

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

Kraków, sierpień 2018

Instytut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka	8
2. Populacja (opis problemu zdrowotnego)	9
2.1. Wnioskowane wskazanie	9
2.2. Definicje	9
2.3. Etiologia i patogenezę	9
2.4. Rozpoznanie	12
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, czynniki ryzyka i powikłania	16
2.6. Wskaźniki epidemiologiczne i oszacowanie populacji docelowej	16
2.7. Choroba w aspekcie społeczno-ekonomicznym	25
2.8. Aktualne postępowanie medyczne	29
2.8.1. Rodzaje leków przeciwbólowych	31
2.9. Polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	34
3. Interwencja	38
3.2. Substancja czynna i mechanizm działania	38
3.3. Wskazanie do stosowania	39
3.4. Dawkowanie i sposób podania	39
3.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	39
3.6. Przeciwwskazania	40
3.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	41
3.8. Działania niepożądane	41
3.9. Informacje dla pacjenta/ opiekuna	41
3.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	42
3.11. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach	42
4. Komparatory	44
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp i uzasadnienie wyboru komparatorów	44
4.2. Podsumowanie wyboru komparatora	47
4.3. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych	47
5. Wyniki zdrowotne	53
6. Typ Badań	57
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – SCHEMAT PICOs	58
8. Załączniki	59

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

8.1. Kryteria wiarygodności i klasyfikacja mocy zaleceń PTBB [17].....	59
8.2. Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce.....	60
9. Piśmiennictwo	68
Spis tabel.....	73
Spis rysunków	74

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICOS • Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynacja prac • Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: sierpień 2018 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

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

INDEKS SKRÓTÓW

µg	Mikrogram
AAFP	American Academy of Family Physicians
AIF	Agenzia Italiana del Farmac
ANZCA	Australian and New Zealand College of Anaesthetists
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APC	The Pan Mersey Area Prescribing Committee
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APS	Zespół leczenia bólu ostrego (ang. Acute Pain Service)
APS	American Pain Society
ASATFAPM	American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (ang. budget impact analysis)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami
BPI	Inwentarz bólu (ang. Brief Pain Inventory)
BPI-SF	Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory – Short Form)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CGIC	Ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii lekarza (ang. Clinicians Global Impression of Change)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
cm	Centymetr
COX	Cykllooksigenaza
CSR	Clinical Study Report
CYP	Cytochrom P450
CVZ	College voor zorgverzekeringen
DMA	Danish Medicines Agency
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. European Medicines Agency)
ESRA	European Society of Regional Anaesthesia
FAS	The Functional Activity Scale
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
EQ-5D	kwestionariusz generyczny oceny jakości życia (ang. Euro – Quality of Life Questionnaire)
FPM	Faculty of Pain Medicine
h	Godzina (ang. hour)
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Health Canada
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IA	Instytut Arcana
IASP	Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu (ang. International Association for the Study of Pain)
IH	Intermountain Healthcare
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
IR	Natychmiastowe uwalnianie (ang. immediate release)
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre

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

kg	Kilogram
LBP	Ból dolnego odcinka kręgosłupa (ang. <i>low back pain</i>)
MCPQ	<i>McGill Comprehensive Pain Questionnaire</i>
mg	Miligram
Min.	Minuta
mm	Milimetr
MAO	inhibitor monoaminooksydazy
MOR	Agonista receptora opioidowego μ
MOR _{IR}	Morfina o natychmiastowym uwalnianiu
MPAC	Karta Oceny Bólu Memorial (ang. <i>Memorial Pain Assessment Card</i>)
MPD	<i>Medical Product Database</i>
MPI	<i>Multidimensional Pain Inventory</i>
MPQ	<i>McGill Pain Questionnaire</i>
MSPS	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics Ireland</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	Czynnik wzrostu nerwów
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIHR	<i>National Institute for Health and Research</i>
NLPZ	<i>Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne</i>
NMDA	Kwas <i>N</i> -metylo-D-asparaginowy
NRI	Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny
NNT	<i>number needed to treat</i>
NRS	Ocena natężenia bólu za pomocą skali numerycznej (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>)
ODD	<i>Open Drug Database</i>
OPG	<i>Oregon Pain Guidance</i>
OXY _{IR}	Oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu
PAULA	<i>pain meter</i>
PCA	Analgezja kontrolowana przez pacjenta (ang. <i>Patient Controlled Analgesia</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PGIC	Kwestionariusz ogólnej oceny korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PHHPS	<i>Prince Henry Hospital Pain Score</i>
PICO(S)	Populacja, Interwencja, Komparator, Punkty końcowe (Typ badania)
PID	<i>The mean pain intensity differences from baseline</i>
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPID	Wartość szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu (ang. <i>Peak Pain Intensity Difference</i>)
PPR	Wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu (ang. <i>Peak Pain Relief</i>)
PTAiIT	Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii
PTBB	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QOL	Wskaźnik jakości życia (ang. <i>Quality of Life Index</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (ang. <i>randomized clinical trials</i>)

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

Rozporządzenie MZ o „minimalnych wymaganiach”	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
ODD	<i>Open Drug Database</i>
SASA	<i>The South African Society of Anaesthesiologists</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPI	Zsumowane nasilenie bólu (ang. <i>summed pain intensity</i>)
SPID	Suma różnic w nasileniu bólu (ang. <i>sum of pain intensity difference</i>)
SPRID	Sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (ang. <i>summed pain relief intensity difference</i>)
TAP IR	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu
TEAEs	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i> (Australian Government)
TLV	<i>The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i>
TOTPAR	Całkowita redukcja bólu, czyli sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu (ang. <i>total pain relief</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMS	<i>Wilderness Medical Society</i>
UMC	<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VDS	Skala opisu słownego (ang. <i>Verbal Descriptor Scale</i>)
VRS	Skala werbalna (ang. <i>Verbal Rating Scale</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla produktu leczniczego Palexia® (substancja czynna: tapentadol w postaci chlorowodoru; tabletki o natychmiastowym uwalnianiu; TAP IR) w podaniu doustnym w terapii ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICOS, tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*), wyniki zdrowotne, będące przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study type*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

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

W analizie problemu decyzyjnego wykonano ponadto:

- przegląd najważniejszych i aktualnych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji dotyczących refundacji ocenianej interwencji ze środków publicznych;
- analizę produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów dorosłych z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który nie ustępuje po zastosowaniu nieopiodowych leków przeciwbólowych.

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

2. POPULACJA (OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO)

2.1. Wnioskowane wskazanie

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

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

2.2. Definicje

ICD-10: R52.0 (ostry ból)

Ból jest doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, które jest subiektywnie odbierane jako nieprzyjemne i wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek [5].

Ból spełnia w życiu każdej żywej jednostki rolę ostrzegawczo-obronną, jest sygnałem potencjalnego zagrożenia, wywołuje odruchową i behawioralną odpowiedź organizmu w celu ograniczenia do minimum skutków uszkodzenia. Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu (*International Association for the Study of Pain – IASP*) definiuje ból jako: nieprzyjemne doznanie czuciowe i emocjonalne związane z aktualnie występującym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek, lub też doznaniem opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia [6, 7, 8]. Definicja ta podkreśla funkcję ostrego bólu.

Ból ostry jest to ból o wysokiej skali natężenia, wywołany przez zagrożenie uszkodzeniem, uszkodzenie lub chorobę: skóry, tkanki podskórnej, głęboko położonych struktur somatycznych, skurcz mięśni szkieletowych i gładkich oraz choroby lub zaburzenia funkcji narządów trzewnych. Zwykle przyjmuje się, że ból ten trwa do kilku/kilkunastu dni lub umownie do 3 miesięcy [6]. Ból ostry związany jest przede wszystkim z zabiegami chirurgicznymi i urazami, ale występuje również u pacjentów z oparzeniami, chorobami nowotworowymi i innymi schorzeniami [9, 10, 11]. Jeśli ból utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące i powoduje utrzymujące się uporczywe lub nawracające dolegliwości o różnej etiologii, powodujące cierpienie i obniżające jakość życia, wtedy klasyfikowany jest jako ból przewlekły [10, 11].

2.3. Etiologia i patogeneza

Cechą charakterystyczną dla bólu są dwie składowe: sensoryczna (zmysłowa), związana z percepcją bólu, która umożliwia jego lokalizację, oraz emocjonalna, wynikająca z reakcji psychicznej chorego na bodziec bólowy [7]. Odczuwanie i uświadamianie doznań bólowych związane jest z nocycepcją (zmysłem bólu), która obejmuje procesy: transdukcji, transmisji oraz modulacji, a w rezultacie percepcji zachodzącej na poziomie mózgowia. W proces nocycepcji zaangażowane są elementy anatomiczne, komórki układu nerwowego z obecnymi w ich błonie kanałami jonowymi i receptorami, a także czynniki natury chemicznej (neuroprzekaźniki i inne mediatory uwalniane np. z uszkodzonych tkanek). Prawidłowe, fizjologiczne funkcjonowanie tych elementów jest uwarunkowane genetycznie, stąd też wynika obserwowana u ludzi osobniczo zmienna wrażliwość i wytrzymałość na bodźce bólowe [10, 11, 12].

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

Ból ostry inicjuje odpowiedź, która pomaga ustrojowi utrzymać homeostazę w trakcie rozwoju procesu patologicznego. Jest ona określana mianem reakcji atawistycznej, a jej celem jest przygotowanie organizmu do działań typu „walka/ucieczka”. U chorych z ostrym bólem obserwuje się pobudzenie układu współczulnego i wewnątrzwydzielniczego (towarzyszy temu pobudzenie psychiczne i niepokój) [12]. **Ostry ból jest na ogół pochodzenia nocyceptywnego [50].**

Podział bólu w zależności od mechanizmu powstawania:

I. **Ból receptorowy (nocyceptywny)** – tzw. “ból kliniczny” lub “normalny” powstający w wyniku mechanicznego, termicznego, chemicznego drażnienia receptorów czuciowych przez mediatory zapalenia gromadzące się wokół guza nowotworowego lub innych uszkodzeń tkanek [5, 6, 9, 14, 50].

Wśród charakterystycznych obrazów klinicznych wyróżnia się:

- **ból somatyczny** – zlokalizowany i stały, samoistny lub uciskowy oraz łatwy do opisanego; dzielony na ból kostny oraz ból z uszkodzenia tkanek miękkich (skóra, tkanka podskórna, mięśnie) [6]; **Przykładowo ból ostry o nasileniu umiarkowanym do dużego powstaje w wyniku: chirurgicznego usunięcia zębów mądrości, bunionektomii, poważnej operacji ortopedycznej, poważnego urazu układu kostnego, bólów towarzyszących zmianom opatrunków stosowanych na oparzenia [50];**
- **ból trzewny** – rozlany i głęboki (opisuje się ucisk lub przeszywanie), trudny do zlokalizowania, nierzadko nakładający się na ból o charakterze kolki z częstym współwystępowaniem nudności i potów. Pochodzi z narządów wewnętrznych i często jest wynikiem zaburzeń czynnościowych, a nie wynika jedynie z morfologicznych zmian narządowych [5,6]. Ból może być spowodowany stanem zapalnym, rozciąganiem i napięciem w obrębie narządów wewnętrznych [104]. **Między innymi do bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego zalicza się ból towarzyszący ostremu zapaleniu trzustki, kolce nerkowej, kolce wątrobowej (żółciowej) [50];**
- **ból mieszany** - ból trzewny i somatyczny – **w bólu ostrym o nasileniu umiarkowanym do dużego przykładem może być ból powstały w następstwie chirurgii jamy brzusznej lub klatki piersiowej [50];**

II. **Ból niereceptorowy (neuropatyczny)** - jest przewlekłym bólem spowodowanym uszkodzeniem ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w wyniku urazu, zakażenia, niedokrwienia, niedotlenienia, zaburzeń metabolicznych lub nacieku nowotworowego [6, 9, 14]. Bóle niereceptorowe powstają w wyniku ucisku lub zniszczenia struktur układu nerwowego (nerwy, korzenie, rdzeń kręgowy) przez guz, uszkodzone struktury kostne, zwłóknienia okolicznych tkanek, leki lub wirusy [5].

Ból psychogeny (ból o nieustalonej przyczynie, związany z procesem myślenia, stanem emocjonalnym, osobowością, bez uszkodzenia tkanek chociaż opisywany jest w takich kategoriach) – rodzaj bólu niereceptorowego, zawsze powinien być diagnozowany przez lekarza psychiatrę; można postawić diagnozę bólu psychogenego tylko po wykluczeniu innych jego przyczyn [6].

III. **Bóle mieszane** – na które składają się obie komponenty, tj. ból o charakterze nocyceptywnym i neuropatycznym. Spotykane w chorobie nowotworowej oraz AIDS [14,105].

Do najczęściej spotykanych przyczyn bólu ostrego należą:

- wszelkie urazy, oparzenie
- ból wieńcowy

- ból w ostrym zapaleniu trzustki
- ból spowodowany pęknięciem wrzodu żołądka lub dwunastnicy
- kolka żółciowa
- ból w zapaleniu wyrostka robaczkowego
- kolka nerkowa
- ból związany z krwawieniem podpajęczynówkowym
- ból w ostrym niedokrwieniu kończyny
- dyskopatia, rwa kulszowa
- neuralgia (w tym najczęściej neuralgia trójdzielna) [16].

Wybór sposobu walki z bólem jest zależny od rodzaju bólu. Skuteczność leków jest bardzo różna w poszczególnych rodzajach bólu. Wymaga to znajomości mechanizmu prowadzącego do wystąpienia dolegliwości bólowych u indywidualnego chorego, niezbędnej do postawienia dobrego rozpoznania i właściwego wyboru taktyki walki z bólem. Najczęściej zaniedbywanymi bólami ostrymi są bóle pooperacyjne i bóle porodowe [15]. Jedną z przyczyn niewłaściwej kontroli bólu są mity, dotyczące leczenia środkami opioidowymi (uzależnienie, skrajnie nasilone objawy uboczne, zbyt wczesne wyczerpanie skuteczności leków), dlatego lekarz musi umiejętnie korygować te opinie i negatywne nastawienie chorych do opioidów. Lekarz musi także poznać etiopatogenezę bólu u swojego chorego, gdyż jest to kluczowa informacja dla doboru leków przeciwbólowych [13]. Również czynniki genetyczne powinny być uwzględniane w kontekście farmakokinetyki i farmakodynamiki, gdyż mają przełożenie na odmienną reakcję pacjentów na stosowane leki. Przykładem mogą być polimorfizmy genetyczne wpływające na stężenie w osoczu aktywnych metabolitów np. kodeiny i tramadolu [57]. Zwiększone ryzyko niedostatecznego uśmierzenia bólu dotyczy dzieci, ludzi starszych oraz pacjentów z trudnościami w komunikowaniu się, jak i pacjentów z grupy „podwyższonego ryzyka”, zatem te grupy pacjentów wymagają większej uwagi [19]. Do grupy podwyższonego ryzyka należą chorzy z nadwrażliwością na leki przeciwbólne w wywiadzie, osoby starsze (powyżej 65 roku życia), pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego oraz z upośledzeniami funkcji metabolicznej wątroby oraz wydalniczej nerek [18].

Ból po zabiegach chirurgicznych to najczęściej ból nocyceptywny – somatyczny lub trzewny. Powstaje w wyniku śródoperacyjnego przerwania ciągłości tkanek/narządów, a jego natężenie i zasięg są z reguły proporcjonalne do rozległości zabiegu operacyjnego. Ból ten pojawia się, gdy przestaje działać śródoperacyjna analgezja. Jego źródłem są uszkodzone tkanki powierzchowne (skóra, tkanka podskórna, błony śluzowe), jak również struktury położone głębiej (mięśnie, powięź, więzadła, okostna) oraz uwolnione silne mediatory zapalenia, aktywujące hormonalną odpowiedź na stres. W wyniku tego dochodzi do zaburzeń fizjologicznych takich jak problemy z oddychaniem, wzrost ciśnienia tętniczego, osłabienie odporności, nudności, procesy zakrzepowo-zatorowe, retencja sodu i wody, przyspieszenie przemian metabolicznych czy też depresja i bezsenność [17, 18]. W przypadku rozległego zabiegu chirurgicznego, oprócz bólu somatycznego powierzchownego i głębokiego, pojawia się komponent trzewny, wywołany zarówno przez skurcz mięśni gładkich, spowodowany zgniataniem, rozciąganiem struktur trzewnych, jak i zmianami zapalnymi, bądź pociąganiem czy też zgniataniem krezki. Może również występować ból neuropatyczny, jeśli uszkodzone zostaną podczas operacji struktury układu nerwowego. Ból ten jest zjawiskiem samoograniczającym się, o największym natężeniu w pierwszej i drugiej dobie pooperacyjnej. Na stopień odczuwania bólu wpływa lokalizacja zabiegu, czas trwania, jego rozległość, stopień traumatyzacji tkanek, kierunek cięcia skórniego, jak i stosowanie w okresie okołoperacyjnym techniki analgezji [17]. Badania wykazały, iż ostry ból pooperacyjny posiada odrębną patofizjologię, której składowe stanowią sensytyzacja obwodowa oraz ośrodkowa skutkująca obniżeniem progu bólowego oraz czynniki humoralne, które

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

wywołują ból podczas odpoczynku oraz ruchu. Do sensytyzacji receptorów bólu przyczyniają się cząsteczki uwalniane lokalnie i systemowo takie jak cytokiny, neurotrofiny (przykładowo czynnik wzrostu nerwów (NGF)), prostaglandyny i interleukiny podczas i po operacji. Sensytyzację obwodową może wywołać zwiększone stężenie mleczanu, zmniejszenie pH oraz natlenowania tkanek (*oxygen tension*) w miejscu zabiegu chirurgicznego. Natomiast sensytyzacja centralna zależy od lokalizacji przeprowadzanej operacji oraz wielkości urazu [55]. Rozpoznanie patomechanizmu ma na celu odróżnienie bólów receptorowych od neuropatycznych i ich specjalnych odmian, różniących się symptomatologią i wrażliwością na leczenie [20]. Najbardziej dokuczliwy jest ból u pacjentów po torakotomiach i zabiegach w zakresie nadbrzusza. Reakcja na odczuwany ból zależy też od poprzednich doświadczeń bólowych, ogólnego stanu zdrowia pacjenta oraz uwarunkowań osobowościowych i środowiskowych. Ból pooperacyjny jest przyczyną niepotrzebnego fizycznego i emocjonalnego cierpienia pacjenta, a ponadto może prowadzić do zaburzeń czynnościowych, co w konsekwencji negatywnie wpływa na proces powrotu do zdrowia. [8, 17, 18, 19].

Ból ostry może również stanowić nawracający problem, epizody bólu przeplatane okresami bezbolesnymi spotykane są w bolesnych miesiączkach, migrenie lub anemii sierpowatej [65].

Szacuje się, że 50-90 % pacjentów z chorobą nowotworową doświadcza bólu, w wyniku przebytych operacji, radioterapii lub chemioterapii czy też z powodu infiltracji guza w głąb otaczających tkanek. **W związku z tym ból nowotworowy można podzielić na ostry oraz przewlekły.** W trakcie doboru leczenia przeciwbólowego powinien zostać uwzględniony typ oraz przyczyna bólu. Aczkolwiek klasyfikacja bólu nowotworowego jest trudna ze względu na jego niejednorodność oraz złożoność. **Ostry ból nowotworowy postrzegany powinien być jako trwający nie dłużej niż 3 miesiące, łatwy do zaobserwowania, którego moment pojawienia się jest dobrze określony i na ogół związany z subiektywnymi oraz obiektywnymi odczuciami i nadaktywnością autonomicznego układu nerwowego** [106].

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany:

- bezpośrednio przez nowotwór – guz nowotworowy stanowi bezpośrednią przyczynę bólu, np. poprzez ucisk na tkanki lub naciekanie na nerwy albo w wyniku wystąpienia jego powikłań, np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego;
- przez wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego, bólu spowodowanego zaparciami i odleżynami);
- przez leczenie onkologiczne – np. po mastektomii, torakotomii, polineuropatia po chemioterapii, zwłóknienia oraz pleksopatie po radioterapii;
- choroby współistniejące – występują u chorych na nowotwór, lecz nie są bezpośrednio związane z chorobą zasadniczą (ból głowy, ból krzyża) [9, 20, 21].

2.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie rodzaju bólu stanowi niezbędny warunek podjęcia leczenia. Na rozpoznanie bólów składają się badania fizykalne i diagnostyczne, mające na celu ustalenie przyczyny i wybór rodzaju leczenia, w tym:

- wywiad – historia pacjenta (początek, czas trwania, czynniki nasilające, czynniki łagodzące, stosowane leczenie, uzyskiwane efekty, działania niepożądane leków, stosowane substancje psychoaktywne, historia uzależnień);
- ocena natężenia bólu (w odpowiednich skalach);
- lokalizacja bólu;
- określenie przyczyny bólu (ból po zabiegu chirurgicznym, ból przebiegający w chorobie nowotworowej);
- określenie patomechanizmu bólu (receptorowy lub niereceptorowy – neuropatyczny);

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

- ocena wpływu bólu na możliwości funkcjonowania chorego;
- okresowa ocena bólu w trakcie terapii, niezależnie od jej skuteczności (określenie stopnia ustępowania bólu, natężenia, rozpoznanie bólów przebijających, weryfikacja wstępnego rozpoznania w zakresie etiologii i patomechanizmu identyfikacja działań niepożądanych stosowanych leków) [5].

Większość chorych odczuwa jednocześnie kilka niezależnych źródeł i rodzajów bólu. Każdy z bólów powinien być rozpoznany oddzielnie i leczony odpowiednio do rozpoznania [5, 58].

