



Rekomendacja nr 77/2023

z dnia 14 lipca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Oramorph (siarczan morfiny) we wskazaniu: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Oramorph, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml, GTIN: 05909991436902

we wskazaniu: nowotwory złośliwe z odpłatnością bezpłatnie, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia z odpłatnością 30%, w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w istniejącej (149.3) lub nowej grupie limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

W wytycznych klinicznych morfina jest wymieniana jako jeden z leków pierwszego wyboru a leki opioidowe jako złoty standard leczenia bólu. Rekomendacje zaznaczają, że wybór opioidu powinien być zindywidualizowany. Produkt leczniczy Oramorph (siarczan morfiny, SM, krople doustne) stanowiłby dodatkową opcję terapeutyczną w odniesieniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu (komparator podstawowy) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji (komparator dodatkowy) w leczeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kaulalgii).

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w ramach której nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji tj. produktu Oramorph (siarczan morfiny w postaci kropli doustnych) względem ww. komparatorów we wskazaniach objętych wnioskiem refundacyjnym. Nie odnaleziono również badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. W związku z powyższym, przedstawienie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji oparto przede wszystkim na podstawie badań porównujących siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu SM o natychmiastowym uwalnianiu (IR) z SM w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (SR, nie jest komparatorem w niniejszej analizie).

Do zasadniczej części analizy klinicznej wnioskodawcy włączono m.in.: 7 badań randomizowanych dla populacji pacjentów cierpiących na ból nowotworowy (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992, Thirwell 1989, Ventafridda 1989), 4 badania jednoramienne w których podano informację o zastosowaniu bezpośrednio produktu Oramorph w postaci roztworu doustnego (informacja uzyskana od wnioskodawcy) [MERITO (populacja pacjentów z bólem nowotworowym) TIME, ORTIBARN oraz ORBITER (populacja pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym)].

Podsumowując w badaniach randomizowanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic (IS) w zakresie porównania SM IR vs SM SR dla m.in.: natężenia bólu ocenianego w skali VAS (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992) i w skali PPI (Thirwell 1989, Goughnour 1989/Arkininstall. 1989), czy konieczności zastosowania ratunkowej dawki morfiny w celu opanowania bólu przebijającego (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Deschamps 1992). W badaniach jednoramiennych w odniesieniu do wartości wejściowej raportowano IS redukcję natężenia bólu [w skali NRS (skala numeryczna) po 3. dniach i 5. dniach (7,63 vs 1,67) terapii ($p < 0,001$) (MERITO); w skali NRS 7,9 vs 3,7, $p < 0,001$ (ORTIBARN); w skali NRS po 7. i 14. dniach terapii, zarówno u pacjentów z bólem nowotworowym (5,63 vs 1,98 po 7.; 2,53 po 14. dniach.), jak i z bólem nienowotworowym (8,00 vs 1,00 po 7.; 1,38 po 14. dniach, $p < 0,0001$) (TIME)]; redukcję częstości występowania epizodów bólu przebijającego [po ok. 3 dniach stosowania SM (ORTIBARN); w ciągu doby po 14. dniach terapii (2,67 wejściowa liczba epizodów vs 1,47 po 14. dniach terapii, $p < 0,05$) (TIME)]. Ponadto w badaniu MERITO kontrolę bólu osiągnięto u 79% pacjentów w okresie 2h oraz 50% pacjentów w ciągu pierwszych 8 godzin od rozpoczęcia leczenia (mediana czasu do osiągnięcia kontroli bólu wynosiła 8 godzin [95% CI: 4; 8]). W analizie bezpieczeństwa najczęściej wskazywanymi działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas leczenia SM IR w postaci roztworu były: nudności, zmęczenie i zaparcia, tj. działania niepożądane charakterystyczne dla stosowania leków opioidowych. Odnośnie profilu farmakologicznego w przedłożonych przez wnioskodawcę dodatkowych badaniach Atrux-Tallau 2022, badania

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie leku Oramorph jest [redacted] w porównaniu z komparatorami (Sevredol, Morphini sulfas WZF). Koszt inkrementalny stosowania leku Oramorph vs Sevredol oszacowano na poziomie 485,64 PLN (perspektywa NFZ) i [redacted] (perspektywa wspólna) natomiast Oramorph vs Morphini Sulfas WZF to [redacted] (perspektywa NFZ) i [redacted] (perspektywa wspólna). Niepewność wnioskowania na podstawie tej analizy jest związana w szczególności z ograniczeń analizy klinicznej.

