wyniki AKL, zgodnie z którymi stosowanie TAP IR jest tak samo skuteczne, ale bezpieczniejsze niż stosowanie MOR IR lub OXY ER, przy tym samym poziomie skuteczności w uśmierzaniu bólu ostrego. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej technologii w miejsce wybranego komparatora jest tańsze i bezpieczniejsze – oszacowany ICUR (z uwzględnieniem RSS) wyniósł [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez analityków Agencji w modelu wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy jest znacznie wyższa niż zaproponowana we wniosku refundacyjnym dla ocenianego leku.

Rozpatrując wyniki analizy ekonomicznej należy jednak wziąć pod uwagę szereg ograniczeń i upraszczających założeń, które mają kluczowy wpływ na wnioskowanie o efektywności kosztowej wnioskowanego leku. Przede wszystkim podstawowym ograniczeniem wiarygodności analizy jest przyjęty horyzont czasowy tj. 3 dni oraz związana z tym struktura i założenia modelu. W opinii analityków Agencji przedstawiony model ekonomiczny nie jest wiarygodny, a rzeczywista efektywność kosztowa produktu będzie znacznie wyższa niż oszacowana przez wnioskodawcę.

Wg obliczeń własnych Agencji koszt dla NFZ 3-dniowej terapii lekiem Palexia jest wyższy niż koszt uwzględnionych komparatorów od [redacted] odpowiednio względem oksykodonu ER i morfiny IR.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

¹ 139 953 zł (http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf)

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] ok. [redacted] oraz ok. [redacted] w kolejnych latach refundacji produktu leczniczego Palexia przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz odpowiednio o ok. 822 tys. zł, ok. 953 tys. zł oraz ok. 1 mln zł bez uwzględnienia zaproponowanego RSS. Powyższe wyniki dotyczą oszacowań dla obu wnioskowanych wskazań łącznie (ostry ból nowotworowy i ostry ból inny niż nowotworowy), przy czym większą składową wzrostu wydatków NFZ stanowi refundacja tapentadolu IR w ostrym bólu nowotworowym.

Warianty analizy wrażliwości nie wskazują na znaczne rozbieżności wyników oszacowań w przypadku testowania różnych parametrów (różnice względem kosztów inkrementalnych otrzymanych w analizie podstawowej nie przekraczają 20%).

Kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej wnioskodawcy. Szacowanie populacji w oparciu o liczbę pacjento-terapii, przy których założono, że pacjent z populacji docelowej doświadcza w ciągu roku 1 epizodu bólu ostrego, podczas którego stosuje RDD tapentadolu IR przez średnio 5 dni, jest obarczone dużą niepewnością zarówno ze względu na przyjęty średni czas trwania terapii, jak i przyjętą liczbę epizodów bólu ostrego. Niepewność założeń dotyczy również oszacowania przyszłych udziałów terapii opartej na tapentadolu w rynku leków w rozważanej populacji docelowej oraz utworzenia nowej grupy limitowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla Palexi w formie o natychmiastowym uwalnianiu opartych o ocenę farmakoekonomiczną.

Szkocka rekomendacja SMC 2012 i walijska AWMSG 2011 są negatywne z powodów formalnych – nieprzedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Irlandzka rekomendacja NCPE 2011, wg której tapentadol (Palexia) może być rozważony jako opcja terapeutyczna efektywna kosztowo, ale która powinna być zarezerwowana dla pacjentów nietolerujących aktualnie dostępnych silnych doustnych leków opioidowych, została oparta o wyniki oceny farmakoekonomicznej tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu. Nie przeprowadzono pełnej oceny tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu z tego względu, że koszt nabycia leku jest niższy niż koszt nabycia komparatora – oksykodonu IR (Oxynorm).