Pomiar bólu jest jednym z najważniejszych elementów skutecznego uśmierzenia bólu pooperacyjnego oraz innego niż pooperacyjny. Poniżej przedstawiono główne zasady prawidłowej oceny bólu:

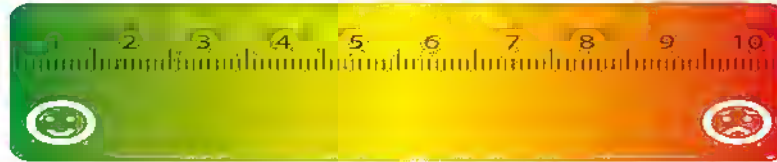
- Natężenie bólu powinno być oceniane zarówno w spoczynku jak i przy ruchach, co pozwoli ocenić stan funkcjonalny pacjenta;
- Jeżeli ból ma duże natężenie to w oddziale pooperacyjnym, gdzie pacjent pozostaje pod obserwacją, natężenie bólu należy oceniać często, początkowo nawet co 15 minut aby szybko uzyskać odpowiedź czy zastosowane leczenie było skuteczne. Jeżeli natężenie bólu zmniejsza się, jego natężenie powinno oceniać się, co 1-2 godziny;
- W oddziale chirurgicznym ból również należy oceniać, uśmierzać i ponownie oceniać, co cztery do ośmiu godzin, aby mieć kontrolę również nad skutecznością zastosowanego leczenia;
- Leczenie bólu powinno być zawsze wdrożone lub zmodyfikowane, jeżeli w jedenastopunktowej skali numerycznej ból w spoczynku wynosi 3 lub więcej a przy ruchach 4 lub więcej punktów;
- Zarówno natężenie bólu jak i reakcja na zastosowane leczenie z uwzględnieniem objawów niepożądanych, powinno być udokumentowane w sposób czytelny na prostych i przejrzystych formularzach, takich jak te stosowane do oceny podstawowych objawów życiowych, a więc karta gorączkowa lub karta obserwacyjna w oddziale intensywnej terapii;
- Szczególnej uwagi wymagają pacjenci z zaburzeniami poznawczymi lub trudnościami w komunikowaniu się;
- Nieoczekiwany wzrost natężenia bólu, szczególnie jeśli towarzyszą mu inne objawy, takie jak nadciśnienie tętnicze, tachykardia lub gorączka, wzmożone napięcie powłok brzucha, lokalne wystąpienie lub nasilenie zmian obrzękowych, powinien być oceniony w celu rozpoznania przyczyny takiego stanu i wdrożenia właściwego postępowania. Dotyczyć to może między innymi: infekcji, rozejścia się rany operacyjnej czy zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych [19].

Do ustalania stopnia natężenia bólu oraz zastosowanych metod terapeutycznych służą metody, w których decydujące znaczenie ma wypowiedź chorego przedstawiana za pomocą oznaczeń na odpowiedniej skali. Najczęściej stosowane są skale: numeryczne, wzrokowo-analogowe, słowne i obrazkowe (dla dzieci) [19].

I. Skale jednowymiarowe - głównym celem skali jednowymiarowej jest ustalenie stopnia nasilenia bólu w różnych punktach czasowych oraz skuteczności stosowanego leczenia przeciwbólowego. Skala ta ocenia zatem tylko sensoryczny aspekt bólu. Najczęściej stosuje się skalę numeryczną, skalę wzrokowo-analogową oraz skalę słowną [24]:

- **Skala numeryczna** (ang. *Numerical Rating Scale; NRS*): łatwa do zastosowania, wykazano także jej dużą czułość i wiarygodność w porównaniu z innymi skalami pomiaru bólu. Skala zawiera 11 stopni nasilenia bólu – od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból. Skala ta cechuje się znaczną powtarzalnością wyników i jest przydatna w zastosowaniach naukowych. Ze względu na jej zrozumiałość dla pacjentów i łatwość stosowania jest obecnie polecana w praktyce klinicznej zarówno do oceny bólu ostrego, jak i przewlekłego [24].
- **Skala wzrokowo-analogowa** (ang. *Visual Analogue Scale; VAS*). Metoda VAS jest graficzną skalą opisową. Chory określa stopień natężenia bólu na linijce o długości 100 mm (0 – ból nieobecny, 100

– ból najsilniejszy do wyobrażenia). W historii choroby lekarz odnotowuje długość wskazanego przez chorego odcinka i opisuje ból (np. VAS 30 – pokazany punkt znajduje się 30 mm od początku odcinka). Wartości w zakresie VAS 0–30 wskazują na prawidłowo prowadzone leczenie, natomiast VAS powyżej 70 oznacza ból bardzo silny i niemożliwy do wytrzymania oraz konieczność natychmiastowej interwencji. Zaletą skali VAS jest możliwość umiejscowienia opisu bólu w każdym jej punkcie [5].



Analogowa, wizualna skala oceny bólu jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia bólu. Cyklicznie powtarzane pomiary intensywności bólu za pomocą skali VAS umożliwiają ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego [24]. Skala VAS pozwala mierzyć ból o małym natężeniu lub kiedy chorzy nie odczuwają bólu, co jest istotne zwłaszcza podczas porównywania efektów analgetycznych różnych leków, bądź tego samego leku w różnych dawkach. Wady: nie zawsze rozumiana przez chorych (zwłaszcza przez starszych pacjentów), nie może być stosowana u chorych z nasiloną sennością i zaburzeniami świadomości, konieczność zachowania prawidłowych funkcji motorycznych i narządu wzroku. Stosując skalę VAS niezbędne jest postępowanie dwustopniowe, tzn. ocena bólu dokonywana przez chorego, a następnie pomiar wyniku dokonywany przez badacza [23].

- **Skala słowna** (ang. *Verbal Rating Scale*; VRS): jest metodą umożliwiającą opisową ocenę bólu. Choremu przedstawia się szereg kolejno ustawionych cyfr z przypisanymi do nich określeniami nasilenia bólu [24]. Najczęściej składa się ona z czterech lub pięciu stopni (skala Likkerta): 0 – brak bólu, 1 – ból słaby, 2 – ból umiarkowany, 3 – ból silny i niekiedy 4 – ból bardzo silny (niemożliwy do zniesienia). Skala ta jest często stosowana i zalecana przez wielu autorów, jednak jej wadą są trudności w interpretowaniu określeń bólu oraz rzadkie wybieranie skrajnych wartości [5].



Wartościom skali słownej można przyporządkować odpowiednie wartości skali VAS i skali NRS. W oparciu o wyniki badań klinicznych zakłada się, że u 85% chorych ból o słabym natężeniu dotyczy VAS w zakresie 0 - 29 mm, ból umiarkowany odpowiada wartościom VAS 30 - 54 mm, ból silny i bardzo silny jest odpowiednikiem w skali VAS wartości powyżej 54 mm. Za istotny efekt przeciwbólowy danego leku przyjmuje się zmniejszenie natężenia bólu co najmniej o 2 punkty w skali numerycznej lub zmniejszenie natężenia bólu co najmniej o 30%, w porównaniu do wartości początkowej [23].

- **Skala PHHPS** (ang. *Prince Henry Hospital Pain Score*): ma zastosowanie dla operacji torakochirurgicznych, kardiochirurgicznych i operacji w nadbrzuchu. Składa się z pięciu stopni: 0 – brak bólu w czasie kaszlu, 1 – ból w czasie kaszlu, ale nie w czasie głębokiego oddychania, 2 – ból jedynie w czasie głębokiego oddychania, 3 – lekki ból w spoczynku, 4 – ciężki ból w spoczynku [17].
- II. **Skale wielowymiarowe**: skale wielowymiarowe są przedstawione w postaci kwestionariuszy, służących równocześnie do oceny stopnia nasilenia bólu oraz wpływu bólu przewlekłego na różne aspekty funkcjonowania chorego, aktywność fizyczną, samopoczucie i jakość życia zależną od stanu zdrowia. Ich

wielowymiarowość pozwala na dobór adekwatnej metody terapeutycznej, zapewnia jednocześnie lepszą ocenę skuteczności leczenia w porównaniu ze skalami jednowymiarowymi [24]:

- **Karta Oceny Bólu Memorial** (ang. *Memorial Pain Assessment Card – MPAC*): MPAC stanowi zagiętą kartę o wymiarach 14×21 cm (format A5), która obejmuje cztery strony. Znajdują się na nich trzy skale VAS, służące do oceny natężenia bólu (strona 1), ulgi w bólu (strona 3), nastroju chorego (strona 4). Na stronie 2 znajduje się kategoriowa skala *Tursky'ego*, w skład której wchodzi osiem przymiotników określających natężenie bólu, od braku bólu do bólu rozdzierającego, spośród których chory zakresła jeden wybrany przymiotnik. Przeprowadzone badania potwierdziły trafność, rzetelność i czułość MPAC. Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich [23, 25].
- **Krótki Inwentarz Bólu** (ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*): Krótki Inwentarz Bólu, obejmuje dwie części. I. - 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Pytanie 1. - występowanie bólu w dniu wypełniania kwestionariusza (odpowiedź tak lub nie), 2.- zaznaczenie na rysunku sylwetki obszaru występowania i miejsca najsilniejszego bólu. Pytania 3-6 - zaznaczenie natężenia bólu na skalach numerycznych od 0 do 10 (0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy, jaki chory może sobie wyobrazić). Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz nasilenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. Pytanie 7. - dotyczy sposobów leczenia bólu i leków przeciwbólowych. Pytanie 8. - procentowa ulga w bólu, pod wpływem stosowanego leczenia w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena ulgi w bólu jest dokonywana w procentach, przy czym lewy koniec skali (0%) opisano jako brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%), jako całkowitą ulgę w bólu. W II. części kwestionariusza znajdują się punkty (A-G) pytania nr 9, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność (A), nastrój (B), zdolność chodzenia (C), prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem jak i wykonywania prac domowych) (D), relacje z innymi ludźmi (E), sen (F) i zadowolenie z życia (G). Są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 określone jest jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ. Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich [23].
- **Kwestionariusz MPQ** (ang. *McGill Pain Questionnaire*) opracowano w celu oceny ilościowej i jakościowej doznań bólowych. Jest kwestionariuszem wielowymiarowym i pozwala na określenie emocjonalnego aspektu doznań pacjenta, umożliwiając całościową ocenę stanu pacjenta z uwzględnieniem elementów funkcjonowania psychicznego. Jest to jeden z najczęściej stosowanych kwestionariuszy w specjalistycznych poradniach leczenia bólu. Pozwala również nadzorować przebieg leczenia pacjenta, włącznie ze zmianami emocjonalnymi [8, 24].

Dla rzetelnego pomiaru natężenia bólu, należy wykorzystać więcej niż jedno narzędzie, z uwagi na wpływ na wynik pomiaru stanu emocjonalnego chorego oraz wielu czynników zewnętrznych. W podobny sposób przy użyciu wszystkich wymienionych skal, oprócz zastosowania diagnostycznego, można oceniać wyniki stosowanego leczenia. Zamiast wartości opisujących nasilenie bólu, umieszczamy określenia oceniające stopień zmiany jego nasilenia (np. brak ulgi, ulga niewielka, znaczna, całkowita ulga w bólu). Po rozpoczęciu leczenia, ocenę natężenia bólu, należy przeprowadzać regularnie. W zależności od efektów terapii wskazane jest umożliwienie stałego kontaktu chorego z lekarzem [26].

Z uwagi na różnice w skuteczności środków przeciwbólowych w zależności od rodzaju interwencji chirurgicznej, Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB) już w swoich zaleceniach z 2008 i 2014 roku zaproponowało, by wybór metody postępowania przeciwbólowego w okresie pooperacyjnym zależał przede wszystkim od rodzaju i zakresu zabiegu operacyjnego, który powinien zostać przyporządkowany do jednej z czterech kategorii:

- Zabiegi operacyjne połączone z niewielkim urazem tkanek – kategoria I;
- Zabiegi operacyjne połączone z miernym urazem tkanek – kategoria II;

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

- Zabiegi operacyjne połączone ze znacznym urazem tkanek – kategoria III;
- Zabiegi operacyjne połączone z rozległym urazem tkanek – kategoria IV [19, 59].

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, czynniki ryzyka i powikłania

Do typowych cech klinicznych bólów receptorowych należą [5]:

- ból somatyczny — zlokalizowany i stały, samoistny lub uciskowy oraz łatwy do opisanego;
- ból kostny — uciskowa lub samoistna bolesność kośćca, nasilająca się podczas ruchów (charakterystyczne bóle nocne);
- ból trzewny — rozlany i głęboki (opisuje się ucisk lub przesywanie), nierzadko nakładający się na ból o charakterze kolki z częstym współwystępowaniem nudności i potów.

Bóle receptorowe zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie analgetykami nieopioidowymi i opioidami [5].

Natomiast do typowych cech klinicznych bólów niereceptorowych należą [5]:

- ból początkowo zlokalizowany w obszarze zaburzonego czucia skórniego (przeculicy/ niedoculicy), bardzo dokuczliwy, stały, tępy, z nakładającymi się napadami klucia, szarpania, palenia, „rażenia prądem”; typowym objawem jest allodynia (ból pod wpływem bodźca, który normalnie nie wywołuje bólu — np. dotyk, dmuchnięcie);
- ból neuropatyczny zależny od układu współczulnego (towarzyszące zaburzenia ocieplenia skóry oraz pocenie, a w zaawansowanych stadiach zmiany troficzne skóry wskazują na wzmożoną aktywność układu współczulnego w odpowiedzi na uszkodzenie).

Bóle neuropatyczne mogą wykazywać „oporność” na leczenie analgetykami i w leczeniu konieczne jest stosowanie leków i/lub metod uzupełniających (adjuwantowych) [5].

Subiektywna ocena tolerancji bólu, stosowanie leków przeciwbólowych przed zabiegiem, wiek, status palacza może stanowić prognozujące czynniki dla ostrego bólu pooperacyjnego w pierwszym tygodniu po operacji. Przedoperacyjne stosowanie leków, otyłość, genetyczne predyspozycje, palenie, płeć żeńska oraz młody wiek predysponuje do wyższego poziomu odczuwanego bólu. Czas trwania i rodzaj operacji, stopień ingerencji w tkankę, kierunek cięcia skórniego również ma wpływ na nasilenie dolegliwości bólowych [17, 62, 66]. U kobiet rodzących przez cesarskie cięcie stwierdzono, iż stres psychiczny obejmujący niepokój jak również lęk przed operacją zwiększa ryzyko wystąpienia bólu pooperacyjnego. Odnotowano korelacje pomiędzy wysokim poziomem lęku, a wzrostem wrażliwości na ból oraz występowaniem ostrego bólu pooperacyjnego [63].

Słabo opanowany ostry ból może prowadzić do pojawienia się komplikacji i przedłużonej rehabilitacji, co przekłada się na opóźniony powrót do zdrowia. Brak kontroli nad ostrym bólem może skutkować rozwojem przewlekłego bólu wpływającego na jakość życia pacjenta [60, 61]. Ostry ból receptorowy spowodowany przykładowo naruszeniem ciągłości tkanek przyczynia się do zaburzeń snu. Badani pacjenci, którzy przeszli operacje całkowitej wymiany stawu kolanowego i budzili się z powodu bólu posiadali gorsze wyniki pooperacyjne oraz ogólny stan zdrowia od pacjentów, którzy przespali całą noc. Brak snu miał również negatywny wpływ na odczucie bólu, które było dotkliwsze. Stwierdzono również większą niepełnosprawność po 3 miesiącach od operacji u chorych, którzy cierpieli na brak snu w pierwszym miesiącu od operacji [64].

2.6. Wskaźniki epidemiologiczne i oszacowanie populacji docelowej

Rozpowszechnienie i zapadalność

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

W odniesieniu do populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przyjęto, iż są to chorzy odczuwający ostry ból nowotworowy lub inny niż nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, leczeni w warunkach ambulatoryjnych. Przyjęcie tego trybu leczenia wynika z faktu, że zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produkt leczniczy Palexia® będzie dostępny dla pacjentów w aptece.

Ostry ból nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Zgodnie z opublikowanymi danymi epidemiologicznymi przyjęto, że w Polsce żyje 1% chorych na nowotwór, a spośród nich 50% wymaga leczenia przeciwbólowego [118]. Posługując się powyższymi informacjami oraz danymi Głównego Urzędu Statystycznego na temat liczby osób dorosłych w Polsce w latach 2018–2021 [119] dokonano kalkulacji liczebności populacji osób dorosłych chorych na nowotwór, doświadczających bólu. Z uwagi na brak danych literaturowych na temat stopnia nasilenia bólu doświadczanego przez chorych z powyższej populacji a także rodzaju doświadczanego bólu (ostry/przewlekły) w dalszych oszacowaniach uwzględniono odsetki wskazane w badaniu ankietowym praktyki klinicznej ambulatoryjnego leczenia ostrego bólu w Polsce za pomocą silnych opioidów [121]. Zgodnie z pozyskanymi informacjami, [REDACTED] dorosłych chorych na nowotwór doświadczających bólu stanowią pacjenci z bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, natomiast ból ostry dotyka [REDACTED] z nich. Około [REDACTED] chorych z rozważanej populacji to pacjenci terminalni, bez zdolności do połykania bądź z upośledzoną funkcją wchłaniania z przewodu pokarmowego [121]. Z uwagi na postać farmaceutyczną rozważanej interwencji (wnioskowany produkt leczniczy Palexia® występuje w postaci tabletek powlekanych podawanych doustnie) wskazany wyżej odsetek chorych został wyłączony z omawianej populacji pacjentów.

W poniższej tabeli zaprezentowano ścieżkę prowadzącą do oszacowania populacji pacjentów z ostrym bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, która wynosi 39,1–39,3 tys. osób.

Tabela 1. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w Polsce

	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
Liczba osób dorosłych w Polsce (w oparciu o dane GUS [119])	31 490 346	31 454 275	31 404 918	31 351 446
Odsetek chorych na nowotwór w Polsce [118]	1,0%			
Liczba osób dorosłych chorych na nowotwór w Polsce	314 903	314 543	314 049	313 514
Odsetek chorych na nowotwór doświadczających bólu [118]	50,0%			
Liczba osób dorosłych chorych na nowotwór w Polsce doświadczających bólu	157 452	157 271	157 025	156 757
Odsetek chorych na nowotwór doświadczających bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego [121]	[REDACTED]			
Liczba osób dorosłych chorych na nowotwór w Polsce doświadczających bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek chorych na nowotwór doświadczających bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego [121]	[REDACTED]			
Liczba osób dorosłych chorych na nowotwór w Polsce doświadczających bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek chorych na nowotwór doświadczających bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego	[REDACTED]			

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

	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
z zachowaną zdolnością do połykania i prawidłową funkcją wchłaniania z przewodu pokarmowego [121]				
Liczba osób dorosłych chorych na nowotwór w Polsce doświadczających bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego, u których możliwe jest zastosowanie doustnych analgetyków	39 294	39 249	39 187	39 121

Ostry ból inny niż nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

W odniesieniu do populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem innym niż nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przyjęto, iż są to chorzy odczuwający ból po przebyciu zabiegu chirurgicznym (ostry ból pooperacyjny leczony w warunkach ambulatoryjnych po opuszczeniu szpitala) oraz chorzy z ostrym bólem innym niż pooperacyjny, leczeni w warunkach ambulatoryjnych. Przyjęcie tego trybu leczenia wynika z faktu, że zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produkt leczniczy Palexia® będzie dostępny dla pacjentów w aptece.

Ostry ból pooperacyjny inny niż nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

W celu wyznaczenia liczby dorosłych osób (wyłączając pacjentów onkologicznych) poddawanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu w Polsce posłużono się najbardziej aktualnymi na dzień zakończenia analizy rocznymi danymi pochodzącymi ze sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [113]. Analizując zbiorcze dane w zakresie leczenia szpitalnego przyjęto następujące kryteria wyboru danych:

- Z kolumny *Świadczenia wykonane* uwzględniono następujące kategorie: cykl leczenia, leczenie jednego dnia, osoba leczona, pobyt oraz pobyt w oddziale szpitalnym;
- Z kolumn *Zakres świadczeń* oraz *Nazwa komórki organizacyjnej realizującej zakres świadczeń* uwzględniono wszystkie określenia dotyczące chirurgii;
- W celu wyłączenia nieadekwatnych populacji pacjentów pominięto te zakresy świadczeń i nazwy komórek organizacyjnych realizujących zakresy świadczeń związane z: chemioterapią, chirurgią onkologiczną, pakietem onkologicznym, programami lekowymi oraz udzielaniem świadczeń pacjentom pediatrycznym.

W wyniku zastosowania powyższych kryteriów i zsumowania sprawozdawanej liczby osób, uzyskano liczebność nieonkologicznych dorosłych pacjentów poddanych w 2017 roku chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu. Przykładając uzyskaną w ten sposób liczebność do przedstawionej przez Główny Urząd Statystyczny liczby osób dorosłych w Polsce w 2017 roku [112] wyznaczono odsetek osób dorosłych poddawanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu w Polsce (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych) wynoszący 4,5%. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Odsetek osób dorosłych poddawanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu w Polsce (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych)

Wskaźnik	Wartość wskaźnika	Źródło danych
Liczba osób dorosłych poddanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu w 2017 roku w Polsce (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych)	1 419 864	[113]
Liczba osób dorosłych w Polsce w 2017 roku	31 513 994	[112]
Odsetek osób dorosłych poddanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych) w Polsce w 2017 roku	4,5%	Obliczenia własne w

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

Wskaźnik	Wartość wskaźnika	Źródło danych
		oparcie o dane [112, 113]

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produkt leczniczy Palexia® dostępny będzie w aptece na receptę przyjęto, iż jego zastosowanie u osób dorosłych doświadczających ostrego bólu pooperacyjnego innego niż nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych będzie miało miejsce po opuszczeniu przez nie szpitala. Ze względu na brak odpowiednich polskich danych epidemiologicznych, w celu wyznaczenia liczby osób doświadczających ostrego bólu pooperacyjnego posłużono się badaniem *Sommer 2008* [53], w którym oceniano częstość występowania bólu pooperacyjnego wśród 1490 dorosłych osób, które poddane były zabiegom chirurgicznym w 9 oddziałach holenderskiego szpitala (chirurgii ogólnej; plastycznej; ucha, nosa i gardła; twarzowo-szczękowej; neurologicznej i klatki piersiowej; ortopedycznej, okulistycznej, ginekologicznej i urologicznej). Zgodnie z wynikami ww. badania w 4 doby po operacji spośród 1490 operowanych 1247 osób odczuwało ból (83,7%), a spośród nich 167 (13,4%) oceniło go jako ból o nasileniu umiarkowanym do dużego (VAS>40 mm). Z uwagi na brak odnalezionych wiarygodnych danych na temat częstości występowania ostrego bólu pooperacyjnego (o nasileniu umiarkowanym do dużego) w momencie wypisu ze szpitala, w analizie przyjęto, że dotyczące 4 doby po operacji odsetki wyznaczone w oparciu o badanie *Sommer 2008* [53] odzwierciedlają sytuację opuszczenia szpitala przez pacjentów.