Analiza wpływu na budżet wykazała [redacted] płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji dla perspektywy [redacted], w perspektywie wspólnej [redacted]. Główne ograniczenia stanowi niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz przejęcia udziałów w rynku.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Oramorph, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml, GTIN: 05909991436902, proponowana cena zbytu netto (CZN) wynosi [redacted];

we wskazaniu: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – 30% przy wskazaniach: neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia; bezpłatnie przy wskazaniu: nowotwory złośliwe, w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

W ocenie Agencji nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla wnioskowanych warunków objęcia refundacją w zakresie utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej (wskazano na odmienne wskazanie do stosowania Oramorph (od 1 roku życia) oraz refundowanego leku Sevredol 20 mg. (poniżej 6 roku życia), a także ograniczoną dostępność leku Sevredol w Polsce). Zdaniem Agencji w materiałach wnioskodawca nie przedstawił danych klinicznych potwierdzających dodatkową korzyść kliniczną ocenianej technologii w porównaniu z produktem Sevredol, a także nie wykazano, aby różnice w postaci farmaceutycznej wnioskowanej interwencji względem interwencji już refundowanej (Oramorph – roztwór o natychmiastowym uwalnianiu, Sevredol – tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) w istotny sposób wpływały na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Mając powyższe na uwadze w ocenie Agencji należałoby rozważyć zakwalifikowanie preparatu Oramorph do istniejącej już grupy 149.3 „Opioidowe leki przeciwbólowe – morfina do podawania doustnego”.

Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek. Rodzaje bólu możemy podzielić ze względu na mechanizm powstawania (ból fizjologiczny; ból patologiczny) oraz na miejsce powstawania (ból receptorowy; przewodzeniowy; ośrodkowy).

- *Ból w chorobie nowotworowej* – obejmuje wszystkie rodzaj bólu występujące w przebiegu tej choroby, z uwzględnieniem nie tylko przyczyn somatycznych, ale również psychologicznych, społecznych i duchowych. U pacjenta chorego na nowotwór ból może być spowodowany:
 - bezpośrednio przez nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury, albo przez jego powikłania (np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego),
 - przez stany związane z chorobą nowotworową, np. przez wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego),
 - przez leczenie onkologiczne (np. pleksopatie po radioterapii, zespoły bólowe po mastektomii),
 - choroby współistniejące (np. ból głowy, ból wieńcowy).

Przyczyną nasilenia bólu może być m.in.: przyjmowaniem zbyt małej dawki leku przeciwbólowego i nieprzestrzeganiem zaleceń lekarza (co szczególnie często dotyczy silnych opioidów).

- *Ból w przebiegu neuralgii półpaścowej* – to najczęstsze powikłanie półpaśca, występuje średnio u ok. 20-50% przypadków (częściej dotyczy osób w podeszłym wieku). Jest to ból utrzymujący się >30 dni od początku choroby albo pojawiający się ponownie po 4 tyg.; czasem przez wiele miesięcy, a nawet lat; często po postaci ocznej.
- *Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy* (CRPS, ang. *complex regional pain syndrome*) – cechuje się przewlekłym bólem, rozwijającym się najczęściej po działaniu bodźca uszkadzającego. Towarzyszą mu zmiany troficzne, zaburzenia ukrwienia, zaburzenia czynności gruczołów potowych,

obrzęk i zmiany przydatków skóry, a także zaburzenia czynności oraz czucia położenia kończyny. Objawy pojawiają się zwykle najpierw w dalszej części kończyny, ale ich zasięg nie pokrywa się z dermatomem ani z zakresem unerwienia nerwu oraz mają nasilenie większe, niż wynikałoby to z wielkości urazu i utrzymują się dłużej niż prawidłowe gojenie się tkanek.

CRPS rozwija się u 3,8-7,0% osób po złamaniach kości oraz po innych urazach, szczególnie z uszkodzeniem nerwów obwodowych, 2-3 razy częściej u kobiet i częściej w kończynie górnej (~60%), a zapadalność jest największa w grupie wiekowej 55-75 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu (nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia) dla Oramorph (siarczan morfiny) uznał jako komparator główny siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym, natychmiastowym działaniu (produkt leczniczy Sevredol 20 mg) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji jako komparator dodatkowy (populacja pacjentów do 6. roku życia).