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W analizach pominięto informację o refundacji leku zawierającego tą samą substancją czynną (tapentadolum) co oceniana interwencja, tj. preparatu Palexia retard.	TAK	-
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Do AKL włączono badanie Kleinert 2008, w którym nie podano informacji odnośnie do rodzaju stosowanego u pacjentów tapentadolu, w związku z czym nie jest wiadome czy stosowana była forma o przedłużonym czy natychmiastowym uwalnianiu. Jako jeden z komparatorów wybrano oksykodon ER (o przedłużonym uwalnianiu). Dla <u>schematu pojedynczej dawki</u> przeprowadzono porównanie pośrednie tapentadolu IR i oksykodonu ER, co zostało wytłumaczone brakiem badań bezpośrednio porównujących te interwencje. Jednocześnie uwzględniono badania porównujące tapentadol IR z oksykodonom ER <u>w schemacie wielodawkowym</u>, gdyż nie odnaleziono badań bezpośrednich oraz nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego. Jako uzasadnienie podano informację, iż <u>oksykodon IR oraz oksykodon ER cechuje porównywalna efektywność kliniczna</u> (na podstawie publikacji Sunshine 1996 oraz Etropolski 2011), w związku z powyższym przyjęta w analizie klinicznej metodologia jest niespójna. W opinii Agencji należy sprecyzować kryterium selekcji badań dla komparatora i przyjąć jednolitą metodologię porównań dla komparatorów. 	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe informacje na temat badania Kleinert 2008 oraz uzasadnił przyjętą strategię analityczną. Analitycy Agencji przyjęli wytłumaczenie dotyczące włączonej do przeglądu publikacji (Kleinert 2008), aczkolwiek uzasadnienie dotyczące włączenia badań, w których komparatorem był OXY IR uznano za niewystarczające, w związku z czym w ramach niniejszej AWA postanowiono o odstąpieniu od przedstawiania wyników dla porównania TAP IR z OXY IR.
<p>W AE wnioskodawcy przedstawiono porównanie z <i>komparatorem uśrednionym</i>, będącym <i>uśrednioną praktyką kliniczną uwzględniającą leki posiadające zdecydowaną większość udziałów – morfina IR (MOR IR) tabletki oraz oksykodon ER (OXY ER; tabletki)</i> (AE s. 10). Jest to niezgodne z założeniami dotyczącymi wyboru komparatorów przedstawionymi w APD wnioskodawcy (Rozdz. 4.2), według których morfina IR i oksykodon ER stanowią dwa równorzędne, ale odrębne komparatory dla ocenianej interwencji (<i>decyzja o wyborze dwóch komparatorów</i>, APD Rozdz. 4.2, s. 47) i niespójne z pozostałymi analizami farmakoekonomicznymi. Ze względu na przedstawienie różnych wyników badań klinicznych od obu tych komparatorów, w opinii Agencji wyniki analizy ekonomicznej należy również przedstawić osobno dla porównania z morfina oraz oksykodonom.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają wymagań określonych przez § 5. ust. 1-10 Rozporządzenia.</p>	NIE	Wnioskodawca podtrzymał swą decyzję o przeprowadzeniu analizy z tzw. komparatorem „uśrednionym”. W związku z powyższym analitycy Agencji przedstawili wyniki porównań z MOR IR i OXY ER, jako osobnymi komparatorami w ramach obliczeń własnych (rozdz. 5.3.4).
<p>Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W opinii Agencji w modelu przyjęto niewłaściwy koszt leczenia wymiotów w oparciu o publikację Ługowska 2012. W publikacji tej oszacowany koszt jest kosztem leczenia wymiotów stopnia 3 (wymagających hospitalizacji), wynikających ze stosowania dakarbazyny. W badaniach włączonych do AKL i AE wnioskodawcy nie wskazywano jakiego stopnia wymioty towarzyszą stosowaniu tapentadolu, morfiny i oksykodonu. Ponadto, zgodnie z ChPL Palexia, <i>działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego Palexia miały głównie łagodne i umiarkowane nasilenie</i>.</p>	NIE	Wnioskodawca podtrzymał swą decyzję o przyjęciu kosztu leczenia nudności/wymiotów na podstawie publikacji Ługowska 2012.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera ka kulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). W ramach AKL zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące tapentadol z morfiną – Kleinert 2008. W badaniu tym nie wykazano wyższości ocenianej technologii nad przyjętym komparatorem. Ponadto jak wspomniano wcześniej, nie jest wiadome czy zastosowany tapentadol był formą o natychmiastowym uwalnianiu, a więc zgodną z wnioskowaną. Nie odnaleziono także badań RCT bezpośrednio porównujących tapentadol IR z drugim z wybranych komparatorów – oksykodonem ER. W związku z zachodzeniem powyższych okoliczności, tj. brakiem badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, należy oszacować urzędową cenę zbytu leku w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o <u>najkorzystniejszym</u> współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił odpowiednie wyjaśnienia.
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości uwzględniono kilka parametrów, dla których zakres zmienności przyjęto arbitralnie, tj. dla udziałów poszczególnych dawek produktu leczniczego Palexia po wprowadzeniu do refundacji, kosztu średniej dobowej dawki morfiny IR, kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych: nudności/wymioty i zaparcia oraz długości horyzontu czasowego.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla wnioskowanych warunków objęcia refundacją w zakresie utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Palexia. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) na liście leków refundowanych znajduje się już tapentadol (produkt leczniczy Palexia retard). Brak jest zatem przedstawienia dowodów oraz właściwych argumentów, dlaczego produkt leczniczy Palexia w przypadku objęcia refundacją nie powinien zostać zakwalifikowany do wspólnej, istniejącej grupy limitowej o nazwie 153.5, <i>Opioidowe leki przeciwbólowe – tapentadol</i>.</p>	NIE	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę zdaniem analityków Agencji jest niewystarczające.
<p>BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Dla populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono wyłącznie liczbę pacjento-terapii zdefiniowaną jako <i>iloraz prognozowanej liczby RDD (rzeczywiste dzienne dawki) oraz średniej liczby dni terapii tapentadolem IR</i>.</p>	?	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie.
<p>Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR nie uwzględniono kosztów proponowanego rozwiązania, powołując się na art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte Ustawy o refundacji, który stanowi iż AR ma <i>przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet</i>, przy czym może się okazać, że koszty realizacji proponowanego rozwiązania będą wyższe od uzyskiwanych oszczędności. Nie wzięto także pod uwagę, że lek najtańszy może nie zostać podstawą limitu ze względu na jego dawkę oraz że proponowana przez wnioskodawcę zmiana postaw świadczeniobiorców to proces długotrwały, który nie doprowadzi do uwolnienia środków finansowych w zakładanym horyzoncie czasowym.</p>	NIE	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę zdaniem analityków jest niewystarczające.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Analizy zawierają liczne informacje pochodzące z nieudostępnionych źródeł: [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]. Wyniki badań ankietowych tj. pytania do ekspertów wraz z odpowiedziami powinny zostać przedłożone wraz z piśmiennictwem do analiz.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna:

- Wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą z AKL: przeprowadzono porównanie z tzw. komparatorem „uśrednionym”, zamiast bezpośrednio z wybranymi wcześniej komparatorami – MOR IR i OXY ER.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Biondi 2013	Biondi D, Xiang J, Benson C, Etropolski M, Moskovitz B, Rauschko b C. Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. <i>Pain Physician</i> 2013; 16: E237-E246.
Daniels 2009a	Daniels S, Casson E, Stegmann JU, Oh C, Okamoto A, Rauschko b 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. <i>Curr Med Res Opin</i> 2009 Jun;25(6):1551-61
Gammaitoni 2003	Gammaitoni 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. <i>J Clin Pharmacol</i> .2003 Mar;43(3):296-304
Kleinert 2008	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. <i>Anesth Analg</i> 2008;107(6):2048-55.
Richards 2013	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. <i>Pain Medicine</i> 2013; 14:1230-1238.
Stegmann 2008	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. <i>Curr Med Res Opin</i> 2008;24(11):3185-96.
Vorsanger 2013a	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. <i>Pain Manage</i> 2013;3(2):109-18.
Vorsanger 2013b	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. <i>J Opioid Manage</i> 2013;9(4):281-90.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ANZCA 2015	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 (data dostępu: 22.11.2018 r.)
APS 2016	APS 2016; Chou R. et. al. Guidelines on the Management of Postoperative Pain. <i>The Journal of Pain</i> , 2016; 17 (2);131-157
AWMSG 2011	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/771
Ciałkowska-Rysz 2014	http://www.medycynapaliatywna.org/Zalecenia-i-wytyczne.125.html
ESMO 2012	https://academic.oup.com/annonc/article/23/suppl_7/vii139/144494
NCPE 2011	http://www.ncpe.ie/drugs/tapentadol-palexia/
NICE 2012	https://www.nice.org.uk/guidance/CG140
PTBB, PTMP, PTO, PTMR, PTAiIT 2017	Wordliczek, J., Kotlińska-Lemieszek, A., & Leppert, W. (2017). Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory-zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. <i>Ból</i> , 18, 11-53. https://ptbb.pl/zasoby/pobierz-pliki/send/31-farmakoterapia-bolu-u-chorych-na-nowotwory-zalecenia/183-farmakoterapia-bolu-u-chorych-na-nowotwory-zalecenia
SEOM 2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785609/
SMS 2012	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tapentadol-film-coated-tablets-palexia-nonsubmission-77312/
Pozostałe publikacje	
AWA Palexia Retard	Analiza weryfikacyjna Agencji dot. produktu leczniczego Palexia Retard we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane wskazania oraz nowotwory złośliwe (Nr: AOTM-OT-4350-36/2014) http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2014/220/AWA/220_AWA_OT_4350_36_Palexia_retard_bol_przewlekl_y_2014.11.08.pdf (data dostępu: 22.11.2018 r.)
Carmona-Bayonas 2017	Carmona-Bayonas A, Jim+enez FP, Virizueta EJ: Tapentadol for Cancer Pain Management: A Narrative Review. <i>Pain Pract</i> 2017