[121]. Przyjęto ponadto, iż w polskiej praktyce klinicznej w warunkach ambulatoryjnych (tj. po wypisie ze szpitala) opioidy stosuje się u dorosłych pacjentów z ostrym bólem pooperacyjnym o nasileniu umiarkowanym do dużego [121].

W poniższej tabeli zaprezentowano kolejne kroki prowadzące do oszacowania populacji dorosłych osób z ostrym bólem pooperacyjnym innym niż nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, która wynosi 31,7-31,8 tys. osób.

Tabela 3. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem pooperacyjnym innym niż nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w Polsce

	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
Liczba osób dorosłych w Polsce (w oparciu o dane GUS [119])	31 490 346	31 454 275	31 404 918	31 351 446
Odsetek osób dorosłych poddanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych) w Polsce – patrz tabela 2		4,5%		
Liczba osób dorosłych poddanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych) w Polsce	1 418 799	1 417 173	1 414 950	1 412 540
Odsetek pacjentów doświadczających bólu w momencie wypisu ze szpitala* [53]		83,7%		
Liczba osób dorosłych poddanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych) doświadczających ostrego bólu w momencie wypisu ze szpitala w Polsce	1 187 411	1 186 050	1 184 189	1 182 173
Odsetek pacjentów doświadczających ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego w momencie wypisu ze szpitala* [53]		13,4%		
Liczba osób dorosłych poddanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych) doświadczających ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego w momencie wypisu ze szpitala w Polsce	159 020	158 838	158 588	158 318

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

	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
Odsetek pacjentów doświadczających ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego w momencie wypisu ze szpitala, u których w polskiej praktyce klinicznej w warunkach ambulatoryjnych stosuje się opioidy [121]				
Liczba osób dorosłych poddanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych) doświadczających ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego w momencie wypisu ze szpitala, u których w polskiej praktyce klinicznej w warunkach ambulatoryjnych stosuje się opioidy	31 804	31 768	31 718	31 664

*przyjęto odsetek wyznaczony dla pacjentów w 4 dobie po operacji

Ostry ból inny niż nowotworowy i inny niż pooperacyjny o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

W odniesieniu do pacjentów nieonkologicznych doświadczających ostrego bólu innego niż pooperacyjny o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, przyjęto, iż w pierwszej kolejności korzystają oni z pomocy lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Co prawda, biorąc pod uwagę etiologię bólu ostrego, część z nich zostanie skierowana przez lekarza POZ do poradni specjalistycznych, jednak uwzględniając czas oczekiwania do poradni specjalistycznych i charakter rozważanego schorzenia (ból ostry), przyjęto, iż omawiani chorzy otrzymają pomoc od lekarza rodzinnego.

[121]. W pierwszym kroku szacowania rozważanej populacji osób dorosłych z ostrym bólem innym niż nowotworowy i pooperacyjny o nasileniu umiarkowanym do dużego sięgnięto po dane Głównego Urzędu Statystycznego na temat częstości odbywania przez pacjentów wizyt u lekarza ogólnego (POZ)/rodzinnego w 2014 roku w 10-letnich grupach wiekowych [114]. W oparciu o powyższe odsetki oraz prognozowaną przez GUS [119] na lata 2018-2021 liczbę osób dorosłych w analogicznych grupach wiekowych dokonano kalkulacji liczby osób dorosłych w Polsce odbywających wizyty u lekarza POZ/rodzinnego w ostatnim roku. Przyjęto, że wyznaczone przez GUS odsetki osób korzystających z takich wizyt pozostaną na stałym poziomie. W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki omówionych kalkulacji.

Tabela 4. Liczba dorosłych osób odbywających wizyty u lekarza POZ/rodzinnego w Polsce

Wiek [lata]	Liczba osób dorosłych w Polsce (w oparciu o dane GUS [1.12])				Ostatnia wizyta u lekarza ogólnego (POZ), rodzinnego [%] (dane GUS [1.14])		Liczba osób dorosłych odbywających wizyty u lekarza POZ / rodzinnego w Polsce				
	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok	< 6 mies. temu	6-12 mies. temu	Suma	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
18-29	5 474 712	5 290 628	5 099 304	4 917 408	40,4%*	26,1%*	66,5%	3 640 683	3 518 268	3 391 037	3 270 076
30-39	6 236 761	6 146 468	6 048 003	5 949 297	44,6%	24,5%	69,1%	4 309 602	4 247 209	4 179 170	4 110 964
40-49	5 478 435	5 627 211	5 762 719	5 872 092	50,5%	21,7%	72,2%	3 955 430	4 062 846	4 160 683	4 239 650
50-59	4 783 046	4 668 616	4 607 999	4 591 858	63,3%	16,5%	79,8%	3 816 871	3 725 556	3 677 183	3 664 303
60-69	5 205 049	5 242 045	5 227 340	5 165 663	77,2%	10,7%	87,9%	4 575 238	4 607 758	4 594 832	4 540 618
70-79	2 663 413	2 810 713	2 975 133	3 165 745	84,8%	7,8%	92,6%	2 466 320	2 602 720	2 754 973	2 931 480
≥80	1 648 930	1 668 594	1 684 420	1 689 383	85,6%	9,1%	94,7%	1 561 537	1 580 159	1 595 146	1 599 846
							Suma	24 325 681	24 344 515	24 353 024	24 356 937

*wartości wyznaczone przez GUS dla grupy wiekowej 20-29 lat, w analizie przyjęte również w odniesieniu do osób w wieku 18-19 lat

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

Danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie populacji osób dorosłych doświadczających ostrego bólu innego niż pooperacyjny o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, dostarczyło badanie *Koleva 2005* [54], którego celem było zebranie wskaźników epidemiologicznych w zakresie leczenia bólu w praktyce lekarza ogólnego we Włoszech. Wybór powyższej pracy jako źródła informacji podyktowany był w głównej mierze brakiem odpowiednich polskich danych epidemiologicznych w rozważanym zakresie oraz faktem, iż zgodnie z danymi NIK Włochy są krajem o podobnym do Polski zużyciu leków opioidowych [69]. Zaprezentowane w publikacji *Koleva 2005* [54] wskaźniki epidemiologiczne są dobrym przybliżeniem warunków polskich, co zostało potwierdzone w badaniu ankietowym praktyki klinicznej w Polsce [121].

Omawiane badanie [54] przeprowadzono w grupie 89 lekarzy ogólnych praktykujących w różnych regionach kraju, z których każdy miał pod swoją opieką średnio 1322 pacjentów. Wyniki przeprowadzonego badania wykazały, iż 31,7% pacjentów pojawiało się u lekarza ogólnego z powodu bólu. Wśród nich bólu ostrego doświadczyło 47,2% pacjentów. W 995 na 1422 przypadki lekarze ordynowali leczenie farmakologiczne, przy czym częściej w przypadku bólu przewlekłego (w stosunku 1,1:1 ból przewlekły vs ból ostry). Leki opioidowe przepisano w 15 z 979 przypadków, przy czym 4-krotnie częściej w bólu przewlekłym.

Biorąc pod uwagę wyznaczoną w Tabeli 4 liczbę osób dorosłych w Polsce odbywających wizyty u lekarza POZ / rodzinnego oraz przytoczone wyżej dane, dokonano kalkulacji wielkości populacji osób dorosłych doświadczających innego niż nowotworowego i innego niż pooperacyjnego bólu ostrego, którym zlecono leczenie z udziałem opioidów. Przyjęto, iż zastosowanie u tak wyznaczonej populacji leków opioidowych jest równoznaczne z występowaniem u nich bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego. Przedstawiona w poniższej tabeli liczebność stanowi populację osób dorosłych doświadczających innego niż nowotworowego i innego niż pooperacyjnego ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, która wynosi 8,9 tys. osób.

Tabela 5. Liczebność populacji dorosłych pacjentów 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 w Polsce

	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
Liczba osób dorosłych odbywających wizyty u lekarza POZ / rodzinnego w Polsce (patrz tabela 4)	24 325 681	24 344 515	24 353 024	24 356 937
Odsetek pacjentów odbywających wizyty u lekarza POZ/rodzinnego z powodu bólu [54]		31,7%		
Liczba osób dorosłych odbywających wizyty u lekarza POZ / rodzinnego z powodu bólu w Polsce	7 699 691	7 705 653	7 708 346	7 709 585
Odsetek pacjentów odbywających wizyty u lekarza POZ/rodzinnego z powodu bólu ostrego [54]		47,2%		
Liczba osób dorosłych odbywających wizyty u lekarza POZ / rodzinnego z powodu bólu ostrego w Polsce	3 634 771	3 637 585	3 638 856	3 639 441
Odsetek pacjentów odbywających wizyty u lekarza POZ / rodzinnego z powodu bólu ostrego, którym zlecono farmakoterapię [54]		63,6%		
Liczba osób dorosłych odbywających wizyty u lekarza POZ / rodzinnego z powodu bólu ostrego w Polsce, którym zlecono farmakoterapię	2 312 106	2 313 896	2 314 705	2 315 077
Odsetek pacjentów odbywających wizyty u lekarza POZ/rodzinnego z powodu bólu ostrego, którym zlecono farmakoterapię w postaci opioidów [54]		0,4%		
Liczba osób dorosłych odbywających wizyty u lekarza POZ / rodzinnego z powodu bólu ostrego w Polsce, którym zlecono farmakoterapię w postaci opioidów	8 856	8 863	8 866	8 868

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

W poniższej tabeli dokonano podsumowania oszacowania populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia może być zastosowana - podsumowanie

	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 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

Przedstawiona wyżej populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana stanowi równocześnie maksymalną populację docelową, wskazaną we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Palexia® i wynosi łącznie 79,7-80,0 tys. osób. Należy zaznaczyć, że w powyższej populacji może zostać zastosowany nie tylko produkt leczniczy Palexia®, lecz również konkurencyjne produkty lecznicze.

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana

Oszacowania w zakresie populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Palexia®, przeliczoną na RDD [52] oraz w oparciu o średnią liczbę dni terapii tapentadolem IR (zobacz Tabela 8).

Prognoza wielkości sprzedaży została wyznaczona na podstawie przeprowadzonej analizy rzeczywistych historycznych wielkości sprzedaży w warunkach polskich, zarówno w ramach wykazu leków refundowanych, jak i poza tym wykazem, produktów konkurencyjnych dla produktu leczniczego Palexia®. Poniższa tabela przedstawia wielkość sprzedaży (opakowania) produktu leczniczego Palexia® prognozowaną na pierwsze trzy lata jego refundacji.

Tabela 7 Prognozowane wielkości sprzedaży (opakowania) leku Palexia (TAP IR) w I, II i III roku po objęciu refundacją

Produkt	Ból	2019 rok	2020 rok	2021 rok
Palexia, tabl. powlekane, 50 mg, 30 tabl.	Nowotworowy	■	■	■
	Inny niż nowotworowy	■	■	■
Palexia, tabl. powlekane, 75 mg, 30 tabl.	Nowotworowy	■	■	■
	Inny niż nowotworowy	■	■	■
Palexia, tabl. powlekane, 100 mg, 30 tabl.	Nowotworowy	■	■	■
	Inny niż nowotworowy	■	■	■

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych – analiza problemu decyzyjnego

Średnią liczbę dni terapii tapentadolem IR obliczono jako średnią ważoną liczbę dni stosowania tapentadolu IR w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej, w których to badaniach stosowano tapentadol IR w schemacie wielodawkowym (Tabela 8).

Tabela 8. Oszacowanie średniej długości terapii tapentadolem IR

Badanie włączone do analizy klinicznej (badania RCT, wielodawkowe)	Podawana dawka tapentadolu	Liczba pacjentów	Follow-up [dni]	Waga	Iloczyn waga × follow-up
Daniels 2009a	TAP IR 50	275	3	0,175383	0,526148
	TAP IR 75	278	3	0,177296	0,531888
Stegmann 2008	TAP IR 50	67	3	0,04273	0,128189
	TAP IR 100	68	3	0,043367	0,130102
Daniels 2009b	TAP IR 50	119	3	0,075893	0,227679
	TAP IR 75	120	3	0,076531	0,229592
	TAP IR 100	118	3	0,075255	0,225765
Biondi 2013	TAP IR	287	10	0,183036	1,830357
Vorsanger 2013b	TAP IR	44	10	0,028061	0,280612
Vorsanger 2013a	TAP IR	192	7	0,122449	0,857143
Suma / średnia		1 568		1	5,0

Średnią liczbę dni terapii tapentadolem IR oszacowano na poziomie 5 dni.

Oszacowanie liczby pacjentów terapii produktem leczniczym Palexia® w przypadku wprowadzenia refundacji, obliczono jako iloraz prognozowanej liczby RDD oraz średniej liczby dni terapii tapentadolem IR. Tabela 9 przedstawia oszacowanie liczby pacjentów-terapii produktem leczniczym Palexia® w przypadku wprowadzenia refundacji.

Tabela 9. Oszacowanie liczby pacjentów-terapii produktem leczniczym Palexia® w przypadku wprowadzenia refundacji

	Prognozowana liczba RDD*			Prognozowana liczba pacjentów-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	■	■	■	■	■	■

* dzienna dawka (RDD) wynosi 282,7 mg [52]. ** iloraz prognozowanej liczby RDD oraz średniej liczby dni terapii tapentadolem IR (5 dni).

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

Szacuje się, że w pierwszych trzech latach od wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Palexia®, stosowanie produktu kształtowałoby się na poziomie [REDAKTOWANE] pacjento-terapii rocznie.

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej i wielkości sprzedaży po objęciu refundacją zostały przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) [52].

2.7. Choroba w aspekcie społeczno-ekonomicznym

W niniejszym podrozdziale największą uwagę skupiono na jakości życia osób dotkniętych ostrym bólem, a także na dostępności do leczenia ostrego bólu w Polsce oraz na związanych z analizowanym problemem zdrowotnym kosztach służby zdrowia.

Ból ostry przyczynia się do obniżenia jakości życia, upośledzenia sprawności fizycznej, wydłużenia czasu powrotu do zdrowia oraz zwiększenia ryzyka rozwoju przewlekłego bólu. Co więcej konsekwencje mogą być również psychologiczne i społeczne, objawiające się depresją, gniewem, niepokojem jak i zmniejszoną zdolnością do pełnienia ról społecznych jako członek rodziny, przyjaciel, czy pracownik [65]. Dodatkowo negatywne emocje mogą zintensyfikować percepcję bólu, zwiększyć wymaganą analgezę oraz prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań jak i wydłużyć czas hospitalizacji [65].

Ból może powodować szereg zdarzeń niepożądanych, co więcej może prowadzić do ograniczenia wykonywania codziennych czynności. Skutkuje to większym zapotrzebowaniem na środki przeciwbólowe przez osobę chorą. Intensywny, ostry ból może przyczyniać się do zmian w plastyczności układu nerwowego, modyfikując tym percepcję bólu. Przykładowo, w przypadku kobiet, które urodziły za pomocą cesarskiego cięcia, ból może negatywnie wpływać na pierwszy kontakt matki z dzieckiem po porodzie, zdolność do opieki nad dziećmi oraz efektywne karmienie piersią [63].

Ból ostry, zwłaszcza o nasileniu umiarkowanym do dużego stanowi dla pacjentów źródło cierpienia i dyskomfortu. Ostry ból będący konsekwencją przerwania ciągłości tkanek może znacznie utrudnić poruszanie się i wydłużyć pobyt w szpitalu, zwiększyć liczbę nieprzewidzianych hospitalizacji oraz przyczynić się do pogorszenia stanu psychicznego pacjenta [64]. Ostry ból po zabiegach ortopedycznych stanowi dużą przeszkodę w chodzeniu, co ma przełożenie na szybkość powrotu do zdrowia i osiągnięcie wyznaczonych celów rehabilitacji [64]. Nieodpowiednio leczony ból pooperacyjny może rzutować na zmiany w układzie sercowo-naczyniowym (zawał serca), w obrębie płuc (zapalenie płuc, hipowentylacja), układzie żołądkowo-jelitowym (wymioty, niedrożność, nudności), nerek (skąpomocz, zwiększone zatrzymanie moczu) oraz układzie mięśniowym i gojeniu się ran [66].

Słabo opanowany ból receptorowy somatyczny lub/i trzewny może prowadzić do pojawienia się komplikacji i przedłużonej rehabilitacji, co przekłada się na opóźniony powrót do zdrowia. Brak kontroli nad ostrym bólem pooperacyjnym może skutkować rozwojem przewlekłego bólu wpływającego na jakość życia pacjenta, co ma miejsce u 10-50% pacjentów po różnych rodzajach operacji [60,61].

Ostry ból może być również powodem zaburzeń snu. Z kolei brak snu ma negatywny wpływ na odczucie bólu, który staje się dotkliwszy dla chorego. Wyniki pooperacyjne, ogólny stan zdrowia oraz stopień niepełnosprawności pacjentów po przebytej operacji, którzy budzili się z powodu odczuwanych boleści był gorszy niż u pacjentów, którzy w okresie pooperacyjnym przesypiali całą noc [64]. Ból może również być początkiem problemów społecznych, leki opioidowe skuteczne dla wielu cierpiących osób są przedmiotem ich niewłaściwego używania oraz nadużywania [65].

Istnieją dowody wskazujące na to, iż ból ostry jest nieleczony. Przyczyną takiego stanu rzeczy może być brak konsultacji z lekarzem, zmienność leczenia oraz niewystarczające finansowanie służby zdrowia [61]. Co więcej

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

niewydukiwany odpowiednio personel medyczny, czy też brak zrozumienia również stanowi przeszkodę w doborze właściwego leczenia [65].

Ból w znacznym stopniu przyczynia się do zachorowalności, niepełnosprawności i umieralności, co ma swoje przełożenie na wymagania względem systemu opieki zdrowotnej, skutkując znacznym obciążeniem finansowym dla krajów. Widoczne są istotne różnice w częstości występowania bólu, jego nasileniu i liczbie osób leczonych w różnych populacjach. Najbardziej narażonymi grupami społecznymi są osoby w podeszłym wieku (u osób w wieku 65 lat prawdopodobieństwo wystąpienia bóli pooperacyjnych jest 2,6 razy większe w porównaniu do osób poddanych operacji w wieku 45-64 lat), dzieci oraz mniejszości etniczne i rasowe stanowiące problem dla programów ochrony zdrowia publicznego. Ból stanowi istotny wydatek dla kraju nie tylko ze względu na nakłady pieniężne przeznaczone na opiekę zdrowotną, ale również świadczenia jakie państwo musi wypłacić osobom niepełnosprawnym i niezdolnym do pracy, a także koszty wynikające z utraty produktywności i zmniejszonych dochodów.

Oszacowanie kosztów leczenia bólu stanowi problem ze względu na powiązanie kosztów leczenia bólu z wydatkami związanymi z leczeniem innych dolegliwości. W tym celu istotne jest uwzględnienie:

- liczby osób z bólem w danym przedziale czasowym;
- klasyfikacji rodzaju bólu/ części ciała oraz jego nasilenia;
- o ile koszt opieki zdrowotnej wzrasta w przypadku osób, które doświadczają bólu i są jednocześnie leczone z powodu wielu problemów zdrowotnych, które mogą być również powiązane z odczuwanym bólem;
- osób z bólami, które są nieuwzględnione w gromadzonych danych;
- ilości opuszczonych dni lub godzin pracy oraz liczby osób, która utraciła zdolność do pracy;
- osób, u których ból jest przyczyną związanej z pracą niepełnosprawności (*work-related disabilities*) i wynikających z tym kosztów;
- nieekonomicznych skutków bólu - cierpienie pacjenta oraz jakość życia opiekunów i rodziny pacjenta [65].

Umiejętne zmniejszanie wpływu bólu na zdrowie publiczne można osiągnąć dzięki kształceniu pracowników służby zdrowia odnośnie skutecznego i taniego leczenia bólu, pozyskiwaniu wiedzy z badań klinicznych, epidemiologicznych oraz analizie kosztów i modeli opieki zdrowotnej [65].

Analiza kosztów związanych z ostrym bólem jest utrudniona ze względu na niewielką ilość danych, brak jest również odpowiednich metod przypisywania kosztów finansowania dla różnych poziomów analgezji. Istotne jest, aby w oszacowaniu wydatków uwzględnić koszty środków przeciwbólowych, urządzeń, opieki zdrowotnej oraz czasu pobytu na oddziałach chirurgicznych [70]. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę koszty wynikające z obecności skutków ubocznych związanych ze stosowanym leczeniem przeciwbólowym, czy też zastosowanie niewłaściwej procedury skutkującej zmianą leczenia, które może przedłużyć okres hospitalizacji mając tym samym swoje konsekwencje kliniczne i ekonomiczne [73].

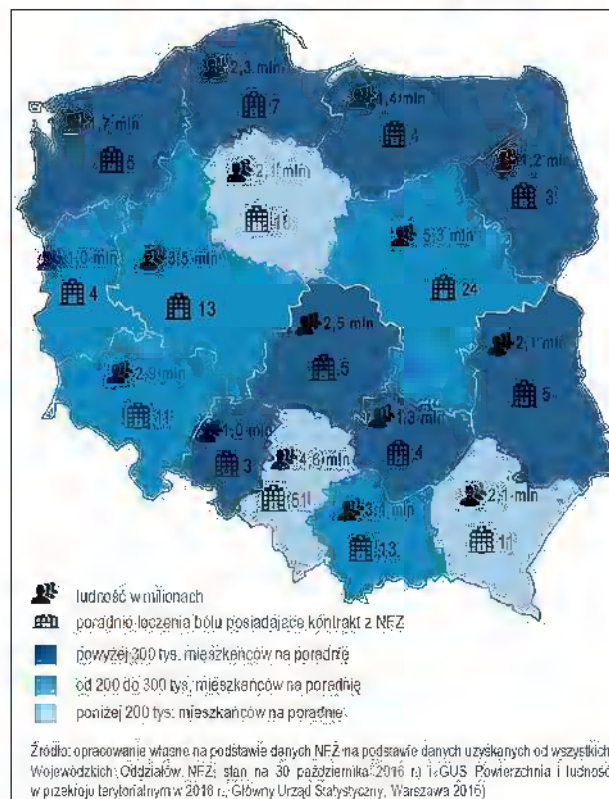
Badania przeprowadzone w Europie w 2008 roku obejmujące 746 szpitali wykazały, że leczenie bólu pooperacyjnego nie było optymalne. Brak oceny bólu był spotykany w 34% instytucji, brak dokumentacji medycznej w prawie 56% ośrodków oraz brak pisemnych protokołów dotyczących bólu w 75% szpitali. Równie rozczarowujące wnioski wyciągnięto z danych zebranych z 301 szpitali w Stanach Zjednoczonych, gdzie w 45% szpitali odnotowano brak pisemnych protokołów dotyczących oceny bólu oraz brak leczenia bólu kontrolowanego przez pacjenta (PCA) [67].