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, opinię eksperta klinicznego a także mając na uwadze technologie medyczne finansowane w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatorów należy uznać za zasadny. Przy czym ograniczenie zastosowania morfiny w postaci wstrzyknięć jako komparatora w populacji do 6 r.ż. można uznać za nieuzasadnione [szczegóły w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA)].

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Oramorph (siarczan morfiny) jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia w leczeniu silnego bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie bólu w nowotworach złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia, a więc stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego dla leku Oramorph.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie Oramorph (siarczan morfiny w postaci kropli doustnych) względem komparatorów, tj. siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu (komparator podstawowy) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji (komparator dodatkowy) we wskazaniach objętych wnioskiem refundacyjnym. Nie zidentyfikowano także badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. W związku z powyższym, przedstawienie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej oparto przed wszystkim na podstawie badań porównujących siarczan morfiny w postaci

doustnego roztworu z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono w szczególności:

- Badania RCT (w badaniach nie wskazano, iż stosowano produkt Oramorph):
 - Finn 1993 – badanie randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, w układzie krzyżowym porównujące efektywność kliniczną siarczanu morfiny (SM) o natychmiastowym uwalnianiu (IR) (SM IR) z doustnymi tabletkami SM o przedłużonym uwalnianiu (SM SR) w leczeniu pacjentów w wieku powyżej 18 lat z bólem spowodowanym zaawansowanym nowotworem. Liczba pacjentów N=34 (SM IR n=15; SM SR n=19). Okres leczenia: 3 dni dla pierwszego leku i 3 dni dla leku alternatywnego;
 - Thirwell 1989 – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie krzyżowym, porównujące efektywność kliniczną SM IR z SM SR w leczeniu dorosłych pacjentów cierpiący na silny ból związany z chorobą nowotworową, którzy wymagali doustnej terapii opioidami. Liczba pacjentów N=23 (SM roztwór doustny n=12; SM tabletki SR n=11). Okres leczenia: co najmniej 5 dni dla każdej fazy badania;
 - Goughnour 1989/Arkininstall 1989 – badanie randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, w układzie krzyżowym, porównujące efektywność kliniczną SM IR z SM SR w leczeniu pacjentów powyżej 19 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową. Liczba pacjentów w grupie badanej I/II: 17 (badanie cross-over). Ogółem w analizie danych uwzględniono 17 pacjentów. Okres leczenia: po okresie miareczkowania, dawki przydzielonego badanego leku utrzymywano przez 10 dni a następnie pacjentów przestawiono na identyczną dzienną dawkę drugiego z badanych leków przez dodatkowe 10 dni;
 - Ventafridda 1989 – badanie randomizowane (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: superiority czy non-inferiority) SM IR z SM SR i badanie otwarte porównujące. Do badania włączono pacjentów cierpiących na zaawansowany ból nowotworowy. Liczba pacjentów w badaniu randomizowanym N=70 (SM IR n=35; SM SR n=35), a w fazie otwartej N=113. Okres leczenia: co najmniej 14 dni (badanie z randomizacją) i do 77 dni (badanie otwarte);
 - Walsh 1992 – badanie randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, w układzie krzyżowym porównujące efektywność SM IR z SM SR w leczeniu pacjentów powyżej 18 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową, z oczekiwaną długością życia przekraczającą tydzień w chwili włączenia do badania. Liczba pacjentów N=27 (SM roztwór doustny n=13; SM tabletki SR n=14). Okres leczenia: 2 dni pierwszym lekiem i 3 dni drugim lekiem;
 - Panish 199s – badanie randomizowane, jednośrodkowe, pojedynczo zaślepienie, w układzie krzyżowym, typu II (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: superiority czy non-inferiority) porównujące efektywność SM IR z SM SR w leczeniu pacjentów z silnym bólem spowodowanym chorobą nowotworową. Liczba pacjentów N=49 (SM roztwór doustny n=22; SM tabletki SR n=27). Okres leczenia: 7 dni pierwszym lekiem i co najmniej 7 dni drugim lekiem;
 - Deschamps 1992 - badanie randomizowane, wielośrodkowe podwójnie zaślepienie, dwufazowe, w układzie krzyżowym, typu II (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: superiority czy non-inferiority) porównujące efektywność kliniczną SM IR z SM SR u pacjentów powyżej 18 roku życia, odczuwający silny ból nowotworowy z powodu przerzutów o takim nasileniu, że uzasadnione było przyjmowanie opioidów. Liczba pacjentów (w randomizowanej fazie badania przeprowadzonej w układzie krzyżowym) N=12 (Faza I: 8 SM SR /4 SM IR; Faza II: 4 SM SR /8 SM IR). Okres leczenia: 7 dni pierwszym lekiem i 7 dni drugim lekiem.