Cepeda 2013	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. <i>J Pain</i> . 2013 Oct;14(10):1227-41.
Cepeda 2014	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. <i>Clin J pain</i> 2014; 30:1051-1056.
ChPL Palexia	Charakterystyka produktu leczniczego Palexia (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 06.09.2013 r.)
Dobrogowski 2009	Dobrogowski J, Krajnik M, Jassem J, Wordliczek J, Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory, <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2009; 5, 2: 55–68
Dobrogowski 2011	Dobrogowski J, Zajączkowska R, Patofizjologia i klasyfikacja bólu. <i>Via Medica, Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2011, tom 7, 1, 20–30.
Dzierżanowski 2017	Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Accessibility of opioid analgesics and barriers to optimal chronic pain treatment in Poland in 2000–2015. <i>Support Care Cancer</i> (2017) 25:775–781
Etropolski 2011	Etropolski M, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. <i>Adv Ther</i> 2011;28(5):401-17.
Hilgier 2006	Hilgier M, Jarosz J. Leczenie bólu u chorych na nowotwór – standardy i wytyczne. <i>Terapia</i> 2006.; 11 (186); 35-41.
Jarosz 2007	Jarosz J, Hilgier M, Kaczmarek Z, de Wladen-Gałuszko K, Leczenie bólów nowotworowych.
Kocot 2014	Kocot-Kępska M., Dobrogowski J.; Rodzaje bólu, <i>Medycyna Praktyczna</i> , http://www.mp.pl/bol/wytyczne/show.html?id=94188 (data dostępu: 22.11.2018 r.)
Kołodziej 2015	Kołodziej D, Tapentadol – nowy analgetyk opioidowy. <i>Farmacja współczesna</i> , 2015; 8: 1-9
Korzeniowska 2010	Korzeniowska K, Szalek E. Ból. <i>Farmacja Współczesna</i> 2010; 3: 9-14.
Kress 2014	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. <i>Pain Physician</i> 2014; 17:329-343.
Kwong 2010	Kwong WJ, Ozer-Stillman I, Miller JD, Haber NA, Russell MW, Kavanagh S. Cost-effectiveness analysis of tapentadol immediate release for the treatment of acute pain. <i>Clin Ther.</i> 2010 Sep;32(10):1768-81
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> 2012, 2, 41-47.
Mercadante 2014	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. <i>Curr Med Res Opin</i> 2014, 30: 2063-2068.
Schmier 2002	Schmier JK, Palmer CS, Flood EM, Gourlay G. Utility assessments of opioid treatment for chronic pain. <i>Pain Med.</i> 2002 Sep;3(3):218-30.
Sunshine 1996	Sunshine A, Olson NZ, Colon A, et. al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. <i>J Clin Pharmacol.</i> 1996 Jul;36(7):595-603.
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2017
Wadełek 2015	Wadełek, J. Leczenie bólu nowotworowego w urologii Management of cancer pain in urology, <i>GERIATRIA</i> 2015; 9: 50-60
Wiffen 2015	Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF: Oral tapentadol for cancer pain. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015.
Wordliczek 2007	Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Wyd. PZWL. Warszawa 2007. 339-340;13-18; 172-174; 29-30
Wordliczek 2017	Wordliczek, J., Kotlińska-Lemieszek, A., & Leppert, W. (2017). Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory-zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. <i>Ból</i> , 18, 11-53.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, [REDACTED], Kraków, sierpień 2018 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, [REDACTED], Kraków, sierpień 2018 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, [REDACTED], Kraków, sierpień 2018 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, [REDACTED], Kraków, sierpień 2018 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Palexia (tapentadol IR) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, [REDACTED], Kraków, sierpień 2018 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Palexia (tapentadol IR) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie dn. 18.10.2018 r. (znak: OT.4330.16.2018.AR.11).