W Polsce dnia 23 marca 2017 roku dokonano nowelizacji ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, gdzie uwzględniono prawo każdego pacjenta do leczenia bólu oraz obowiązek

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

podejmowania przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych działań polegających na określeniu leczenia bólu, stopnia natężenia bólu oraz monitorowania skuteczności leczenia bólu. Certyfikat w zakresie leczenia bólu posiada 27 poradni leczenia bólu, a 145 szpitali i 32 oddziały szpitalne posiadają certyfikat „Szpital bez bólu”. Najwyższa Izba Kontroli w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 31 sierpnia 2016 r. na terenie województw: łódzkiego, dolnośląskiego, podlaskiego, zachodniopomorskiego, pomorskiego, świętokrzyskiego oraz wielkopolskiego przeprowadziła kontrolę dotyczącą dostępności terapii przeciwbólowej, z której wynika, iż większość szpitali (69%) nie opracowała i nie wdrożyła zasad postępowania umożliwiających leczenie i monitorowanie skuteczności leczenia bólu u wszystkich pacjentów doświadczających bólu. Zaledwie w 31% szpitali opracowano procedury leczenia i oceny bólu u pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym, a tylko w 2 na 32 skontrolowanych szpitalach ustalono i stosowano się do procedur leczenia oraz oceny skuteczności leczenia bólu poprzez systematyczne pomiary natężenia bólu oraz prowadzoną dokumentację medyczną [68]. Wyniki kontroli ujawniły, iż na terenie 70% powiatów mieszkańcy nie mieli możliwości skorzystania z bezpłatnej wizyty u specjalisty w poradni leczenia bólu.

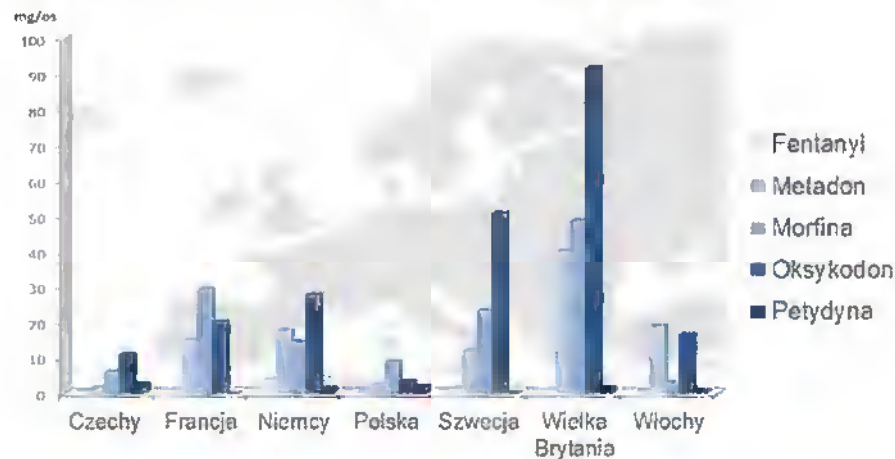
Rysunek 1. Liczba mieszkańców i poradni leczenia bólu w poszczególnych województwach [69]



Polska jest na piątym miejscu pod względem liczby sprzedawanych bez recepty leków przeciwbólowych, przy czym użycie silnych leków opioidowych w leczeniu ostrego bólu (pooperacyjnego, pourazowego) czy przewlekłego u osób z chorobą nowotworową jest około pięciokrotnie rzadsze niż w Europie. Rozkład sprzedawanych leków przedstawiony jest na rysunku 2 [69].

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

Rysunek 2. Zużycie wybranych leków opioidowych w wybranych krajach europejskich [69].



Dzięki wzrastającej świadomości o potrzebie leczenia bólu i chęci poprawy jakości leczenia w szpitalach na całym świecie, powstały zespoły leczenia bólu ostrego (ang. *Acute Pain Service, APS*), w których skład wchodzi wyszkolony personel szpitala – pielęgniarki i lekarze, rehabilitant, farmaceuta i psycholog. Leczenie bólu w ramach APS polega na podawaniu opioidów (morfina, petydyna, fentanyl) oraz leków znieczulających miejscowo, gdzie wybór metody leczenia i leków zależy od rozległości i miejsca operacji, stanu klinicznego, wieku pacjenta oraz ewentualnych przeciwwskazań do wykonania analgezji, jak i dostępności sprzętu i leków. Zespół APS ma za zadanie również monitorować nasilenie bólu oraz występowanie skutków ubocznych. W zależności od nakładów finansowych na służbę zdrowia prosperują różne modele funkcjonowania zespołów APS na świecie [72]. We Włoszech szacowany koszt APS (uwzględniający koszt leków, urządzeń, materiałów oraz wynagrodzenie dla pielęgniarek) za jeden dzień przypadający na jednego pacjenta z umiarkowanym lub silnym bólem pooperacyjnym wynosił 59,75 euro z zastosowaniem znieczulenia zewnątrzoponowego, a 36,45 euro z dożylną formą podania leków przeciwbólowych [74]. Natomiast w Stanach Zjednoczonych całkowity koszt APS wynosił 19 euro na pacjenta za 1 dzień hospitalizacji [75].

Jak wspomniano wcześniej, ponad 80% pacjentów doświadcza ostrego bólu pooperacyjnego, a około 75% osób po operacji zgłasza ból o nasileniu umiarkowanym lub dużym. Jednak mniej niż połowa chorych potwierdza, iż otrzymała odpowiednie leczenie łagodzące ból [56]. Dostępne metody leczenia pozwalają uwolnić od bólu znaczną większość chorych (75 – 95%) pod warunkiem rzetelnej analizy zgłaszanych dolegliwości, ustalenia patomechanizmu bólów oraz rozpoznawania zjawisk, które wychodzą poza schemat [22]. W Polsce w około 59% szpitali brak jest specjalnie wyszkolonych zespołów do leczenia ostrego bólu i/lub pooperacyjnego. Ponadto co ósmy zakład opieki zdrowotnej nie stosuje się do zaleceń Polskiego Towarzystwa Badania Bólu (PTBB) i Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii (PTAiiT) [71].

Niewłaściwe leczenie bólu pooperacyjnego jest ważnym problemem klinicznym, może prowadzić do pogorszenia wyników chorego w okresie po przebytych zabiegu, ale co więcej do utrzymywania się bólu i w konsekwencji pogorszenia jakości życia pacjenta. Nieleczone ostre bóle pooperacyjne mogą prowadzić do zmniejszenia satysfakcji pacjenta, zwiększonej jego chorobowości i umieralności oraz wydatków systemu opieki zdrowotnej [57]. W przypadku braku leczenia lub nieskutecznej terapii przeciwbólowej utrzymującego się ostrego bólu indukuje on patologiczne zmiany w układzie nerwowym, a w rezultacie przechodzi w ból przewlekły, który wymaga wielokierunkowego i kosztochłonnego postępowania terapeutycznego [8,10,11].

2.8. Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia bólu jest obniżenie natężenia i skali oddziaływania bólu niezależnie od jego rodzaju. Należy podkreślić, iż podstawowym humanitarnym prawem każdego chorego jest prawo do skuteczniejszej analgezji przy zastosowaniu wszystkich dostępnych środków. W Deklaracji Montrealskiej *International Association for the Study of Pain* (IASP) z 2010 roku określono, iż każdy człowiek ma prawo do dostępności leczenia bólu bez jakiejkolwiek dyskryminacji [27]. W Polsce 23 marca 2017 roku dokonano nowelizacji ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, gdzie uwzględniono prawo każdego pacjenta do leczenia bólu oraz obowiązek podejmowania przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych działań polegających na określeniu leczenia bólu, stopnia natężenia bólu oraz monitorowania skuteczności leczenia bólu.

Podstawowe warunki skutecznego leczenia bólu to [21]:

- 1) staranne rozpoznanie rodzaju bólu i w zależności od tego wybór metody leczenia;
- 2) ciągłe monitorowanie efektów leczenia.

Optymalizacja leczenia bólu nocyceptywnego zależy głównie od organizacji zespołów do spraw uśmierzania bólu ostrego, edukacji pacjentów, regularnego kształcenia personelu, stosowania analgezji multimodalnej, pomiaru natężenia bólu w regularnych odstępach czasowych i stosowania odpowiednio przygotowanej zunifikowanej dokumentacji prowadzonej dla wszystkich odczuwających ból pacjentów [19].

Odnosnie farmakologicznego leczenia bólu Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowała schemat stopniowego stosowania leków, zwany trójstopniową drabiną analgetyczną. Dobór i zasady podawania leków opracowane przez ekspertów WHO stały się światowym standardem postępowania. W Polsce zasady te znane są pod nazwą „trójstopniowej drabiny analgetycznej” lub „schematu WHO”. Ogólne zasady leczenia bólu zgodnie ze schematem WHO przedstawiono poniżej (leczenie zaczyna się od pierwszego stopnia, a w przypadku braku ustąpienia lub nasilenia bólu przechodzi się do stopnia wyższego) [5,7,8]:

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

Jedną z podstawowych zasad terapii przeciwbólowej jest podawanie coraz silniejszych leków (wyższy stopień drabiny), kiedy tylko racjonalnie dawkowane słabsze leki przestają być skuteczne (ból nie ustąpił lub nasila się). Jeśli nieopiodowe leki przeciwbólowe przestają być skuteczne, należy dodać lek z grupy słabych opioidów (np. kodeinę lub tramadol). Po wyczerpaniu dawek leków II stopnia podaje się silny lek opioidowy. Leki III stopnia teoretycznie mogą być podawane w nieograniczonych dawkach. Oprócz stosowania wymienionych leków przeciwbólowych zazwyczaj konieczne jest uzupełnienie leczenia lekami wspomagającymi. Leki te, chociaż nie są zaliczane do leków przeciwbólowych, wykazują własną aktywność analgetyczną, nasilają działanie opioidów lub są niezbędne do zwalczania towarzyszących bólom objawów [5,9].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu z 2014 roku (PTBB 2014), które stanowią aktualizację wydanych w 2011 roku zaleceń (PTBB 2011), podstawowym celem skutecznego postępowania przeciwbólowego u pacjentów po operacjach jest stworzenie chorym subiektywnego

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

komfortu, ułatwienie procesu zdrowienia oraz zahamowanie rozwoju całej kaskady patofizjologicznych procesów ustroju [17]. Jednak mimo większego zrozumienia mechanizmów bólu, rozwoju nowoczesnych i bezpiecznych analgetyków oraz technik znieczulenia, w dalszym ciągu poziom świadczonych usług jest niewystarczający. Ma to tym samym negatywny wpływ na stan zdrowia i satysfakcję chorego. Zalecenia stanowią źródło aktualnej wiedzy na temat prawidłowej kontroli bólu w szpitalu i rekomendują, aby terapia bólu w szpitalu funkcjonowała w sposób zorganizowany. Proponowanym rozwiązaniem jest utworzenie Zespołu Leczenia Bólu (APS). Celem działania tej struktury jest w szczególności informowanie chorych o możliwościach terapii przeciwbólowej po przebytych operacjach, szkolenia personelu szpitalnego, monitorowanie natężenia bólu kilkakrotnie w ciągu dnia, analiza występujących powikłań oraz stosowanie zasad analgezji zgodnej z najnowszymi wytycznymi [59].

Skuteczne leczenie bólu pooperacyjnego zapobiega powstaniu skutków ubocznych w postaci rozwoju bólu przewlekłego, gorszego gojenia się ran, immunosupresji, zakażeń, aktywacji adrenergicznej i jej skutków w postaci incydentów wieńcowych, braku mobilności chorego, co może mieć wpływ na powstanie zatorów i zakrzepicy, czy też niedrożności przewodu pokarmowego. Brak odpowiedniego leczenia bólu ma wpływ na dłuższy czas hospitalizacji, większe koszty oraz mniejsze zadowolenie chorego [59].

W terapii bólu pooperacyjnego jako podstawowe leki stosuje się: metamizol, paracetamol, NLPZ, słabe i mocne opioidy oraz środki znieczulenia miejscowego, podawane osobno lub w połączeniu z koanalgetykami. Leki te można stosować jako monoterapię lub jako multimodalną terapię, w celu wykorzystania różnych mechanizmów i miejsc działania, charakteryzujących każdy z leków. Przy podawaniu każdego z tych leków należy przestrzegać zasad farmakokinetyki, farmakodynamiki i farmakogenetyki. Według tych zaleceń bezwzględnie powinien obowiązywać wprowadzony system rejestracji bólu, skuteczności analgezji oraz system rejestracji działań niepożądanych zastosowanych leków. Z uwagi na złą absorpcję leków podanych do tkanki mięśniowej lub podskórnej podczas hipowolemii i wychłodzenia organizmu mogących mieć miejsce w okresie pooperacyjnym, leki przeciwbólowe w okresie pooperacyjnym należy podawać drogą dożylną (zwłaszcza po rozległych zabiegach) [17]. W połączeniu z farmakologicznymi metodami uśmierzenia bólu można stosować metody niefarmakologiczne tj. zimne okłady, akupunktura, terapia relaksacyjna itp. [19].

Warto podkreślić, iż w przypadku braku leczenia lub nieskutecznej terapii przeciwbólowej utrzymującego się ostrego bólu indukuje on patologiczne zmiany w układzie nerwowym, a w rezultacie przechodzi w ból przewlekły, który wymaga wielokierunkowego postępowania terapeutycznego [8,10,11].

Prawidłowe postępowanie z bólem pooperacyjnym znacząco zmniejsza zachorowalność okołoperacyjną, w tym liczbę powikłań pooperacyjnych, czas i koszty hospitalizacji zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym oraz pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii. Pomimo, iż współczesna wiedza i dostępne metody terapeutyczne umożliwiają skuteczne uśmierzenie bólu pooperacyjnego u znacznej większości pacjentów, ból ten jest nieprawidłowo leczony u 2/3 chorych, stając się źródłem niepotrzebnego cierpienia.

Zgodnie z polskimi zaleceniami z 2011 roku, uśmierzenie bólu ostrego, w tym pooperacyjnego, musi być jednym z priorytetowych instytucjonalnych celów oraz stanowić integralną część planu leczenia „choroby okołoperacyjnej” (analgezję, wczesne uruchamianie, wczesne odżywianie dojelitowe i aktywną fizjokinezyterapię). Zespół ekspertów powołany przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu, Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne i Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne ustalił kryteria dla prawidłowej organizacji systemu podwyższenia jakości postępowania przeciwbólowego w okresie pooperacyjnym. Kryteria te zakładają: uczestnictwo personelu medycznego w szkoleniach z zakresu uśmierzenia bólu pooperacyjnego, prowadzenie monitoringu natężenia bólu (co najmniej 4 razy/dobę) u wszystkich operowanych pacjentów, informowanie pacjentów przed zabiegiem o możliwościach i metodach uśmierzenia bólu pooperacyjnego, prowadzenie

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

dokumentacji dotyczącej pomiarów bólu i zastosowanego postępowania zgodnie z zaleceniami uśmierzania bólu oraz monitorowanie ewentualnych działań niepożądanych zastosowanej terapii (specjalny formularz zgłaszania działań niepożądanych leku) [8,17].

W aktualizacji zaleceń z 2014 roku zwrócono również uwagę na potrzebę zapobiegania rozwojowi nadwrażliwości w okresie okołoperacyjnym, poprzez ochronę ośrodkowego układu nerwowego przed wzrostem aferentnej stymulacji receptorów bólu w czasie operacji z wykorzystaniem efektu „analgezji z wyprzedzeniem”.

Standardem leczenia bólu pooperacyjnego są leki opioidowe, których dawkowanie w sposób bezwzględny powinno być dobierane indywidualnie, mając na uwadze wyniki oceny bólu i ewentualnych działań niepożądanych. W przypadku zapobiegania bólowi pooperacyjnemu metodą PCA (ang. *patient-controlled analgesia*) podanie opioidów powinno polegać na zaaplikowaniu choremu wysycającej dawki opioidu jeszcze w momencie przebywania pacjenta na sali operacyjnej tak, aby poziom natężenia bólu nie przekraczał 4 stopni w 10-stopniowej skali bólu. Jednakże wykazano, że u 12% pacjentów otrzymujących opioidy w okresie pooperacyjnym pojawiły się działania niepożądane związane ściśle z ich stosowaniem, co miało swoje bezpośrednie przełożenie na wydłużenie i zwiększenie kosztów hospitalizacji. Im większe dawki stosowanych opioidów, tym większe ryzyko na wystąpienie powikłań. Proponowanym rozwiązaniem mającym na celu zmniejszenie dawki opioidów z jednoczesną eliminacją powikłań jest zastosowanie analgezji multimodalnej oraz analgezji prewencyjnej. Analgezia multimodalna, zgodnie z założeniami, powinna oddziaływać na wielu poziomach powstawania i przetwarzania bodźca bólowego (działanie obwodowe, rdzeń kręgowy, ośrodki nardzeniowe), dzięki czemu stanowi bardziej skuteczną metodę, niż terapie bazujące na oddziaływaniu na jednym z wymienionych poziomów [59].

2.8.1. Rodzaje leków przeciwbólowych

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

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

Paracetamol jest skutecznym analgetykiem do stosowania w bólu ostrym i uznanym komponentem analgezji multimodalnej (z opioidami, np. z kodeiną, tramadolem i morfiną) w okresie okołoperacyjnym (łatwiejszy do podania w infuzji dożylniej), który podany w dawce terapeutycznej daje nieznaczne działania niepożądane [19]. Do toksyczności narządowej dochodzi przede wszystkim w następstwie przedawkowania lub przewlekłego stosowania (nie zdarza się raczej w okresie pooperacyjnym). Metabolizm paracetamolu przebiega głównie w wątrobie, należy więc zachować ostrożność w przypadku pacjentów z czynną chorobą wątroby, długotrwałym nadużywaniem alkoholu i zubożeniem zapasów glutationu. Toksyczność hematologiczna jest niezwykle rzadka, paracetamol może jednak prowadzić do hemolizy u pacjentów homozygotycznych. W niedawnym badaniu wykazano też nieoczekiwany, zależny od dawki wpływ na agregację płytek, związany najprawdopodobniej ze słabym hamowaniem COX-1. U pacjentów poddawanych operacjom kardiologicznym obserwowano obniżenie wskaźnika sercowego o 10%. Równoczesne podawanie paracetamolu i NLPZ zwiększa skuteczność analgetyczną. Paracetamol może być stosowany u pacjentów z niewydolnością wątroby, u których monitorowane jest funkcjonowanie wątroby. Łączenie paracetamolu i morfiny jest w stanie zmniejszyć wymaganą dzienną dawkę opioidu o 20-33% (Poziom A, patrz załącznik 8.1). Paracetamol połączony z PCA z opioidem zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy, ale nie zmniejsza działań ubocznych opioidów (poziom wiarygodności I, patrz załącznik 8.1). Łączne stosowanie paracetamolu i tramadolu wykazało większą skuteczność niż pojedyncze zastosowanie paracetamolu i kodeiny (Poziom B, patrz załącznik 8.1) [17].

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych – analiza problemu decyzyjnego

Metamizol to skuteczny nieopiodowy analgetyk do stosowania w bólu ostrym (w niektórych częściach świata powszechnie wykorzystywany w pooperacyjnym leczeniu przeciwbólowym, samodzielnie lub w skojarzeniu z opioidami). Głównym działaniem niepożądanym jest ryzyko agranulocytozy polekowej [19]. W podaniu domięśniowym działanie analgetyczne metamizolu było wyższe niż 100 mg petydyny, 30 mg ketorolaku i 10 mg morfiny podawanych domięśniowo. Zaobserwowano, że metamizol podawany dożylnie po mikrodyscektomii był skuteczniejszy niż parekoksyb, paracetamol i placebo w doraźnym łagodzeniu dolegliwości bólowych po zabiegu operacyjnym. Metamizol stosowany po zabiegach ortopedycznych oraz laparoskopowych zmniejsza dobowe zapotrzebowanie na opioidy (buprenorfinę) o 20–67%. Metamizol wykazując synergistyczne działanie z tramadolem zwiększa jego skuteczność analgetyczną, a zastosowanie łączne obu tych leków metodą PCA powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy o 37% [17].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są istotnymi składnikami analgezji multimodalnej. NLPZ mają niekorzystny wpływ na czynność nerek [przy ostrożnym doborze pacjentów i monitorowaniu, częstość występowania okołoperacyjnego upośledzenia czynności nerek wywołanego NLPZ jest niska (poziom wiarygodności I, patrz załącznik 8.1)]. Z NLPZ wiąże się również ryzyko zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia, ryzyko wystąpienia owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, hamowanie czynności płytek, okołoperacyjne krwawienia, upośledzenia procesu zrostu kości oraz możliwość występowania skurczu oskrzelików [19]. Jako monoterapia zaleca się w leczeniu umiarkowanego bólu. NLPZ mogą zmniejszyć zapotrzebowanie na opioidy, gdy są stosowane w kombinacji oraz w celu opanowania umiarkowanego do silnego bólu (Poziom A, patrz załącznik 8.1). Niselektywne NLPZ są skuteczne w uśmierzaniu ostrego bólu pooperacyjnego, odcinka lędźwiowego kręgosłupa, kolki nerkowej oraz w bolesnym miesiączkowaniu (poziom wiarygodności I, patrz załącznik 8.1). Niselektywne NLPZ w połączeniu z paracetamolem zwiększają działanie analgetyczne w porównaniu do paracetamolu stosowanego samodzielnie (poziom wiarygodności I, patrz załącznik 8.1). Niselektywne NLPZ podawane razem z PCA z opioidem zmniejszają zapotrzebowanie na opioidy i częstotliwość występowania nudności, wymiotów i sedacji. Niselektywne NLPZ i koksyby są analgetykami o podobnej sile działania w ostrym bólu (poziom wiarygodności I). Koksyby podawane przed zabiegiem operacyjnym zmniejszają ból pooperacyjny i zapotrzebowanie na opioidy oraz zwiększają satysfakcję pacjenta (poziom wiarygodności I). Koksyby podawane razem z PCA z opioidem zmniejszają zapotrzebowanie na opioidy, ale nie zmniejszają działań niepożądanych opioidów (poziom wiarygodności I). Niselektywne NLPZ nie zwiększają znacząco utraty krwi po tonsillektomii jednak zwiększają częstotliwość reoperacji z powodu krwawienia (poziom wiarygodności I). Parekoksyb i/lub waldekoksyb w porównaniu do placebo nie zwiększają ryzyka niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych po operacjach niekardiologicznych (poziom wiarygodności I). Niselektywne NLPZ podawane przedoperacyjnie zwiększają ryzyko ciężkiego krwawienia po wielu rodzajach zabiegów chirurgicznych w porównaniu z placebo (poziom wiarygodności I). Niselektywne NLPZ dodane do roztworów środka znieczulającego miejscowo przy IVRA poprawiają analgezję pooperacyjną (poziom wiarygodności I) [17].