- Badania jednoramienne (zgodnie z informacją wnioskodawcy we wszystkich badaniach stosowano Oramorph w postaci roztworu; populacja pacjentów co najmniej 18 lat):
 - MERITO – jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy IV badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SM IR w leczeniu pacjentów z bólem nowotworowym, niestosujący wcześniej morfiny lub innych silnych opioidów, aktualnie przyjmujący leki przeciwbólowe I lub II szczebla drabiny analgetycznej WHO. Liczebność populacji: N=159. Okres leczenia i obserwacji: 5 dni;
 - ORTIBER – jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność SM IR w leczeniu pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, niestosujący lub stosujący wcześniej opioidy. Liczebność populacji: N=172 [pacjenci z bólem: nowotworowym n=72 pacjentów (41,9%; w tym: 31 pacjentów z nowotworem w obrębie brzucha, 29 z nowotworem w obrębie klatki piersiowej); nienowotworowym n=100 (58,1%; w tym: 55% pacjentów z zapaleniem kości i stawów). Okres leczenia i obserwacji wynosił 5 dni w czasie fazy początkowej, w której SM IR, a następnie 30 dni, podczas których pacjenci stosowali stałą terapię SM SR;
 - TIME – jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SM IR w leczeniu pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, z epizodami bólu przebijającego. Liczebność populacji: N=85 [ból nowotworowy n=71 (83,5%; w tym 35 pacjentów z przerzutami); nienowotworowy n=14 (16,5%; nie podano szczegółowych danych dotyczących źródła bólu)]. Czas trwania badania: 4 miesiące;
 - ORTIBARN – jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność SM IR w leczeniu pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, stosujący wcześniej opioidy. Liczebność populacji: 326 [ból nowotworowy n= 149 (w tym 110 chorych miało przerzuty); nienowotworowy n=177 (głównie związany z zapaleniem kości i stawów)]. Okres leczenia i obserwacji: terapia SM IR stosowana była do momentu opanowania bólu (zazwyczaj do 3-5 dni, maksymalnie 7), następnie terapia wybranym opioidem o przedłużonym uwalnianiu do 14 dni.
- Przeglądy systematyczne (bez meta-analizy sieciowej): Wiffen 2014 (wpływu leczenia opioidami na świadomość, apetyt i pragnienie. Do przeglądu włączono 77 badań z 5 619 randomizowanymi pacjentami. W większości badań analizowano małą populację, poszczególne grupy leczenia liczyły mniej niż 50 uczestników w 60 badaniach) i Wiffen 2016 (ocena skuteczności doustnej morfiny w łagodzeniu bólu nowotworowego. Przegląd obejmuje łącznie 62 badania, w których wzięło udział łącznie 4 241 pacjentów (11 do 699 pacjentów, w zależności od badania).

Dodatkowo, ze względu na brak badań klinicznych w zakresie porównania produktu Oramorph vs Sevredol, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL) skrótkowo przedstawiono wyniki badań Atrux-Tallau 2022 oraz [REDAKTOWANE], dotyczących m.in. profilu farmakologicznego SM w postaci roztworu doustnego i SM w postaci tabletek o niezmodyfikowanym i przedłużonym uwalnianiu przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań z randomizacją zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu:

- Thirwell 1989 w domenach: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, selektywne raportowanie określono jako niskie w pozostałych jako niejasne;
- Goughnour 1989/Arkininstall 1989 w domenie randomizacja i ukrycie kodu randomizacji jako wysokie, w niekompletne dane zaadresowane jako niejasne/wysokie a w pozostałych na niskie;
- Ventafridda 1989 w domenach randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów jako wysokie dla domeny niekompletne dane zaadresowane jako niejasne a w pozostałych niskie;

- Panish 1993 w domenie randomizacja i ukrycie kodu randomizacji jako wysokie natomiast w zaślepienie oceny efektów, zaślepienie badaczy i pacjentów niekompletne dane zaadresowane jako niejasne a w pozostałych jako niskie;
- Finn 1993 w domenach randomizacja i ukrycie kodu randomizacji jako niejasne a pozostałych niskie;
- Walsh 1992 w domenie ukrycie kodu randomizacji określono jako wysokie, a w niekompletne dane zaadresowane jako niejasne natomiast w pozostałych niskie;
- Deschamps 1992 w domenie ukrycie kodu randomizacji i inne czynniki określono jako wysokie, dla selektywne raportowanie niejasne/wysokie w randomizacji niejasne natomiast w trzech pozostałych na niskie.

Badania jednoramienne MERITO, ORTIBER, ORTIBARN oceniono w skali NICE na 6/8 pkt. Natomiast badanie TIME na 5/8 pkt. We wszystkich powyższych badaniach punkty zostały obniżone ze względu na brak informacji o kolejności włączania pacjentów oraz brak prezentacji wyników w podziale na podgrupy. W badaniu TIME dodatkowo nie przedstawiono kryteriów wykluczenia z badania.

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2. Zgodnie z oceną wnioskodawcy, przegląd Wiffen 2014 cechowało się bardzo niską jakością (punkty odjęto z powodu braku przeprowadzenia kompleksowej strategii wyszukiwania oraz braku uwzględnienia ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu), a przegląd Wiffen 2016 oceniono jako badanie niskiej jakości ze względu na brak uwzględnienia podczas interpretacji wyników przeglądu oceny ryzyka błędu przeprowadzonej dla poszczególnych badań.

Szczegółowy opis wszystkich badań (w tym o niższej wiarygodności, niespełniających warunków do włączenia do zasadniczej części analizy) został ujęty przez wnioskodawcę w AKL.

Skuteczność

SM IR roztwór vs SM SR tabletki (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992, Thirwell 1989, Ventafridda 1989) – populacja ból nowotworowy

Brak istotnych statystycznie różnic raportowano w odniesieniu do punktów końcowych:

- natężenia bólu ocenianego w skali VAS (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992) i w skali PPI (Thirwell 1989, Goughnour 1989/Arkininstall. 1989);
- zintegrowanego wyniku natężenia bólu, raportowanego jako średnia różnica w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia (Ventafridda 1989);
- natężenia bólu ocenianego przez pielęgniarkę w skali od 0 do 3 punktów (Panish 1993);
- konieczności zastosowania ratunkowej dawki morfiny w celu opanowania bólu przebijającego (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Deschamps 1992);
- częstości występowania epizodów bólu przebijającego (Finn 1993; Walsh 1992);
- czasu snu w nocy i w trakcie dnia (Panish 1993).

SM IR roztwór (MERITO) – populacja ból nowotworowy

W badaniu odnotowano:

- redukcję natężenia bólu w skali numerycznej NRS w stosunku do wartości początkowej po 3. dniach (7,63 vs 2,48) i 5. dniach (7,63 vs 1,67) terapii ($p < 0,001$);
- kontrolę bólu przez 79% pacjentów (95% CI: 72; 85, populacja ITT) w okresie 2h oraz 50% pacjentów w ciągu pierwszych 8 godzin. Mediana czasu do osiągnięcia kontroli bólu wynosiła 8 godzin [95% CI: 4; 8];

- odsetek czasu z kontrolą bólu (% czasu podczas 5-dniowego okresu dostosowywania dawki, w którym wystąpiła co najmniej 50% redukcja nasilenia bólu względem wartości wyjściowej) na poziomie 75% (populacja ITT).

SM IR roztwór (TIME, ORTIBARN oraz ORBITER) - populacja z bólem nowotworowym i nienowotworowym