Opioidy są najsilniejszymi analgetykami do stosowania w bólu ostrym. Postępowanie przeciwbólowe powinno zmierzać do osiągnięcia (drogą miareczkowania) i utrzymania minimalnego skutecznego stężenia opioidu w surowicy krwi przez cały okres leczenia bólu. Opioidy są uznanym komponentem analgezji multimodalnej w okresie okołoperacyjnym i zastosowanie opioidów łącznie z nieopiodowymi analgetykami (paracetamol, NLPZ) pozwala zmniejszyć dawki opioidów (40% zmniejszenie ilości wymaganej morfiny w przypadku połączenia z NLPZ, i <20% zmniejszenie przy połączeniu z paracetamolem, podczas pierwszych 24 godzin po operacji). Zmniejsza się tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów takich jak senność, nudności, wymioty, zawroty głowy [17,19].

Tramadol może nasilać depresję oddechową spowodowaną morfiną (Poziom B, patrz załącznik 8.1), więc jego łączenie z morfiną nie jest wskazane ze względu na efekt intra-addytywny (Poziom C, patrz załącznik 8.1). Tramadol jest skutecznym w połączeniu z NLPZ (Poziom D, patrz załącznik 8.1).

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

Morfina stanowi „złoty standard” wśród środków przeciwbólowych, z tego powodu, że jest czystym agonistą receptorów opioidowych, morfina nie wykazuje efektu pułapowego, jeżeli chodzi o skuteczność analgetyczną, lecz jej wykorzystanie jest ograniczone przez typowe działanie niepożądane wywoływane przez opioidy. Przy ustalaniu początkowej dawki należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta, podczas gdy kolejne dawki powinny być zaplanowane tak, aby zmaksymalizować skuteczność. W okresie pooperacyjnym, w przypadku początkowego leczenia drogą dożylną, zaleca się przejść na analgezję kontrolowaną przez pacjenta (PCA) bez podstawowego wlewu, co zapewni istotną skuteczność, satysfakcję pacjenta, niski stopień sedacji oraz niewielką liczbę powikłań u wybranych pacjentów. Ciągły wlew dożylny powinien być stosowany jedynie w przypadku pacjentów hospitalizowanych, przy zastosowaniu odpowiedniego monitorowania (Poziom A, patrz załącznik 8.1).

Dawka morfiny wykorzystywana jest jako istotny parametr dla określenia równoważnej dawki analgetycznej opioidowych leków przeciwbólowych (ang. *Morphine equivalent dosing (MED)*). Dawka alternatywnego leku powinna być obliczona na podstawie uzyskanego działania przeciwbólowego, gdzie efekt przeciwbólowy otrzymany po podaniu 10 mg morfiny powinien być równoważny działaniu przeciwbólowemu innego opioidu [94]. W przypadku tapentadolu dawka odpowiadająca 30mg morfiny wynosi 75mg [89]. Jak udowodniono na podstawie badania *Etropolski 2010* w przybliżeniu ekwiwalentne całkowite dzienne zużycie tapentadolu IR i ER zapewnia ekwiwalentną skuteczność analgetyczną uśmierzania umiarkowanego do dużego bólu nocycyptywnego i podobną tolerancję leków, co w konsekwencji pozwala na bezpośrednią konwersję pomiędzy tymi dwoma formami leku o natychmiastowym (IR) i o przedłużonym (ER) uwalnianiu [87]. Na tej podstawie można posłużyć się współczynnikiem przelicznika dawek TAP IR vs MOR IR, który w badaniu *Kress 2014* został wyznaczony na 2,5:1 w oparciu o mediany modalnych dziennych dawek [86].

Ciągła infuzja remifentanilu w niskich dawkach (<0,1 µg/kg/min.) stanowi dobrą alternatywę dla pooperacyjnej terapii bólu w warunkach intensywnej terapii, podczas pierwszych 24-48 godzin, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami wątroby i nerek (Poziom B, patrz załącznik 8.1).

Opioidy stosowane donosowo (szczególnie leki lepiej rozpuszczalne w tłuszczach jak fentanyl) są skuteczne w opanowywaniu ostrego bólu (poziom wiarygodności II, patrz załącznik 8.1). Stosowanie opioidów w ciągłym wlewie w warunkach oddziałów wewnętrznych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem depresji oddechowej w porównaniu do innych metod stosowania opioidów pozajelitowo (poziom wiarygodności IV, patrz załącznik 8.1). Fentanyl podawany w postaci plastra nie powinien być stosowany w uśmierzaniu ostrego bólu z powodów bezpieczeństwa oraz trudności w krótkoterminowych modyfikacjach koniecznych do miareczkowania wymaganej dawki. Miareczkowanie opioidów w silnym ostrym bólu najlepiej prowadzić przy użyciu pojedynczych bolusów dożylnych, ponieważ pozwala to na szybsze osiągnięcie działania i pozwala wyeliminować trudne do oszacowania wchłanianie podczas podawania innymi drogami. Nie powinno się stosować fentanylu transmukozalnego oraz tabletek dopoliczkowych w uśmierzaniu ostrego bólu [17].

Oksykodon jest zalecany do stosowania w terapii bólu pooperacyjnego w dwóch formach. Pierwsza jako analgezja i.v. lub typu PCA (Poziom D, patrz załącznik 8.1) lub druga możliwość jako doustna kontynuacja terapii przeciwbólowej od 12 lub 24 godziny po zabiegu. Oksykodon pod względem budowy chemicznej jest zbliżony do kodeiny. Jego mechanizm działania związany jest z pobudzeniem obwodowych i ośrodkowych receptorów opioidowych typu mi oraz kappa. Receptory opioidowe typu kappa uczestniczą w mechanizmach powstawania bólu trzewnego, stąd też oksykodon wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną właśnie w bólach o lokalizacji trzewnej. Dodatkowo wykazuje działanie uspokajające. Z kolei oksykodon w postaci doustnej tabletki cechuje się wyższą w stosunku do morfiny biodostępnością po podaniu doustnym, która wynosi ponad 60%. Biodostępność formy o przedłużonym działaniu nie różni się od formy szybko działającej. W przypadku postaci krótko działającej (IR), oksykodon osiąga maksymalne stężenie w surowicy po około godzinie od momentu podania. Znalazł on swoje zastosowanie w różnych rodzajach bólu, począwszy od bólu ostrego (ból pourazowy, ból pooperacyjny) poprzez ból nowotworowy, neuropatyczny, aż do silnych bólów somatycznych, innych niż nowotworowe, takich

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

jak: bóle stawów, bóle reumatyczne oraz bóle w obrębie narządów ruchu. Oksykodon zapewnia łagodzenie bólu przy niewielkiej liczbie istotnych klinicznie działań niepożądanych [99, 100].

Tapentadol jest agonistą opioidowego receptora μ oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Oba mechanizmy mają udział w analgetycznym efekcie leku i wykazują wyraźną wzajemną synergistyczną reakcję. Z tego powodu tapentadol jest przez niektórych nazywany analgezą multimodalną zawartą w jednym związku chemicznym. Potencjał analgetyczny leku jest 2 do 3 razy mniejszy niż morfiny, mimo 50-krotnie mniejszego powinowactwa do receptora opioidowego. Badania przedkliniczne sugerują, iż dzięki złożonemu mechanizmowi działania tapentadolu może on działać skutecznie w modelach uszkodzeń nerwów i stanów zapalny, a także w bólach kości towarzyszących chorobie nowotworowej oraz w bólach mieszanych z elementami bólu nocyceptywnego oraz neuropatycznego [109]. W badaniach klinicznych udowodniono skuteczność oraz wyraźne korzyści wynikające ze stosowania tapentadolu we wszystkich mechanizmach bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zarówno w warunkach ambulatoryjnych oraz w użytku domowym (bóle trzewne i somatyczne) [78, 108]. Wykazano również w badaniach RCT, że tapentadol IR wykazuje podobną skuteczność kliniczną do oksykodonu IR, natomiast charakteryzuje się on lepszym profilem bezpieczeństwa niż oksykodon IR (zwłaszcza w odniesieniu do zaburzeń układu pokarmowego) [101, 102, 103].

Leki adjuwantowe

Istnieją dowody, że niektóre interwencje przeciwbólowe mają wpływ na ból pooperacyjny i/lub zapotrzebowanie na analgetyki, co powoduje zwiększenie oczekiwanej długości działania leków - określa się je mianem analgezji prewencyjnej (Poziom wiarygodności I, patrz załącznik 8.1). Leki mające działanie antagonistyczne na receptory NMDA wykazują prewencyjne działanie analgetyczne (poziom wiarygodności I). Okołooperacyjna analgeza zewnątrzoponowa w połączeniu z ketaminą podawaną dożylnie zmniejsza hiperalgezę i zapobiega powstawaniu bólu przewlekłego do jednego roku po operacjach okrężnicy, w porównaniu z analgezą dożylną w formie monoterapii (poziom wiarygodności II, patrz załącznik 8.1). Ketamina podawana dokanalowo (bez konserwantu) dodana do schematu analgezji zewnątrzoponowej opartej na opioidach poprawia zniesienie bólu bez łagodzenia działań niepożądanych (poziom wiarygodności I). Gabapentyna/pregabalina - zastosowane w okresie okołooperacyjnym jest skuteczne w zapobieganiu przewlekłym bólom pooperacyjnym. Leki te redukują związany z zabiegiem szkodliwy dopływ bodźców do ośrodkowego układu nerwowego i zmniejszają neuroplastyczność rdzenia kręgowego związaną z ośrodkową sensytyzacją (Poziom C, patrz załącznik 8.1) [17].

2.9. Polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej został przeprowadzony dla nowotworowego i innego niż nowotworowego ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Przeszukano i przeanalizowano strony internetowe poniższych organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie:

- *Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB);*
- *European Society of Regional Anaesthesia (ESRA);*
- *European Association of Urology (EAU);*
- *Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (ANZCA/FPM);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management (ASATFAPM);*
- *Wilderness Medical Society (WMS);*
- *American Pain Society (APS);*

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

- *American Academy of Family Physicians (AAFP);*
- *Intermountain Healthcare (IH);*
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE);*
- *Oregon Pain Guidance (OPG);*
- *The South African Society of Anaesthesiologists (SASA)*

Tabela 10. Wytyczne leczenia bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Wytyczne, rok	Zalecenia dotyczące stosowania
<p>PTBB (Misiółek 2014) [59]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozległe zabiegi operacyjne – analgezja multimodalna; ▪ droga podania: początkowo po zabiegach o dużym nasileniu bólu dożylny wlew leków nieopiodowych i/lub opioidów, możliwość zmiany na doustne; ▪ w niektórych sytuacjach zalecane kojarzenie silnych opioidów np. MOR+FEN lub MOR+OXY; ▪ nie zaleca się kojarzenia słabych opioidów (tramadol, kodeina) z silnymi; ▪ <u>zabiegi operacyjne połączone z miernym urazem tkanek:</u> <ul style="list-style-type: none"> - po zabiegu: metamizol (1–2,5 g, maks. 5 g/d) co 6–12 h i.v. i/lub paracetamol 0,5–1,0 g i.v. co 6 h w skojarzeniu (lub nie) + ketoprofen (50–100 mg) we wlewie i.v. co 12 h lub + deksketoprofen (50 mg) we wlewie i.v. co 8 h i/lub lidokaina 0,5–1 mg/kg/ h; - na żądanie w razie bólu: małe dawki opioidów i.v. (tramadol (10–20 mg) lub nalbufina (10 mg) lub MOR (1–2 mg) lub OXY (1–2 mg)); - przy braku skuteczności – opioidy iv. metodą PCA (OXY i/lub MOR i/lub fentanyl i/lub sufentanyl lub nalbufina lub tramadol); - od drugiej doby po zabiegu – możliwe leki doustne: nieopiodowe (metamizol 500 mg (maks. 5 g /d) i/lub — paracetamol 500 mg (maks. 4 g/d) — z lub bez NLPZ) i opioidowe (tramadol 5–20 kropli co 6–8 h (maks. 400 mg/d) lub OXY CR 10–20 mg (maks. 10–20 mg co 12 h) lub buprenorfina 0,2–0,4 mg co 6–8 h (maks. 2,4 mg/d) ▪ <u>zabiegi operacyjne połączone ze znacznym i rozległym urazem tkanek:</u> <ul style="list-style-type: none"> - po zabiegu: metamizol (1–2,5 g, maks. 5 g/d) co 6–12 h i.v. i/lub paracetamol 0,5–1,0 g i.v. co 6 h w skojarzeniu (lub nie) + ketoprofen (50–100 mg) we wlewie i.v. co 12 h lub + deksketoprofen (50 mg) we wlewie i.v. co 8 h, lidokaina 0,5–1 mg/kg/ h, ciągły wlew i.v. opioidu (np. MOR, OXY, fentanyl, sufentanyl, nalbufina); - bóle przebijające: dodatkowe dawki opioidów i.v. (MOR (1–2 mg) lub OXY (1–2 mg) – można powtórzyć po 15 min); - następne doby po zabiegu – rozważyć leki doustne: nieopiodowe (metamizol 500 mg (maks. 5 g/d) i/lub paracetamol 500 mg (maks. 4 g/d) z lub bez NLPZ) i opioidowe (tramadol 5–20 kropli co 6–8 h (maks. 400 mg/d) lub OXY CR 20–40 mg (maks. 20–40 mg co 12 h) lub buprenorfina podjęzykowo 0,2–0,4 mg co 6–8 h (maks. 2,4 mg/d)
<p>APS 2016 [56]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ analgezja multimodalna lub stosowanie różnych leków przeciwbólowych i technik w połączeniu z interwencjami nefarmakologicznymi; ▪ zalecana doustna nad dożylną drogą podania opioidów u pooperacyjnych pacjentów przy braku przeciwwskazań; ▪ unikanie domięśniowo podawanych leków przeciwbólowych; ▪ w razie potrzeby podawania pozajelitowego - droga podania i.v. PCA; ▪ nie zaleca się rutynowo podawania opioidów drogą i.v. PCA u nieleczonych opioidami dorosłych; ▪ u pacjentów leczonych systemowo opioidami zaleca się monitorowanie sedacji, stanu dróg oddechowych i innych AEs; ▪ przy braku przeciwwskazań zaleca się podawanie paracetamolu (0,5 – 1 g p.o. lub i.v. co 6h) lub NLPZ w analgezji multimodalnej; ▪ przed operacją rozważyć podanie celekoksybu (200-400 mg 0,5 – 1 h przed zabiegiem i 200 mg b.i.d po zabiegu) przy braku przeciwwskazań; ▪ rozważenie podania gabapentyny (0,6 – 1,2 g 1-2 przed zabiegiem i 0,6g po) lub pregabaliny (100 lub 300 mg przed zabiegiem lub 150 lub 300 mg przed i 12 h po) jako części leczenia multimodalnego; oraz rozważyć i.v. ketaminę** w multimodalnym leczeniu; ▪ rozważyć lidokainę i.v. u dorosłych po otwartej i laparoskopowej operacji jamy brzusznej przy braku przeciwwskazań**
<p>IH 2017 [91]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zalecane najniższe skuteczne dawki opioidów; ▪ zalecane jedynie niskie dawki opioidów o natychmiastowym uwalnianiu, krótko działające; ▪ zaleca się przepisywanie liczby leków na czas trwania bólu – ok. 3 dni, rzadziej na >7-10 dni; ▪ zaleca się zintegrowanie terapii nieopiodowej w celu zmniejszenia konsumpcji opioidów (terapia multimodalna, regionalna); ▪ zaleca się ponowną ocenę ostrego bólu o dużym nasileniu, który trwa za długo (potwierdzenie pierwotnej diagnozy, dostosowanie planu leczenia); ▪ przed podaniem opioidów ocena ryzyka wystąpienia depresji oddechowej wywołanej przez opioidy i ryzyka nadużyć; ▪ jeśli korzyści z terapii opioidami nie przeważają ryzyka – leki nieopiodowe (NLPZ lub inne przeciwbólowe, inne terapie)

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

AAFP 2013 [81]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agoniści opioidów (morfina) mogą być zastosowane jeśli leczenie opioidami (hydrokodon, OXY) w skojarzeniu z paracetamolem lub NLPZ nie jest wystarczające w kontroli bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego (klasa dowodów A); ▪ Tramadol jest mniej skuteczny niż hydrokodon/paracetamol i jest lekiem II linii leczenia bólu o nasileniu umiarkowanego do dużego (klasa dowodów B); ▪ Tapentadol (porównywalna skuteczność i znacząco mniejsze ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów i zaparć vs OXY) powinien być stosowany ostrożnie z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego
SASA 2016 [80]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ból o umiarkowanym nasileniu: kodeina, paracetamol, NLPZ, morfina, tramadol, skojarzenie oksykodon-nalokson; ▪ Ból o dużym nasileniu: PCA zewnątrzoponowo i bloki nerwowe, morfina, paracetamol, NLPZ, skojarzenie oksykodon-nalokson
ANZCA 2015 [82]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol podawany przed i wśród operacyjnie zmniejsza ryzyko wystąpienia wymiotów i nudności po operacji (efekt związany z lepszą analgezą, a nie zmniejszonym zastosowaniem opioidów) – poziom I; ▪ Tapentadol (porównywalna skuteczność i znacząco mniejsze ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów i zaparć vs opioidy) powinien być stosowany ostrożnie z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (poziom I); ▪ Występowanie klinicznie istotnych AEs (wymioty, nudności) opioidów jest zależne od ich dawki (poziom I); ▪ Gabapentyna, pregabalina, nioselektywne NLPZ, systemowa lignokaina i ketamina – leki „opioid-sparing” redukujące ryzyko wystąpienia AEs związanych z opioidami (poziom I); ▪ Tramadol wykazuje niższe ryzyko wystąpienia depresji oddechowej i w dawkach ekwiwalentnych w mniejszym stopniu osłabia funkcjonowanie GI (poziom II); ▪ w leczeniu ostrego bólu jeden opioid nie jest lepszy od innych, ale niektóre opioidy są lepsze u niektórych pacjentów (poziom II); ▪ Tapentadol wykazuje niższe ryzyko wystąpienia nadużyć niż OXY (poziom III-2);
OPG 2016 [89]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się zastosowanie opcji nieopioidowych zastosowanych w odpowiednio dobranych dawkach i z odpowiednią długością leczenia; ▪ Rozważając opcje opioidowe należy zbadać ryzyko pominięcia/nadużycia dawek; przepisując opioidy zastosować najniższe możliwe dawki przez najkrótszy okres (3 – 7 dni –3 dni wystarczające ok. 10 dawek opioidu IR dla większości wypadków czy mniejszych operacji, do 7 dni dla poważniejszych wypadków (złamania)); w przypadku powrotu pacjenta po kolejne dawki opioidów należy skierować pacjenta do oceny stanu i można przepisać dodatkowe dawki opioidów jedynie w przypadku jeśli jest to klinicznie uzasadnione, w przeciwnym razie kontynuować terapię z zastosowaniem opcji nie-opioidowych w kontroli ostrego bólu; ▪ w przypadku rozpoczęcia leczenia opioidami lekarz powinien przepisać najniższe efektywne dawki preparatów IR i ocenić indywidualnie korzyści do ryzyka w przypadku zwiększania dawek do ≥ 50 MED (ekwiwalentu miligrama morfiny)/d i powinien unikać zwiększania dawki do ≥ 90 MED./d lub ostrożnie uzasadniać decyzję do titracji do tak wysokiej dawki; ▪ Po rozległych operacjach u pacjentów nie stosujących wcześniej opioidów, zaleca się opioidy w leczeniu bólu o dużym nasileniu, leczenie należy przerwać po ustąpieniu bólu, lub gdy może być tolerowany, nie później niż 6 tygodni po operacji.
KCE 2017 [90]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku wymaganego leczenia rozważyć doustne NLPZ przy zastosowaniu najmniejszej efektywnej dawki w najkrótszym czasie; ▪ Nie zaleca się rutynowo leczenia paracetamolem w monoterapii leczenia LBP z lub bez bólu radiacyjnego; ▪ W leczeniu ostrego LBP (z lub bez bólu radiacyjnego) przepisać słabe opioidy (z lub bez paracetamolu) przez najkrótszy możliwy okres czasu jedynie jeśli NLPZ są przeciwwskazane, nietolerowane lub nieskuteczne;

** słabe rekomendacje

3. INTERWENCJA

3.1. Informacje o wnioskowanej interwencji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Palexia® (IR) (substancja czynna: tapentadol w postaci chlorowodoru; tabletki o natychmiastowym uwalnianiu).