- Badanie ORTIBARN odnotowano:
 - redukcję intensywności bólu mierzonej w skali NRS względem wartości wyjściowych (7,9 vs 3,7, $p < 0,001$);
 - kontrolę bólu u 69,8% pacjentów do 3. dnia od rozpoczęcia terapii, u kolejnych 28% do czwartego lub piątego dnia; tylko 2% chorych wymagało dłuższego okresu stosowania morfiny w postaci roztworu o niezmodyfikowanym uwalnianiu, niezależnie od źródła bólu (pacjenci bólem związanym z chorobą nowotworową w większości uzyskały kontrolę bólu w ciągu pierwszych 3 dni (64,4% pacjentów), podobnie jak pacjenci z bólem nienowotworowym (74,3%)).
 - redukcję częstości występowania epizodów bólu przebijającego po ok. 3 dniach stosowania SM w postaci roztworu o niemodyfikowanym uwalnianiu (ok. 95% pacjentów doświadczających średnio > 1 epizodu bólu przebijającego dziennie vs 75,6% po terapii SM IR w postaci roztworu, $p < 0,001$)
- Badanie TIME odnotowano:
 - redukcję natężenia bólu po 7. i 14. dniach terapii, zarówno dla pacjentów z bólem nowotworowym (5,63 vs 1,98 po 7.; 2,53 po 14. dniach.), jak i z bólem nienowotworowym (8,00 vs 1,00 po 7.; 1,38 po 14. dniach, $p < 0,0001$);
 - poprawę stanu sprawności definiowanego wg Karnofsky'ego po 14. dniach leczenia dla pacjentów z bólem nienowotworowym ($p < 0,005$). Brak IS różnic w zakresie poprawy stanu po 14. dniach względem wartości wyjściowych obserwowano w przypadku podgrupy osób z bólem nowotworowym;
 - redukcję liczby epizodów silnego bólu przebijającego w ciągu doby po 14. dniach terapii (2,67 wejściowa liczba epizodów vs 1,47 po 14. dniach terapii, $p < 0,05$)).
- Badanie ORTIBER

Nie raportowano szczegółowych danych dotyczących skuteczności roztworu SM IR. Podano jedynie informację, iż zarówno w subpopulacji pacjentów z bólem nowotworowym, jak i nienowotworowym podczas początkowej terapii SM IR w postaci roztworu obserwowano redukcję nasilenia bólu.

Przeglądy systematyczne (Wiffen 2014, Wiffen 2016)

Wyniki wskazują, że:

- morfina w postaci o przedłużonym uwalnianiu i morfina o natychmiastowym uwalnianiu w postaci roztworu są równoważne w łagodzeniu bólu (Wiffen 2016);
- kilka zdarzeń niepożądanych było często raportowanych w przypadku stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego, a częstość ich występowania wynosiła 25% w przypadku zapań, 23% w przypadku senności, 21% w przypadku nudności, 17% w przypadku suchości jamy ustnej, a 13% na wymioty, anoreksję i zawroty głowy. Osłabienie, biegunka, bezsenność, zmiany nastroju, omamy i odwodnienie występowały z częstością 5% i mniejszą (Wiffen 2014).

Bezpieczeństwo

SM IR roztwór vs SM SR tabletki (Goughnour 1989/Arkinstall 1989, Panish 1999, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992, Thirwell 1989, Ventafridda 1989) – populacja ból nowotworowy

W badaniu Ventafridda 1989 odnotowano, że działania niepożądane rzadziej występowały u pacjentów leczonych SM SR tabletki niż u leczonych SM IR roztwór. IS częściej w grupie SM IR roztwór obserwowano: swędzenie, suchość w jamie ustnej, senność, nudności, wymioty i zaparcie. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie częstości występowania: drżenia i niepokoju.

W pozostałych badaniach RCT, raportowano brak IS różnic między SM IR roztwór vs SM SR tabletki w zakresie częstości obserwowanych działań niepożądanych.

SM IR roztwór (MERITO) – populacja ból nowotworowy

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: senność (u 24% pacjentów) i zaparcia (u 22% pacjentów). Zdarzenia te cechowały się uśrednionym nasileniem pomiędzy łagodnym i umiarkowanym. Nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii. 4 (3%) pacjentów zmarło w trakcie badania, ale żaden ze zgonów nie został uznany za związany z ocenianym lekiem.

SM IR roztwór (TIME) - populacja z bólem nowotworowym i nienowotworowym

Nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Obserwowano spadek częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów w trakcie trwania okresu obserwacji.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

SM IR roztwór (Oramorph) vs SM IR tabletki (Sevredol) (Atrux-Tallau 2022)

Raportowano zbliżone wartości w zakresie ekspozycji na siarczan morfiny (AUC_{0-t}) po podaniu doustnego roztworu siarczanu morfiny Oramorph oraz tabletki powlekanej Sevredol (średnia różnica w ekspozycji poniżej 10%). Natomiast średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) dla doustnego roztworu SM było o ok. 30% wyższe.

SM IR roztwór (Oramorph) vs SM IR tabletki (Sevredol)

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL Oramorph najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu były: zaparcia, nudności, senność, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, uspokojenie polekowe, wymioty i pocenie się.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oramorph na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), WHO VigiBase, Baza Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i Baza ADRR EMA.