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) tapentadol należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwbólowe; opioidy, inne opioidy; kod ATC: N02AX06 [4]. Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego jest on silnym lekiem przeciwbólowym, należy do grupy silnych opioidów. W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencja będzie określana w skrócie jako tapentadol IR (TAP_{IR}). Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela . Podstawowe informacje rejestracyjne [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Palexia
Postać farmaceutyczna	50, 75 i 100 mg, tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	Każda kapsułka zawiera <ul style="list-style-type: none">• 50 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru) i 24,74 mg laktozy• 75 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru) i 37,11 mg laktozy• 100 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru) i 49,48 mg laktozy
Wygląd produktu leczniczego	<ul style="list-style-type: none">• 50 mg - Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 7 mm, oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H6” z drugiej strony.• 75 mg - Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 8 mm, oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H7” z drugiej strony.• 100 mg - Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 9 mm, oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H8” z drugiej strony
Rodzaj i zawartość opakowania*	Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowania po 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabletek powlekanych. Blistry jednodawkowe PVC/PVDC/Aluminium. Opakowania po 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabletek powlekanych
Dopuszczenie do obrotu na terenie Polski	26.05. 2011
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu	19.05. 2016
Podmiot odpowiedzialny	Grünenthal GmbH

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

3.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki opioidowe.

Kod ATC: N02AX06.

Mechanizm działania

Tapentadol jest silnie działającą substancją przeciwbólową z właściwościami agonisty receptora opioidowego μ (MOR) oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI – *noradrenaline reuptake inhibitor*). Mechanizmy te biorą udział w analgetycznym efekcie leku wykazując jednocześnie wzajemną synergistyczną reakcję. Tapentadol wywołuje działanie przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów. Potencjał analgetyczny leku jest 2 do 3 razy mniejszy i wykazuje 50-krotnie mniejsze powinowactwo do receptora opioidowego niż morfina [4, 78, 88]. Współdziałanie obu mechanizmów (MOR i NRI) przyczynia się

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

do mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z klasycznymi opioidami, takimi jak oksykodon [31].

3.3. Wskazanie do stosowania

Lek Palexia® (IR) jest wskazany w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, u których jedynie zastosowanie opioidowego leku przeciwbólowego pozwoli na prawidłowe leczenie [4].

3.4. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Schemat dawkowania należy dostosować do indywidualnego nasilenia dolegliwości bólowych danego pacjenta, wcześniejszego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta.

Dorośli: zwykle stosuje się 1 tabletkę co 4 do 6 godzin. Zalecaną dawką początkową jest tabletkę powlekana 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.

Sposób podania

Produkt leczniczy Palexia należy przyjmować, popijając wystarczającą objętością płynu. Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub niezależnie od posiłków [4].

3.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W razie jednoczesnego stosowania leku Palexia z niektórymi lekami nasennymi lub uspokajającymi (np. barbiturany, benzodiazepiny) lub przeciwbólowymi, jak morfina i kodeina (także jako lek przeciwkaszlowy) może wystąpić niebezpiecznie wolne lub płytkie oddychanie (depresja oddechowa).

W razie jednoczesnego stosowania leku Palexia i leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy (np. benzodiazepiny, leki przeciwpysychotyczne, antagoniści receptorów histaminowych H1, opioidy, alkohol) może dojść do nasilenia uspokajającego działania tapentadolu i zaburzać zdolność koncentracji.

Dlatego, w przypadku planowania jednoczesnego zastosowania produktu leczniczego Palexia z lekami hamującymi czynność oddechową lub czynności ośrodkowego układu nerwowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu stosowanych produktów leczniczych.

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

Zespół serotoninowy występuje rzadko, natomiast donoszono o zagrożeniu życia u niektórych pacjentów, którzy stosowali tapentadol jednocześnie z tak zwanymi lekami serotonergicznymi (np. pewne leki stosowane w leczeniu depresji). Objawami zespołu serotoninowego mogą być np. splątanie, niepokój ruchowy, gorączka, pocenie się, niekontrolowany ruch kończyn lub oczu, niekontrolowane szarpnięcia mięśni, mioklonia (pewien rodzaj mimowolnych skurczów mięśni) i biegunka.

Wymagana jest ostrożność w trakcie stosowania leku Palexia z lekami opioidowymi z grupy mieszanych agonistów/antagonistów receptora „mi” (np. pentazocyna, nalbufina) lub częściowych agonistów receptora „mi” (np. buprenorfina). Istnieje możliwość, że jednoczesne stosowanie leku Palexia i buprenorfiny wpłynie na konieczność zwiększenia dawki częściowego agonisty receptora „mi”, skutkując możliwym wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa.

Jednoczesne stosowanie leku Palexia z silnymi inhibitorami lub induktorami (np. ryfampicyna, fenobarbital, dziurawiec zwyczajny) enzymów koniecznych do usunięcia tapentadolu z organizmu, może wpłynąć na zmniejszenie skuteczności tapentadolu lub zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie gdy zaczyna się lub kończy ich podawanie.

Tapentadol jest eliminowany z organizmu z użyciem mechanizmu sprzęgania z kwasem glukuronowym za pośrednictwem transferazy urydynodifosforanowej (ang. uridine diphosphate transferase – UGT), głównie jej izoform UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Z tego powodu jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów tych izoenzymów (np. ketokonazolu, flukonazolu, kwasu meklofenamowego) może prowadzić do zwiększonego ogólnoustrojowego narażenia na działanie tapentadolu.

Leku Palexia nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami MAO (leki stosowane w leczeniu depresji), lub u pacjentów, którzy przyjmowali je w ciągu ostatnich 14 dni, gdyż możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu krążenia.

Produkt leczniczy Palexia to tabletki powlekane, zawierające laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Nie należy pić alkoholu podczas stosowania leku Palexia, ponieważ niektóre działania niepożądane, takie jak senność, mogą się nasilić [4].

3.6. Przeciwwskazania

Nie zaleca się stosowania leku Palexia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni stosować tego leku. W razie umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby należy zalecić inny schemat dawkowania, zaczynając od najmniejszej możliwej dawki, podawanej nie częściej niż co 8 godzin. Pacjenci z niewielkimi zaburzeniami czynności wątroby nie wymagają dostosowania dawki. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie powinni stosować tego leku. W razie łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek dostosowanie dawki nie jest wymagane. Lek przeciwwskazany jest dla osób z nadwrażliwością na tapentadol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład tabletki. Niewskazane jest stosowanie leku Palexia u pacjentów, u których przeciwwskazane są leki z grupy agonistów receptora opioidowego μ , np. u pacjentów z istotną depresją oddechową lub u pacjentów z ostrą lub ciężką astmą oskrzelową lub hiperkapnią. Stosowanie tapentadolu jest nieodpowiednie dla chorych z niedrożnością jelit lub podejrzeniem niedrożności jelit lub dla pacjentów z ostrym zatruciem alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi lub substancjami psychoaktywnymi [4].

3.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Palexia:

- w czasie ciąży, chyba, że lekarz zdecyduje o jego stosowaniu,
- podczas porodu, ponieważ może spowodować niebezpieczne zwolnienie lub spłytenie oddechu noworodka (zahamowanie oddychania)
- w czasie karmienia piersią, ponieważ lek może być wydzielany z mlekiem [4]

3.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane o nasileniu łagodnym i umiarkowanym są najczęściej występującymi u pacjentów leczonych tapentadolem w zestawieniu z grupą pacjentów leczonych placebo. Do głównie występujących zalicza się działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (żołądka i jelit), a także układu nerwowego – nudności, wymioty, zawroty i ból głowy oraz senność.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób): mdłości, wymioty, zawroty głowy, senność, bóle głowy.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób): brak apetytu, lęk, splątanie, omamy, zaburzenia snu, niezwykle marzenia sennie, drżenie, napadowe zaczerwienienie twarzy, zaparcia, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, świąd, nadmierne pocenie się, wysypka, kurcze mięśniowe, uczucie osłabienia, zmęczenie, uczucie zmiany temperatury ciała.

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób): depresyjny nastrój, dezorientacja, pobudliwość (wzburzenie), nerwowość, niepokój ruchowy, nastrój euforyczny, zaburzenia koncentracji, pogorszenie pamięci, uczucie zbliżającego się zasłabnięcia, nadmierne uspokojenie, zaburzenia równowagi (ataksja), zaburzenia mowy (dyszartria), mrowienie, nieprawidłowe wrażenia skórne (np. cierpięcie, klucie), kurcze mięśniowe, zaburzenia widzenia, szybsze bicie serca, palpacje, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, niebezpiecznie wolne lub płytkie oddychanie (zahamowanie oddychania), zmniejszenie nasycenia krwi tlenem, krótki oddech, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, pokrzywka, uczucie ociężałości, trudności z oddawaniem moczu, częstomocz, zespół odstawienny, zatrzymanie wody w tkankach (obrzęk), uczucie nienormalności, uczucie upojenia alkoholowego, drażliwość, uczucie odprężenia.

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób): reakcje alergiczne na lek (włączając obrzęk naczynioruchowy, anafilaksję i wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia myślenia, napady padaczkowe, zmniejszony stopień świadomości, zaburzenia koordynacji, wolniejsze bicie serca, zaburzone opróżnianie żołądka [4].

3.9. Informacje dla pacjenta/ opiekuna

Lek Palexia może powodować uzależnienie fizyczne i psychiczne. W wypadku skłonności do nadużywania leków lub występowania uzależnień leczenie powinno być krótkotrwałe i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Produkt leczniczy Palexia może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na możliwość niekorzystnego wpływu na funkcje ośrodkowego układu nerwowego. [4].

3.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwy handlowe preparatów ją zawierających (Palexia®, Tapal®, Yantil®, Nucynta®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.07.2018 w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Rekomendacje refundacyjne dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu ostrego bólu o natężeniu umiarkowanym do dużego odnaleziono na stronach: SMC (Szkocja) [32], AWMSG (Walia) [33], NCPE (Irlandia) [96], APC (Wielka Brytania) [95]. Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną (NCPE) oraz 3 negatywne rekomendacje (SMC, AWMSG, APC) dla ocenianej interwencji w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego. Informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu we wskazaniu rejestracyjnym: leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
NCPE	Irlandia, kwiecień 2011	TAK	Nie przeprowadzono pełnej farmakoekonomicznej oceny TAP IR ze względu na niższy koszt nabycia TAP IR od komparatora (oksykodon IR). Lek jest rekomendowany dla pacjentów, którzy nie tolerują obecnie dostępnych silnych opioidów.
AWMSG	Walia, Wrzesień 2011	Formalnie nie może być pozytywna przy braku wniosku firmy	Brak dokumentacji farmakoekonomicznej złożonej przez podmiot odpowiedzialny.
SMC	Szkocja, luty 2012	Formalnie nie może być pozytywna przy braku wniosku firmy	Brak dokumentacji farmakoekonomicznej złożonej przez podmiot odpowiedzialny uniemożliwia pozytywną rekomendację.
APC*	Lokalna Komisja Receptariuszowa Wielka Brytania, marzec 2018	NIE	Ograniczone dowody kliniczne (porównanie z placebo i oksykodonem)** i koszt leku.

* The Pan Mersey Area Prescribing Committee

** Zastrzeżenie nie odpowiada faktom, ponieważ są dostępne badania RCT vs morfina

3.11. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla wnioskowanej interwencji – tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwy handlowe preparatów ją zawierających (Palexia®, Nucynta®, Yantil®, Tapal®).

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

- Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia [34];
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [35];

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

- *Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV) [36];*
- *Danish Medicines Agency (DMA) [37];*
- *College voor zorgverzekeringen (CVZ) [38];*
- *Medical Product Database (MPD) [38];*
- *Open Drug Database (ODD) [40];*
- *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique (CBIP) [41];*
- *Agenzia Italiana del Farmac (AIF) [42];*
- *Haute Autorité de Santé (HAS) [43];*
- *Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) [44];*
- *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) [45];*
- *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) [46];*
- *Health Canada (HC) [47].*

Odnalezione decyzje refundacyjne dotyczące tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu zostały zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 12. Decyzje refundacyjne dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu we wskazaniu rejestracyjnym: leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych [40, 120].

Organizacja/ kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji
Czechy	Refundacja
Dania	100%
Niemcy	100%
Grecja	Refundacja
Irlandia	100%
Norwegia	100%
Słowacja	90%
Słowenia	Refundacja
Szwecja	100%
Szwajcaria	90%
Wielka Brytania	100%

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu jest aktualnie całkowicie refundowany w przedmiotowym wskazaniu rejestracyjnym w Danii, Niemczech, Irlandii, Norwegii, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii. W Szwajcarii oraz Słowacji poziom refundacji tapentadolu IR wynosi 90%. Tapentadol jest też refundowany w Czechach, Grecji i Słowenii.

Zgodnie z aktualnym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 1 lipca 2018 r. [76] preparat Palexia® nie jest obecnie refundowany.

4. KOMPARATORY

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp i uzasadnienie wyboru komparatorów

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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania preparatu, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2,3].

W Deklaracji IASP podpisanej w 2010 roku przez przedstawicieli 64 krajowych oddziałów Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (*Montreal International Association for the Study of Pain*) określono, iż każdy człowiek ma prawo do dostępności leczenia bólu bez jakiegokolwiek dyskryminacji [27].

Obecnie w leczeniu bólu stosowane są następujące grupy leków (w oparciu o trójstopniową drabinę analgetyczną WHO, zgodnie z którą leczenie zaczyna się od pierwszego stopnia, a w przypadku braku ustąpienia lub nasilenia bólu przechodzi się do stopnia wyższego) [5, 7, 8]:

- I stopień drabiny
 - analgetyki nieopiodowe (np. paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne) ± leki uzupełniające (koanalgetyki);
- II stopień drabiny
 - słaby opioid (np. tramadol, kodeina, dihydrokodeina, morfina oraz oksykodon w niskich dawkach) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub ± leki uzupełniające (koanalgetyki);
- III stopień drabiny
 - silny opioid (np. tapentadol, morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub ± leki uzupełniające (koanalgetyki) [9].

W terapii bólu pooperacyjnego jako podstawowe leki stosuje się: metamizol, paracetamol, NLPZ, słabe i mocne opioidy oraz środki znieczulenia miejscowego, podawane osobno lub w połączeniu z koanalgetykami. Leki te można stosować jako monoterapię lub jako multimodalną terapię, w celu wykorzystania różnych mechanizmów i miejsc działania, charakteryzujących każdy z leków [17].

Wytyczne polskiej praktyki klinicznej (zalecenia PTTB z roku 2014) omówione szerzej w rozdziale 2.9 zalecają dla pacjentów z ostrym bólem o dużym nasileniu zastosowanie w pierwszym kroku w okresie pooperacyjnym terapię przeciwbólową składającą się z dożylnych wlewów leków nieopiodowych i/lub opioidowych, uprzednio

odpowiednio zmiareczkowanych w celu zapewnienia minimalnie skutecznego stężenia analgetyku we krwi i aktywności przez cały okres uśmierzania bólu.

Analizując wskazania rejestracyjne wszystkich dopuszczonych do obrotu preparatów leczniczych w terapii ostrego bólu umiarkowanego do silnego aktualnie na wykazie leków zarejestrowanych w Polsce na stronie Ministerstwa Zdrowia uwzględnione są poniższe substancje czynne:

- buprenorfina
- dihydrokodeina
- fentanyl
- morfina
- oksykodon
- tapentadol
- tramadol + paracetamol [76].

Przy wyborze komparatora dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (TAP IR) należy uwzględnić leki będące opioidami ze względu na jego wskazanie rejestracyjne: leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, u osób dorosłych, u których ból ten może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych [4]. Istotnym jest, żeby uwzględnić, iż tapentadol należy do trzeciego stopnia drabiny analgetycznej, czyli do grupy silnych leków opioidowych, dlatego też powinien być porównywany do leków w obrębie tej samej grupy. W związku z powyższym zdecydowano o wykluczeniu tramadolu oraz dihydrokodeiny jako komparatorów, gdyż leki te zaliczane są do słabych opioidów stanowiących drugi stopień drabiny analgetycznej.

Podobną decyzję podjęto w odniesieniu do fentanylu. Fentanyl jest zaliczany do silnych leków opioidowych oraz posiada pozytywny status refundacyjny w Polsce we wskazaniu do leczenia bólu przebijającego u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków. Wskazanie to różni się od wskazania dla tapentadolu, gdyż ograniczone jest wyłącznie do pacjentów z bólami przebijającymi w przebiegu choroby nowotworowej. [REDACTED]

Opioidy stanowią jedną z dobrze znanych ścieżek leczenia bólu pooperacyjnego o nasileniu od umiarkowanego do silnego, a ich dawkowanie wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta poprzez ocenę bólu i ewentualnych działań niepożądanych nowo wprowadzonego leczenia. Zastosowanie dożylniej drogi podania opioidów (morfina, oksykodon, fentanyl) na samym początku okresu pooperacyjnego, z możliwością zmiany na doustną postać leku, stanowi doskonałe rozwiązanie dla terapii silnego bólu pooperacyjnego, umożliwiając tym samym eliminację stosowania drogi podskórnej i domięśniowej, która może być przyczyną niekontrolowanej (zmiennej) absorpcji leków i słabej skuteczności analgetycznej [59].

Mając na uwadze wybór komparatora umożliwiającego przeprowadzenie najbardziej wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa, rozpatrywano leki z tej samej grupy silnych opioidów, których wskazania rejestracyjne są zgodne ze wskazaniem stanowiącym przedmiot analizy, a także leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne w podobnym wskazaniu, ich status refundacyjny, [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 13. [Redacted]

Nazwa substancji czynnej, postać	Udział poszczególnych substancji czynnych w leczeniu ambulatoryjnym ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego	
	Liczba OME	Procentowy udział
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu, należy do silnych leków opioidowych, rekomendowanych przez wytyczne PTBB do leczenia bólu pooperacyjnego. Jest to lek refundowany w Polsce ze wskazaniem do leczenia bólu od umiarkowanego do silnego nasilenia, zbliżonym do wskazania dla tapentadolu. Występuje w formie doustnej (tabletki), stanowiąc tę samą formę dystrybucji co badana interwencja. Według wspomnianych wytycznych PTBB 2014 oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu może być stosowany w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego ze względu na dwufazowy model wchłaniania (pierwsza faza działania występuje po ok. 40 min, z następnym powolnym uwalnianiem leku przez 12 godzin, z jednoczesnym utrzymaniem stałego stężenia analgetycznego leku w surowicy). Ta możliwość uzyskania w krótkim okresie czasu stanu równowagi w osoczu stanowi znaczącą przewagę oksykodonu nad morfiną o kontrolowanym uwalnianiu [59]. **W związku z pozytywnym statusem refundacyjnym, formą podania, częstością stosowania oraz wskazaniem pokrywającym się z informacjami zawartymi w ChPL dla tapentadolu IR, jak również rekomendacją polskich i zagranicznych wytycznych oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY ER) stanowi adekwatny komparator dla tapentadolu IR.** 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 [82, 89]. Z tego powodu OXY IR mógłby stanowić odpowiednią alternatywę do porównania z tapentadolem IR niezależnie od wymuszonego brakiem refundacji zaniżonego stosowania w Polsce.

Morfina jest wiodącym przedstawicielem silnych leków opioidowych, jest refundowana [redacted]. A ponadto jest najczęściej dobieranym komparatorem dla innych opioidów podawanych doustnie lub w iniekcjach w celu określenia ich działania [59, 93].

W zestawieniu z pochodną – buprenorfiną, morfina stanowi złoty standard leczenia przeciwbólowego [redacted]. Biorąc pod uwagę powyższe, morfina IR w postaci tabletek została uznana za kolejny po oksykodonie ER adekwatny komparator dla tapentadolu IR w przedmiotowym wskazaniu.

Rozpatrując formę podania leku, buprenorfina dostępna jest w postaci tabletki podjęzykowej, a więc charakteryzuje się odmienną formą dystrybucji niż tapentadol [redacted]. Z tego powodu buprenorfina nie została uwzględniona jako alternatywny komparator dla ocenianej interwencji.

4.2. Podsumowanie wyboru komparatora

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)**.

Wybór komparatorów jest zgodny z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ o „minimalnych wymaganiach” z 2 kwietnia 2012 r. [3]. Co więcej decyzja o wyborze dwóch komparatorów – morfina o natychmiastowym uwalnianiu oraz oksykodon o przedłużonym uwalnianiu, oznacza, iż przekroczono minimalny poziom wymagania, dotyczący porównania „z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną” (par. 4 ust. 3 pkt 1) [3].

Charakterystyka morfiny IR oraz oksykodonu została zestawiona w podrozdziale 4.3, natomiast poziom finansowania opioidowych leków przeciwbólowych potencjalnie rozważanych jako komparatory w Załączniku 8.2.

4.3. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki alternatywnych technologii medycznych wskazanych jako adekwatne komparatory dla ocenianej interwencji.

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

Tabela 14. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: oksykodon ER na przykładzie ChPL OxyContin® [117].

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	OxyContin®, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Kod ATC, grupa terapeutyczna	N02A A05
Substancja czynna	<p>OxyContin 5 mg:</p> <p>Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg oksykodonu chlorowodorku (<i>oxycodoni hydrochloridum</i>), co odpowiada 4,5 mg oksykodonu.</p> <p>OxyContin 10 mg:</p> <p>Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg oksykodonu chlorowodorku (<i>oxycodoni hydrochloridum</i>), co odpowiada 9,0 mg oksykodonu.</p> <p>OxyContin 20 mg:</p> <p>Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodorku (<i>oxycodoni hydrochloridum</i>), co odpowiada 17,9 mg oksykodonu.</p> <p>OxyContin 40 mg:</p> <p>Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 40 mg oksykodonu chlorowodorku (<i>oxycodoni hydrochloridum</i>), co odpowiada 35,9 mg oksykodonu.</p> <p>OxyContin 80 mg:</p> <p>Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 80 mg oksykodonu chlorowodorku (<i>oxycodoni hydrochloridum</i>), co odpowiada 71,7 mg oksykodonu.</p>
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mi i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych. Oksykodon jest agonistą receptorów opioidowych nieposiadającym działania przeciwnego.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Ból od umiarkowanego do silnego nasilenia.*
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Podanie doustne</p> <p>Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.</p> <p>W celu odpowiedniego doboru dawki produkt dostępny jest w różnych dawkach.</p>
Sposób podawania	<p>Tabletki o przedłużonym uwalnianiu OxyContin należy przyjmować zgodnie z ustalonym dawkowaniem dwa razy na dobę, zawsze w tych samych godzinach.</p> <p>Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od nich, popijając je wystarczającą ilością płynu. Tabletek OxyContin nie należy łamać ani żuć</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>- Może wystąpić nasilenie działania leków hamujących aktywność OUN podczas jednoczesnego stosowania oksykodonu z produktami leczniczymi o działaniu ośrodkowym, takimi jak: leki uspokajające, leki nasenne, pochodne fenotiazyny, neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwwymiotne i inne opioidy, które mogą nasilać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza depresji oddechowej.</p> <p>- Należy unikać jednoczesnego przyjmowania oksykodonu oraz alkoholu.</p> <p>- Paroksetyna i chinidyna, mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do wzrostu stężenia oksykodonu w osoczu.</p>

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

Informacje	Dane
	<p>- Oksykodon należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory MAO lub u pacjentów, którzy stosowali inhibitory MAO w ciągu ostatnich dwóch tygodni ze względu na interakcje.</p> <p>- Leki o działaniu cholinolitycznym (np. psychotropowe, przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, leki przeciw chorobie Parkinsona) mogą nasilać cholinolityczne działania niepożądane oksykodonu, takie jak zaparcia, suchość w jamie ustnej lub zaburzenia wydalania moczu.</p> <p>- W trakcie równoczesnego stosowania oksykodonu i leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny obserwowano przypadki klinicznie istotnego zmniejszenia lub zwiększenia wartości wskaźnika protrombinowego - INR.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na oksykodonu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Oksykodonu nie wolno stosować w żadnej sytuacji, w której stosowanie opioidów jest przeciwwskazane: ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem, podwyższony poziom dwutlenku węgla we krwi (hiperkarbia), ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc, serce płucne, ciężka astma oskrzelowa lub niedrożność porażenna jelit.</p>
Działania niepożądane	<p><u>Bardzo często: $\geq 1/10$</u></p> <p>uspokojenie polekowe (senność aż do zaburzeń świadomości), zawroty głowy, ból głowy, zaparcia, nudności, wymioty, świąd;</p> <p><u>Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$</u></p> <p>zmniejszenie apetytu do utraty apetytu, zmiany nastroju i osobowości (np. lęk, depresja), zmniejszona aktywność, niepokój, nadmierna aktywność psychoruchowa, nerwowość, bezsenność, nieprawidłowe myślenie, stan splątania, drżenie mięśniowe, duszność, ból brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, czkawka, niestrawność, reakcje skórna / wysypka, nadmierna potliwość, bolesne oddawanie moczu, nagłe parcie na pęcherz, stany osłabienia;</p> <p><u>Niezbędnie często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$</u></p> <p>nadwrażliwość, odwodnienie, pobudzenie, chwiejność emocjonalna, euforia, zaburzenia percepcji (np. halucynacje, brak świadomości), spadek popędu płciowego, uzależnienie od leku, niepamięć, zaburzenia koncentracji, napady drgawkowe (zwłaszcza u osób z padaczką lub ze skłonnością do drgawek), migrena, zaburzenia smaku, zwiększone napięcie mięśniowe, mimowolne skurcze mięśni, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, parestezje, zaburzenia mowy, omdlenia, zwężenie źrenic, osłabienie widzenia, zaburzenia słuchu, zawroty głowy, kołatanie serca (w kontekście objawów zespołu odstawienia), tachykardia, rozszerzenie naczyń, zmiany głosu, kaszel, depresja oddechowa, dysfagia, odbijanie się, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niedrożność jelit, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, suchość skóry, zatrzymanie moczu, impotencja, dreszcze, uzależnienie fizyczne obejmujące objawy odstawienia, tolerancja na lek, ból (np. ból w klatce piersiowej), złe samopoczucie, obrzęk, obrzęk obwodowy, pragnienie, przypadkowe urazy;</p> <p><u>Rzadko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$</u></p> <p>opryszczka, zwiększenie apetytu, niedociśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna, Smoliste stolce, choroby zębów, krwawienia z dziąseł, pokrzywka, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała;</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Norpharma A/S Frydenlandsvej 30 2950 Vedbæk</p>

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

Informacje	Dane
	Dania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	OxyContin 5 mg: 14524 OxyContin 10 mg: 14525 OxyContin 20 mg: 14526 OxyContin 40 mg: 14527 OxyContin 80 mg: 14528
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26 marzec 2008
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany

* Pozostałe refundowane leki zawierające oksykodon (Accordeon®, Oxydolor® oraz Reltebon®) posiadają wskazanie - Silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi

Tabela 15. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: morfina IR [48].

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Sevredol®, tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: N02AA01, naturalne alkaloidy opium
Substancja czynna	Jedna tabletkę 10 mg zawiera 10 mg siarczanu morfiny (co odpowiada 7,5 mg morfiny); Jedna tabletkę 20 mg zawiera 20 mg siarczanu morfiny (co odpowiada 15,0 mg morfiny);
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Morfina jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, wybiórczym agonistą receptorów opioidowych (silny agonista receptorów mi, słabszy receptorów kappa i delta).
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Jest wskazany do zwalczania średnio natężonych i silnych bólów nieustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Dawkowanie</u> Dawkę należy dobrać indywidualnie w zależności od natężenia bólu, wieku pacjenta i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe, tak aby doprowadzić do ustąpienia bólu i utrzymania działania przeciwbólowego do chwili podania następczej dawki. <u>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:</u> 10 mg (1 tabletkę 10 mg lub pół tabletki 20 mg) lub 20 mg siarczanu morfiny (1 tabletkę 20 mg lub 2 tabletki 10 mg) co 4 godziny. <u>Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:</u> 5mg (pół tabletki 10 mg) lub 10 mg siarczanu morfiny (1 tabletkę 10 mg lub pół tabletki 20 mg) co 4 godziny. <u>Dzieci w wieku od 3 do 5 lat:</u> 5 mg siarczanu morfiny (pół tabletki 10 mg) co 4 godziny
Sposób podawania	Doustny
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	Należy rozważyć następujące interakcje tego produktu: – jednoczesne stosowanie morfiny i innych leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego, takich jak środki znieczulające, leki nasenne i uspokajające (jak benzodiazepiny), inne leki opioidowe, neuroleptyki, barbiturany,

Informacje	Dane
	<p>leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne oraz inne opioidy lub alkohol, może nasilać działania niepożądane morfiny podanej w terapeutycznej dawce. Ich jednoczesne stosowanie może prowadzić do wystąpienia depresji ośrodka oddechowego, sedacji, niedociśnienia, śpiączki lub śmierci.</p> <ul style="list-style-type: none"> - leki o działaniu przeciwholinergicznym (np. leki psychotropowe, leki przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, leki przeciw chorobie Parkinsona) mogą nasilać niepożądane antycholinergiczne działanie opioidów (np. zaparcia, suchość w jamie ustnej lub zaburzenia w oddawaniu moczu). - cymetydyna i inne leki wpływające na metabolizm morfiny w wątrobie mogą powodować zwiększenie stężenia morfiny w osoczu krwi, jako skutek zahamowanego jej metabolizmu. - morfina może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie. - jednoczesne stosowanie ryfampicyny może osłabiać działanie morfiny. - jednoczesne stosowanie z lekami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym w stosunku do receptora opioidowego (pentazocyna, nalbufina, butorfanol, buprenorfina) może powodować wystąpienie objawów odstawienia;
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - niedrożność porażenna jelit lub podejrzenie niedrożności porażennej jelit - zespół ostrego brzucha - ostre choroby wątroby - niekontrolowane drgawki - równoczesne stosowanie z inhibitorami MAO i w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO - karmienie piersią
Działania niepożądane	<p><u>Bardzo często (≥ 1/10)</u> Zmienność nastroju, głównie euforia ale też obniżenie nastroju, zaparcia (podczas długotrwałego leczenia), nudności;</p> <p><u>Często (≥ 1/100 do < 1/10)</u> Zmniejszony apetyt aż do utraty apetytu, zmiany poziomu aktywności (zazwyczaj obniżenie, ale też podwyższony poziom aktywności lub stany pobudzenia), bezsenność, zmiany czynności poznawczych i sensorycznych (np. zaburzenia myślenia, zaburzenia percepcji i (lub) halucynacje, stan splątania), bóle głowy, zawroty głowy, senność, niekontrolowane skurcze mięśni, wymioty (szczególnie na początku leczenia), bóle brzucha, jadłowstręt (anoreksja), suchość w ustach, nadmierne pocenie się, wysypka, zaburzenia w oddawaniu moczu, stany osłabienia, astenia, zmęczenie, złe samopoczucie, świąd;</p> <p><u>Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)</u> Reakcje nadwrażliwości, napady drgawkowe, wzmożone napięcie, parestezje, omdlenia, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, tachykardia, bradykardia, istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego, istotne klinicznie podwyższenie ciśnienia tętniczego, zaczerwienienie twarzy, obrzęk płuc pochodzenia niesercowego (również w wyniku pośpiesznego zwiększania dawki), skurcz mięśni oskrzeli, depresja oddechowa, niedrożność jelit, niestrawność, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, pokrzywka, zatrzymanie moczu, obrzęk obwodowy;</p> <p><u>Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)</u> Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych lub zapalenie trzustki, kolka żółciowa, kolka nerkowa, uzależnienie fizyczne objawiające się zespołem odstawienia;</p> <p><u>Bardzo rzadko (< 1/10 000)</u> Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu ADH (zespół SIADH; objaw</p>

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

Informacje	Dane
	wiodący: hiponatremia), uzależnienie psychiczne, drżenie, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie i oczopląs, duszność, zmiany w uzębieniu, jednak dokładny związek z leczeniem morfiną nie został ustalony, inne wysypki, takie jak osutka, skurcze mięśni, sztywność mięśni, dreszcze, zaburzenia erekcji, brak miesiączki;
Podmiot odpowiedzialny	Mundipharma A/S Frydenlundsvej 30 2950 Vedbæk Dania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Sevredol 10 mg: 8826 Sevredol 20 mg: 8827
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	23 czerwca 2001
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany

5. WYNIKI ZDROWOTNE

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

Dodatkowo punkty końcowe, które powinny być oceniane w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano na podstawie informacji zamieszczonych w wytycznych EMA zawartych w dokumencie *Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain; EMA/CHMP/970057/2011* [50], a także w oparciu o wytyczne *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (ANZCA/ FPM 2015) [82], *The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland* (AAGBI 2013) [92]. Poniżej podsumowano w tabeli zalecane punkty końcowe, które powinny być oceniane w badaniach dotyczących leczenia ostrego bólu.

Tabela 16. Punkty końcowe zalecane na podstawie wytycznych EMA, ANZCA/FPM i AAGBI

Wytyczne	Punkty końcowe	Skale
EMA 2016	Natężenie bólu - ze względu na subiektywne odczucia chorych, najbardziej odpowiednią metodą weryfikacji są skale oceny bólu. Intensywność bólu stanowi kluczową miarę określającą skuteczność stosowanego leczenia przeciwbólowego	Wytyczne EMA wskazują na skale analogową (VAS , ang. <i>Visual Analogue Scale</i>), numeryczną (NRS , ang. <i>Numeric Rating Scale</i>) oraz werbalną (VRS , ang. <i>Verbal Rating Scale</i>). Do wielowymiarowej oceny bólu uwzględniającej różne jego komponenty zalicza się kwestionariusz bólu McGill (MPQ, SF-MPQ)
	Funkcjonowanie fizyczne i jakość życia – ból zaburza codzienne funkcjonowanie chorych, zalecane jest jako drugorzędowy punkt końcowy.	Narzędziami ogólnej oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQOL ang. <i>Health-related quality of life</i>) są: Wielowymiarowy Kwestionariusz Bólu (ang. <i>Multidimensional Pain Inventory; MPI</i>) i Krótki Inwentarz Bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory; BPI</i>) głównie w chronicznych bólach. Najpowszechniej stosowaną miarą są kwestionariusze SF-36 i EQ-5D .
	Ocena wahań stanu psychicznego pacjenta – wpływ na efekt leczenia	Skala sedacji (RASS) lub skala Ramsaya
	Efekt leczenia	Średnie różnice natężenia bólu od wartości wyjściowej (PID) w określonych punktach czasowych. Dane również powinny być przedstawione za pomocą zsumowanej różnicy intensywności bólu (<i>Sum of Pain Intensity Differences; SPID</i>), oraz całkowitej ulgi w bólu (TOTPAR), która może stanowić alternatywne podejście.
	Ocena czasu leczenia	Wymagana jest ocena początkowego bólu przed rozpoczęciem leczenia. Ocena musi być dostosowana do czasu trwania bólu (np.

Wytyczne	Punkty końcowe	Skale
		napadowy, z różnymi poziomami intensywności lub pojedynczy epizod). Zalecana jest ocena dwa razy dziennie (rano/wieczorem). Nocny ból powinien być również uwzględniany. Pomiar bólu należy wykonywać w spoczynku oraz w ruchu. Stosowanie dzienniczków oceny bólu przez pacjentów jest zalecane.
	Profil bezpieczeństwa	Monitorowanie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events</i> AE) oraz potencjalnych problemów związanych z drogą podania.
	Pomiar natężenia i ulgi w bólu	Werbalna skala (ang. <i>verbal descriptor scale</i> ; VDS), wizualna analogowa skala (VAS), numeryczną (NRS), która ma formę pisemną i ustną (VNRS). Tuż po operacji ze względu na otępienie po znieczuleniu zalecana „metr bólu” w pięciu kolorach z twarzami (PAULA)
	Odpowiedź na leczenie	Zmniejszenie intensywności bólu o 30-35% oceniono jako klinicznie znaczące u pacjentów z bólem pooperacyjnym
	Ocena skuteczności leczenia	Ocena czy pacjent może wykonać określoną czynność przy obecnym poziomie bólu (<i>The Functional Activity Scale</i> ; FAS) trzy stopniowa skala A - bez ograniczeń pacjent podejmuje wykonanie czynności, B – łagodne ograniczenie, C – istotne ograniczenie
	Wielowymiarowej oceny bólu uwzględniającej różne jego komponenty	Kwestionariusz BPI określający natężenie bólu i jego wpływ na niepełnosprawność; MPQ sensoryczna ocena bólu (SF-MPQ – skrócona forma)
	Pomiar satysfakcji pacjenta	Pytania do pacjenta, przykładowo : „Jak skuteczne było dla Ciebie leczenie?”
ANZCA 2015	Stopień działania przeciwbólowego	SPID (ang. <i>Sum of Pain Intensity Difference</i>); skala TOTPAR (ang. <i>Total Pain Relief</i>)
	Czas działania przeciwbólowego	<ul style="list-style-type: none"> • czas wystąpienia efektu przeciwbólowego: -czas na maksymalne zmniejszenie natężenia bólu lub odczucie pełnej ulgi; • czas trwania efektu: - czas na powrót bólu do co najmniej 50% wartości wyjściowej; - czas, w którym intensywność bólu powraca do wartości wyjściowej lub gdy ulga w bólu spada do zera; - czas na analgezję naprawczą / ratunkową. Powszechnie stosowaną metodą opisywania skuteczności interwencji przeciwbólowych jest NNT.
	Funkcjonowanie (Sen, apetyt, możliwość głębokiego oddychania, myślenia, kaszlu, poruszania się i samodzielności w wykonywaniu czynności życia codziennego, rozrywka, uprawianie sportu)	- narzędzia określające stopień niepełnosprawności: kwestionariusz SF- 36, profil wpływu choroby (SIP), Roland & Morris krótki SIP - pomiar jakości życia (QOL)
	Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane
	Natężenie bólu	Skale : VDS, VNRS, VAS,
AAGBI, 2013	Funkcjonowanie pacjenta	Określenie upośledzenia funkcjonowania pacjenta w wyniku odczuwanego bólu (FAS)
	Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane

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

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

a) w ocenie skuteczności klinicznej:

- o Ocenę natężenia bólu :
 - SPI - suma nasilenia bólu (ang. *Summed Pain Intensity*);
 - SPID - suma różnic w nasileniu bólu (ang. *Sum of Pain Intensity Difference*);
 - TOTPAR - całkowita redukcja bólu, czyli sumaryczne zmniejszenie nasilenia bólu (ang. *Total Pain Relief*);
 - SPRID – sumaryczny wynik dla całkowitej redukcji bólu oraz różnicy w nasileniu bólu (ang. *Summed Pain Relief Intensity Difference*);
 - PPR - wartość szczytowa zmniejszenia nasilenia bólu (ang. *Peak Pain Relief*);
 - PPID - wartość szczytowa sumy różnicy w nasileniu bólu (ang. *Peak Pain Intensity Difference*);
- o Odpowiedź na leczenie:
 - $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ poprawa w zakresie oceny natężenia bólu (tj. zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% lub 50%);
- o Wielowymiarową ocenę bólu uwzględniającą różne komponenty bólu:
 - BPI – krótki inwentarz bólu (ang. *Brief Pain Inventory*);
 - SF-MPQ (ang. *Short-Form McGill Pain Questionnaire*);
- o Ogólną ocenę korzyści z leczenia oraz obserwowanych, klinicznie istotnych efektów leczenia w opinii pacjenta lub klinicysty (lekarza):
 - PGIC - ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. *Patients Global Impression of Change*);
 - CGIC - ogólna ocena korzyści z leczenia na podstawie opinii lekarza (ang. *Clinicians Global Impression of Change*);
 - PGE - poprawa leczenia na podstawie opinii pacjenta (ang. *Patient Global Evaluation*);
- o Ocenę satysfakcji pacjentów z leczenia;
- o Wpływ czynników psychologicznych: jakość snu;
- o Terapię ratunkową (leczenie doraźne): konieczność zastosowania leczenia doraźnego;
- o Czas do wystąpienia zdarzenia (*time-to-event*).

b) w ocenie profilu bezpieczeństwa

- o Zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne);
- o Zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*);
- o Ocenę objawów odstawienia opioidów (COWS, ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*; SOWS, ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale*);

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

- o Przerwanie leczenia /badania;
- o Parametry laboratoryjne i życiowe;
- o Zgony.

Związek uwzględnionych w niniejszej analizie surogatów (skale oceny natężenia/nasilenia bólu) z twardymi punktami końcowymi został potwierdzony w sposób jednoznaczny. Wyniki wielu badań klinicznych dostarczają dowodów na to, iż wystąpienie bólu ma negatywny wpływ na jakość życia pacjenta. Większe natężenie zaobserwowanego bólu, rozpoznanego i monitorowanego przy użyciu narzędzi do jego oceny, prowadzi do większego obniżenia jakości życia [51].

Decyzję o uznaniu wyżej wymienionych parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o: odnalezione doniesienia literaturowe oraz na podstawie badań klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, w których były one analizowane jako pierwszorzędowe lub drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

6. TYP BADAN

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

W przypadku odnalezienia badań niższej wiarygodności skierowanych na ocenę efektywności w rzeczywistej praktyce klinicznej np. IV fazy (obserwacyjne) oraz dostępnych badań w długim okresie obserwacji, w tym przedłużenia badań randomizowanych w schemacie *open-label* postanowiono uwzględnić je w dodatkowej analizie efektywności praktycznej.

Włączeniu do dodatkowej analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego tapentadol IR, oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA oraz URPL;
- inne badania zwłaszcza długoterminowe niespełniające kryteriów PICOS włączenia do przeglądu, a obejmujące ocenę bezpieczeństwa analizowanej interwencji;
- dane skierowane na bezpieczeństwo na podstawie przeglądów systematycznych.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICOS

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICOS na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Palexia® (TAP IR), przedstawiono w tabeli poniżej. Zdefiniowane w niniejszej analizie problemu decyzyjnego pytanie kliniczne w postaci schematu PICOS stanowi wyznacznik do założeń kolejnych analiz HTA, w tym analizy efektywności klinicznej, analizy ekonomicznej i wpływu na budżet.

Tabela 17. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS.

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.
Interwencja	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (IR) – preparat Palexia® tabletki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu; droga podania: doustnie*
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu Morfina o natychmiastowym uwalnianiu podawana doustnie w postaci tabletek
Wyniki zdrowotne	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena natężenia bólu[^]: SPI (<i>summed pain intensity</i>), SPID (<i>sum of pain intensity difference</i>), TOTPAR (<i>total pain relief</i>), SPRID (<i>summed pain relief intensity difference</i>), PPR (<i>peak pain relief</i>), PPID (<i>peak pain intensity difference</i>); Odpowiedź na leczenie: $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ poprawa w zakresie oceny natężenia bólu; Wielowymiarowa ocena bólu uwzględniająca różne jej komponenty: BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>), SF-MPQ (<i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i>); Ogólna ocena korzyści z leczenia oraz obserwowanych, klinicznie istotnych efektów leczenia w opinii pacjenta lub klinicysty (lekarza): PGIC (<i>Patients Global Impression of Change</i>), CGIC (<i>Clinicians Global Impression of Change</i>), PGE (<i>Patient Global Evaluation</i>); 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><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia/ działania niepożądane; Zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs, ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>); Ocena objawów odstawienia opioidów (COWS, SOWS); Parametry laboratoryjne i życiowe; Przerwania leczenia/ badania; Zgony
Typ badań	Do analizy zostaną włączone badania analizujące efektywność eksperymentalną ocenianej interwencji na podstawie badań randomizowanych RCT: <ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim; oraz analizujące efektywność praktyczną ocenianej technologii w przypadku dostępności innych badań niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne, postmarketingowe)

*Dawkowanie i sposób podania leku zgodnie z ChPL Palexia®;

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

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Kryteria wiarygodności i klasyfikacja mocy zaleceń PTBB [17].

Kryteria wiarygodności:

- I - dane uzyskane z przeglądu wszystkich istotnych badań RCT;
- II - dane uzyskane z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania RCT;
- III a - dane uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania z pseudorandomizacją (naprzemienne przydzielanie do grup lub inna metoda);
- III b - dane uzyskane z badań kohortowych, badań porównawczych przypadków, badań szeregów czasowych z grupą kontrolną;
- III c - dane uzyskane z retrospektywnych badań porównawczych, dwóch lub więcej badań bez grupy kontrolnej, badań szeregów czasowych bez równoległej grupy kontrolnej;
- IV - dane uzyskane w wyniku analizy serii przypadków, po lub przed i po teście.

Klasyfikacja mocy każdego zalecenia:

- Zalecenia poziomu A: poparte przez co najmniej dwa badania poziomu I
- Zalecenia poziomu B: poparte przez jedno badanie poziomu I
- Zalecenia poziomu C: poparte jedynie przez badania poziomu II
- Zalecenia poziomu D: poparte przez co najmniej jedno badanie poziomu III
- Zalecenia poziomu E: poparte przez badania poziomu IV lub V

8.2. Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 r [76].

Tabela 18. Dostępne opcje refundowane dla pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, w oparciu o wykaz leków refundowanych – obwieszczenia Ministra Zdrowia (1 lipca 2018 roku) [76].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskaźnika objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Oksykodon	Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	100 szt.	5909990940769		65,49		Ryczałt	16,49
	Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	5909991250850	150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	39,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Ryczałt	12,84
	Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	100 szt.	5909990941247		130,98		Ryczałt	11,70
	Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	5909991250874		78,59		Ryczałt	10,07

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

Substancja czynna	Nazwa: postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	5909990941407		261,96		Ryczałt	11,95
	Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	100 szt.	5909990940233		32,75		Ryczałt	11,65
	Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	5909990941568		523,93		Ryczałt	11,38
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643943		39,29		Ryczałt	19,87
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644001		78,59		Ryczałt	20,74
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644025		157,18		Ryczałt	23,53
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643905		19,65		Ryczałt	19,31

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

Substancja czynna	Nazwa: postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990644049		314,36		Ryczałt	28,89
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	5909990839643		39,29		Ryczałt	9,58
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	5909990839780		78,59		Ryczałt	11,71
	Oxydolor, tabl. o przedl. uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	5909991229160		78,59		Ryczałt	45,45
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	5909990840038		157,18		Ryczałt	12,47
	Oxydolor, tabl. o przedl. uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	5909991229016		157,18		Ryczałt	79,94
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt.	5909990839469		19,65		Ryczałt	7,56

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

Substancja czynna	Nazwa: postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt.	5909990840182		314,36		Ryczałt	12,96
	Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	5909991184827		39,28		Ryczałt	3,20
	Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl.	5909991184865		78,59		Ryczałt	3,20
	Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl.	5909991184902		157,18		Ryczałt	3,41
	Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl.	5909991184742		19,65		Ryczałt	6,70
	Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl.	5909991184940		314,36		Ryczałt	6,83
Oksykodon + nalokson	Oxyduo, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	60 szt.	5908289660425	150,4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach	91,47	Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u	Bezpłatny do limitu	9,20

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

Substancja czynna	Nazwa: postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odciążalność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Oxycodone, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	60 szt.	5908289660432		182,93	których występują zaparcia opioidowe	Bezpłatny do limitu	9,62
	Oxycodone, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	60 szt.	5908289660449		365,86		Bezpłatny do limitu	6,74
	Oxycodone, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	60 szt.	5908289660418		45,73		Bezpłatny do limitu	6,99
	Oxycodone, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	30 tabl.	5909991327958		45,73		Bezpłatny do limitu	6,17
	Oxycodone, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	60 tabl.	5909991327989		91,47		Bezpłatny do limitu	7,52
	Oxycodone, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	30 tab.	5909991328184		91,47		Bezpłatny do limitu	7,52

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

Substancja czynna	Nazwa: postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Oxynador, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	60 tabl.	5909991328214		182,93		Bezpłatny do limitu	6,25
	Oxynador, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	30 tabl.	5909991328405		182,93		Bezpłatny do limitu	6,25
	Oxynador, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	60 tabl.	5909991328436		365,86		Bezpłatny do limitu	0,00
	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	30 szt	5909990741359		45,73		Bezpłatny do limitu	17,00
	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	60 szt.	5909990741366		91,47		Bezpłatny do limitu	22,95
	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	30 szt.	5909990741465		91,47		Bezpłatny do limitu	17,00

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

Substancja czynna	Nazwa: postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odbiornik	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	60 szt.	5909990741472		182,93		Bezpłatny do limitu	22,96
	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg	60 szt.	5909990741595		365,86		Bezpłatny do limitu	22,91
	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	30 szt.	5909990741861		22,87		Bezpłatny do limitu	12,16
	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	60 szt.	5909990741878		45,73		Bezpłatny do limitu	20,78
Buprenorfina	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.2 mg	60 szt.	5909990351718	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania podjęzykowego	35,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,64
	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0.2 mg	60 szt. - blister	5909991235635		35,48		30%	10,64

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

Substancja czynna	Nazwa: postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odbiorniczość	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Bunonidol, tabl. podjęzykowe, 0.4 mg	30 szt.	5909990351817		35,48		30%	10,64
	Bunonidol, tabl. podjęzykowe, 0.4 mg	30 szt. - blister	5909991235642		35,48		30%	10,64
Morfina	Sevredol, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990336425	149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o niemodyfikowanym uwalnianiu	71,24	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia	Ryczałt	3,20

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Palexia® (50 mg, 75 mg, 100 mg, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany 19/05/2016]
5. Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski D, et al. (PTOK 2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Postępowanie w bólach nowotworowych. *Viamedica* 2013; Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, tom 1:627-637.
6. Filipczak-Bryniarska I., Bryniarski K., Woroń J., Mechanizmy przewodzenia bólu. Rola układu odpornościowego w regulacji odczuwania bólu, *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010; 4: 500-509.
7. Definicja i epidemiologia bólu nowotworowego. Zasady leczenia bólu nowotworowego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Grupy Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej (EAPC) i polskich standardów.
8. Przychodźka E, Lorencowicz R, Turowski K, Jurczuk-Andrzejczuk J. Ból w okresie przed- i pooperacyjnym u pacjentów neurochirurgicznych. *Zdrowie i Dobrostan* 1/2013. Rozdział IX: 163-177.
9. Dobrogowski J, Krajnik M, Jassem J, Wordliczek J, Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 2: 55–68
10. Dobrogowski J, Zajączkowska R, Patofizjologia i klasyfikacja bólu. *Via Medica, Polski Przegląd Neurologiczny* 2011, tom 7, 1, 20–30.
11. Korzeniowska K, Szałek E. Ból. *Farmacja współczesna* 2010; 3: 9-14.
12. Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Rodzaje bólu: <http://www.mp.pl/bol/wytyczne/show.html?id=94188> [Data ostatniego dostępu: 01.03.2018]
13. Krzemieniecki K, Problematyka leczenia bólu nowotworowego w praktyce onkologa klinicznego, *Współczesna onkologia* 2005, vol. 9, 1 (30-33).
14. Kotlińska-Lemieszek Aleksandra, Bączek Ewa, Deskur-Śmielecka Ewa, Łuczak Jacek. Bóle u pacjenta z chorobą nowotworową - diagnoza kliniczna jako warunek prawidłowego postępowania. *Nowiny Lekarskie* 2011, 80, 1, 16–21
15. Kampania społeczno-edukacyjna pt. „Nie ból się! Bądź wolny od bólu”, <http://niebolsie.pl/wp-content/uploads/2016/10/komunikat.pdf> [data ostatniego dostępu: 1.03.2018]
16. <http://wygrajmyzbolem.pl/czym-jest-bol-ostry/> [Data ostatniego dostępu: 01.03.2018]
17. PTBB 2011; Misiólek H, Mayzner-Zawadzka E, Dobrogowski J, Wordliczek J. Zalecenia 2011 postępowania w bólu ostrym i pooperacyjnym. *Ból* 2011; 12(2): 9-33. <http://szpitalbezboleu.pl/rekomendacje/zalecenia-postepowania-w-bolu-ostrym-i-pooperacyjnym-2011/> (stan na: marzec 2018 r.).
18. Szuknik-Fiedler D, Szałek E, Grześkowiak E, Zasady leczenia bólu pooperacyjnego. *Medycyna Praktyczna* 2010; <http://www.mp.pl/bol/badania/show.html?id=56277> [Dara ostatniego dostępu: 1.03.2018]
19. PTBB 2008; Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E, Drobnik L, Kusza K, Woroń J, Wordliczek J. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego – zalecenia 2008. *Ból* 2008; 9(2): 9-22
20. Krzakowski M red., *Onkologia Kliniczna, BORGIS, Wydawnictwo Medyczne, tom I, Wyd. II rozszerzone, Warszawa 2006*
21. *Interna Szczeklika* 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. *Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 2486-2500*
22. Hilgier M. Bóle przebijające w chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkologia* 2007; 11(5): 276-282
23. Leppert W, Forycka M, Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory, *Gastroenterologia Polska* 2011, 18 (3): 127-131

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych – analiza problemu decyzyjnego

24. Kocot-Kępska M, Szufdrzyński K. Skale oceny bólu: <http://www.mp.pl/bol/wytyczne/show.html?id=91404> [Data ostatniego dostępu: 1.03.2018]
25. Leppert W, Majkowicz M, Adaptacja Karty Oceny Bólu *Memorial (Memorial Pain Assessment Card)* do warunków polskich: propozycja standardowego narzędzia służącego do oceny bólu i monitorowania leczenia bólu u chorych na nowotwory – doniesienie wstępne, *Medycyna Paliatywna* 2011; 4: 207–213
26. Jarosz J, Hilgier M, Kaczmarek Z, de Wlادن-Galuszko K, Leczenie bólów nowotworowych.
27. IASP Declaration 2010; Montreal <https://s3.amazonaws.com/rdcms-eauiasp/files/production/public/Content/NavigationMenu/Advocacy/DeclarationOfMontreal.pdf> [Data ostatniego dostępu: 01.03.2018]
28. The American Society of Anesthesiologists; Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management; *Anesthesiology* 2012; 116: 248-273
29. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne.
30. Russell KW, Scaife CL, Weber DC, Windsor JS, Wheeler AR, Smith W, Wedmore I, McIntosh SE, Lieberman JR. Wilderness Medical Society practice guidelines for the treatment of acute pain in remote environments. *Wilderness Environ Med.* 2014; 25(1):41-9
[http://www.wemjournal.org/article/S1080-6032\(13\)00267-6/abstract](http://www.wemjournal.org/article/S1080-6032(13)00267-6/abstract)
31. Rejestracja tapentadolu zakończona sukcesem, <http://biotechnologia.pl/archiwum/rejestracja-tapentadolu-zakonczona-sukcesem,10629> (dostęp 01.03.2018)
32. SMC, http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/773_12_tapentadol_Palexia/tapentadol_Palexia (stan na: 04.07.2018 r.).
33. AWMSG, Tapentadol film-coated tablets (Palexia®), 04.07. 2018.
34. BIL, www.bil.aptek.pl/ (stan na: marzec 2018r.).
35. NICE, www.nice.org.uk/ (stan na: marzec 2018 r.).
36. TLV, <http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/> (stan na: marzec 2018 r.).
37. DMA, <http://sundhedsstyrelsen.dk/en> (stan na: marzec 2018r.).
38. CVZ, <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (stan na: marzec 2018r.).
39. MPD, https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en (stan na: marzec 2018r.).
40. ODD, <http://ch.oddb.org/> (stan na: marzec 2018 r.).
41. CBIP, <http://www.cbip.be/> (stan na: marzec 2018 r.).
42. AIF, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/> (stan na: marzec 2018 r.).
43. HAS, www.has-sante.fr/ (stan na: marzec 2018 r.).
44. MSPS, <http://www.mssi.gob.es/> (stan na: marzec 2018 r.).
45. PHARMAC, <http://www.pharmac.health.nz/> (stan na: marzec 2018 r.).
46. PBS, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home/> (stan na: marzec 2018 r.).
47. HC, <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php/> (stan na: marzec 2018 r.).
48. Charakterystyka produktu leczniczego Sevredol, tabl. o natychmiastowym uwalnianiu, 10 mg, 20 mg. [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: brak]
49. Medycyna Praktyczna. Baza leków. Sevredol (morfina (siarczan morfiny)), http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=52724&id=20311 [data ostatniego dostępu: 01.03.2018r]
50. EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WC500219131.pdf :
dostęp :

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

51. Manca A, Eldabe S, Buchser E, Kumar K, Taylor RS. Relationship between Health-Related Quality of Life, Pain, and Functional Disability in Neuropathic Pain Patients with Failed Back Surgery Syndrome, Value in Health Vol 13, Number 1, 2010.
52. ██████████ Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków 2018. praca niepublikowana.
53. Sommer M; de Rijke J. M.; van Kleef M.; Kessels A. G. H.; Peters M. L.; Geurts J. W. J. M.; Gramke H.-F.; Marcus M. A. E.. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. European Journal of Anaesthesiology 2008. 25(4):267-274.
54. Koleva D, Krulíchova I, Bertolini G, Caimi V, Garattini L. Pain in primary care: an Italian survey. European Journal of Public Health 2005, Vol. 15, No. 5, 475–479.
55. Brennan TJ. et. al. Pathophysiology of Acute Postoperative Pain, IASP, 2017
56. APS 2016; Chou R. et. al. Guidelines on the Management of Postoperative Pain. The Journal of Pain, 2016; 17 (2):131-157
57. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP, Postoperative pain control. Surg Clin North Am.; 2015; 95(2):301-18
58. FDA 2017; FDA Education Blueprint for Health Care Providers Involved in the Management or Support of Patients with Pain. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM557071.pdf>
59. PTBB 2014; Misiófek H. et. al. Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym — 2014. Anaesthesiol Intensive Ther 2014; 46: 221–244
60. Garimella V. i Cellini C. Postoperative Pain Control. Clin Colon Rectal Surg. 2013; 26(3): 191–196
61. Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, Huygen F, Morlion B, et. al. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. Curr Med Res Opin. 2015;31(11):2131-43.
62. Cuff DJ, O'Brien KC, Pupello DR, Santoni BG, Evaluation of Factors Affecting Acute Postoperative Pain Levels After Arthroscopic Rotator Cuff Repair. Arthroscopy. 2016;32(7):1231-6.
63. Borges NC, Pereira LV, de Moura LA, Silva TC, Pedroso CF, Predictors for Moderate to Severe Acute Postoperative Pain after Cesarean Section. Pain Res Manag. 2016; 2016: 1-6
64. Wylde V, Rooker J, Halliday L, Blom A, Acute postoperative pain at rest after hip and knee arthroplasty: Severity, sensory qualities and impact on sleep. Orthop Traumatol Surg Res. 2011; 97(2):139-44
65. NAP 2011, A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. <https://www.nap.edu/read/13172/chapter/1> [dostęp: 16.05.2018]
66. Gan TJ, Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. J Pain Res. 2017;25(10):2287-2298
67. EJA 2016; Rawal N, Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol 2016; 33:160–171
68. NIK 2017; Informacja o wynikach kontroli „Dostępność terapii przeciwbólowej”. Nr ewid. 6/2017/P/16/088/LPO
69. NIK „(Nie)leczenie bólu” dostęp: <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nieleczenie-bolu.html>
70. Bajaj P, Postoperative Pain Management : Organisation and Audits. Indian Journal of Anaesthesia 2007; 51 (5) : 441-443
71. Leczenie bólu do naprawy. 30.03.2016 Dostęp: www.mp.pl/bol/aktualnosci/140408,leczenie-bolu-do-naprawy
72. Misiófek H, Kwosek A, Kucia H, Stoksik P, Knapik P, Czy zespoły leczenia ostrego bólu powinny zaistnieć w strukturach organizacyjnych naszych szpitali? Anestezjologia Intensywna Terapia 3 2004, s. 214-219
73. Tilleul P, Aissou M, Bocquet F, Thiriat N, le Grelle O, Burke MJ, Hutton J, Beaussier M. Cost-effectiveness analysis comparing epidural, patient-controlled intravenous morphine, and continuous wound infiltration for postoperative pain management after open abdominal surgery. Br J Anaesth. 2012;108(6):998-1005.
74. Garufi G., Caristi D., Bigolin T., Pasa L., Presello B., Berlot G. Costs and benefits of an acute pain service in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol. 2011;28 :194
75. Stadler M, Schlander M, Braeckman M, Nguyen T, Boogaerts JG, A cost-utility and cost-effectiveness analysis of an acute pain service. J Clin Anesth. 2004;16(3):159-67.
76. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-01-07 (DZ. URZ.Min. Zdr. 2018.51)

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

77. Rejestr Produktów Leczniczych, dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
78. Kołodziej D, Tapentadol – nowy analgetyk opioidowy. *Farmacja współczesna*, 2015; 8: 1-9
79. ESRA; Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice; Sweden dostęp: <http://polanest.webd.pl/pliki/varia/books/PostoperativePainManagement.pdf> [data dostępu 29.12.2017]
80. SASA 2016; Chetty S. et.al. Acute Pain Guidelines. *S Afr Pharm J* 2016; 83 (9) 15-33.
81. AAFP 2013; Blondell RD. et.al. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. 2013; 87 (11): 766-772
82. 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://fipm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final
83. Badanie NCT00478023, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00478023?term=NCT00478023&rank=1> [dostęp 29.12.2017]
84. Badanie NCT00609466, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609466?term=NCT00609466&rank=1>
85. Badanie NCT00364533, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364533?term=NCT00364533&rank=1>
86. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, Dogan C, Etropolski M, Eerdeken M. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014; 17:329-343.
87. Etropolski MS, Okamoto A, Shapiro DY, Rauschkolb C. Dose conversion between tapentadol immediate and extended release for low back pain. *Pain Physician* 2010; 13:61-70.
88. Kocot-Kępska M. Tapentadol – nowy lek przeciwbólowy; *Medycyna praktyczna* 2017; <https://www.mp.pl/bol/ekspert/160090,nowy-lek-przeciwbolowy-tapentadol> [data ostatniego dostępu: 05.03.2018]]
89. OPG 2016: Pain Treatment Guidelines. https://professional.oregonpainguidance.org/wp-content/uploads/sites/2/2014/04/OPG_Guidelines_2016.pdf
90. KCE 2017: LOW BACK PAIN AND RADICULAR PAIN: ASSESSMENT AND MANAGEMENT. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_287_Low_back_pain_Report_0.pdf
91. IH 2017: Acute Pain Opioid Prescribing Guidelines https://intermountainphysician.org/Documents/AcutePainOpioidPrescribing_FINAL.pdf
92. AAGBI 2013; ACUTE PAIN MANAGEMENT PART 2 ASSESSMENT AND MANAGEMENT ANAESTHESIA TUTORIAL OF THE WEEK 295 <https://www.aagbi.org/sites/default/files/295%20Acute%20Pain%20Management%20Part%202%20-%20Assessment%20and%20treatment.pdf>
93. Kotlińska-Lemieszek A, Łuczak J, Bączyk E i Bączyk M, Morfina i inne opioidy w leczeniu bólu nowotworowego. Czym należy kierować się przy wyborze leczenia u pacjentów z bólem trudnym do uśmierzenia. *Nowa Medycyna* 2002; 6
94. Nguyen TC, Abilez OJ, Opieka nad pacjentem leczonym chirurgicznie. Elsevier Urban & Partner 2013, wyd. 1
95. APC, <http://www.panmerseyapc.nhs.uk/> (stan na lipiec 2018)
96. NPCE <http://www.ncpe.ie/> (stan na lipiec 2018)
97. TGA, <http://www.tga.gov.au/> (stan na marzec 2018)
98. EAU, Guidelines on Pain Management & Palliative Care A. Paez Borda, F. Charnay-Sonnek, V. Fonteyne, E.G. Papaioannou, European Association of Urology, 2014 http://uroweb.org/wp-content/uploads/25-Pain-Management_LR.pdf (dostęp: 01.03.2018)
99. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Dobrogowski J, Wordliczek J, Oksykodon trafny wybór w farmakoterapii bólu. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2011; 5: 468-472
100. Modlińska A, Buss T, Błaszczak F, Oksykodon – słaby czy silny opioid? Opis przypadku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011; 7(1), 31–36
101. Stegmann JU, Weber H, Steup A, Okamoto A, Upmalis D, Daniels S. The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3185-96
102. Daniels S, Casson E, Stegmann JU, Oh C, Okamoto A, Rauschkolb C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr Med Res Opin* 2009 Jun;25(6):1551-61.

SPIS TABEL

Tabela 1. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w Polsce	17
Tabela 2. Odsetek osób dorosłych poddawanych chirurgicznemu leczeniu szpitalnemu w Polsce (z wyłączeniem pacjentów onkologicznych).....	18
Tabela 3. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z ostrym bólem pooperacyjnym innym niż nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w Polsce	19
Tabela 4. Liczba dorosłych osób odbywających wizyty u lekarza POZ/rodzinnego w Polsce	21
Tabela 5. Liczebność populacji dorosłych pacjentów 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 w Polsce	22
Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia może być zastosowana - podsumowanie.....	23
Tabela 7. Prognozowane wielkości sprzedaży (opakowania) leku Palexia (TAP IR) w I, II i III roku po objęciu refundacją.....	23
Tabela 8. Oszacowanie średniej długości terapii tapentadolem IR	24
Tabela 9. Oszacowanie liczby pacjento-terapii produktem leczniczym Palexia® w przypadku wprowadzenia refundacji.....	24
Tabela 10. Wytyczne leczenia bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do dużego.	36
Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu we wskazaniu rejestracyjnym: leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych	42
Tabela 12. Decyzje refundacyjne dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu we wskazaniu rejestracyjnym: leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych [40, 120].	43
Tabela 13. [REDAKOWANA]	46
Tabela 14. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: oksykodon ER na przykładzie ChPL OxyContin® [117]. ...	48
Tabela 15. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: morfina IR [48].	50
Tabela 16. Punkty końcowe zalecane na podstawie wytycznych EMA, ANZCA/FPM i AAGBI.....	53
Tabela 17. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS.	58
Tabela 18. Dostępne opcje refundowane dla pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, w oparciu o wykaz leków refundowanych – obwieszczenia Ministra Zdrowia (1 lipca 2018 roku) [76].	60

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

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Liczba mieszkańców i poradni leczenia bólu w poszczególnych województwach [69]	27
Rysunek 2. Zużycie wybranych leków opioidowych w wybranych krajach europejskich [69].....	28