Zgodnie z ulotką informacyjną FDA, do poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem siarczanu morfiny należała depresja oddechowa, bezdech i w mniejszym stopniu depresja krążenia, zatrzymanie oddechu, wstrząs i zatrzymanie akcji serca. FDA wskazuje, że należy zachować ostrożność

podczas przepisywania, wydawania i podawania siarczanu morfiny, aby uniknąć błędów w dawkowaniu spowodowanych trudnościami z rozróżnieniem różnych stężeń i jednostek.

Na stronach URPL, EMA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Oramorph.

Najczęściej raportowane działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem morfiny wg:

- WHO Vigibase dotyczyły: zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (55 918), zaburzeń psychiatrycznych (52 803), urazów i zatruc (49 312);
- Baza Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb dotyczyły: zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (102), zaburzeń układu pokarmowego (91);
- Bazy ADRR EMA dotyczyły zaburzeń psychicznych (10 857 przypadków), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (9 477 przypadków) i zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania leku (9 263 przypadki).

Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi fakt, iż nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami lub badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego we wskazaniach objętych wnioskiem refundacyjnym.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA oraz AKL.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii kroplami doustnymi siarczanu morfiny (produkt leczniczy: Oramorph) stosowanymi w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgi) została przeprowadzona z zastosowaniem analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimisation analysis, CMA). Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji (cost-consequence analysis, CCA).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej. Na niepewność wnioskowania ma także wpływ brak danych dotyczących średniej długości czasu stosowania i dawkowania morfiny w Polsce dla analizowanych wskazań. Ponadto istnieje niepewność związana z zakwalifikowaniem leku Oramorph do nowej grupy limitowej.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Oramorph (20 mg/ml siarczanu morfiny, krople doustne, roztwór) stosowanego w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgi).

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ, oszacowania wnioskodawcy), perspektywa wspólna (NFZ + pacjent; oszacowania Agencji);
- horyzont czasowy: 3-letni;
- uwzględnione koszty: analogiczne jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Oramorph wpłynie na [redacted] płatnika publicznego dla perspektywy NFZ [redacted], a dla perspektywy wspólnej [redacted].

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (przetestowano łącznie 35 alternatywnych scenariuszy).

Niepewność parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Objęcie refundacją produktu leczniczego Oramorph będzie się wiązać w perspektywie:

- NFZ dla wariantu:

[redacted]

[redacted]

- wspólnej dla wariantu:

[redacted]

[redacted]

- największy wpływ na wzrost oszacowania ma wariant przejście całego rynku leków Sevredol i Morphini sulfas WZF (wszystkie grupy wiekowe) [redacted]

[redacted]

- najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy:

– NFZ [redacted]

[redacted]

– wspólnej [redacted]

[redacted]

Wyniki szczegółowo przedstawiono w Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy oraz Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy to niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej, a także przejęcia udziałów rynku po wprowadzeniu wnioskowanej interwencji do refundacji.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zgłasza się.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy wpłynie na uwolnienie środków w wysokości

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 opracowań wytycznych dotyczących farmakoterapii bólu nowotworowego wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB 2017);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2018);
- American Pain Society (APS 2021);
- European Pain Federation (EFIC 2018);
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019);
- World Health Organization (WHO 2018)

W zakresie bólu nienowotworowego odnaleziono 2 dokumenty:

- Polskie Towarzystwo Badania Bólu, Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTBB/PTN/PTMR 2016);
- European Pain Federation (EFIC 2021).

W zakresie bólu nowotworowego odnalezione wytyczne (WHO 2018, ESMO 2018, APS 2021, CDC 2022, NCCN 2019) wskazały, że złotym standardem leczenia są leki opioidowe, a wybór opioidu powinien być zindywidualizowany. Wytyczne jako leki pierwszego wyboru wymieniają: morfina, oksykodon, hydromorfon, tapentadol, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon. Według wytycznych PTBB 2017, u chorych na nowotwory o silnym natężeniu bólu stosowane są leki opioidowe z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej [w tym morfina, oksykodon, hydromorfon (nieдоступny w Polsce), oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon]. Zgodnie z zaleceniami polskiego panelu ekspertów jako opcję szczególnie preferowaną wskazuje się morfinę i oksykodon lub oksykodon/nalokson.

W przypadku bólu nienowotworowego wytyczne EFIC 2021 zalecają rozważenie zastosowania opioidów (w tym morfiny) tylko wtedy, gdy terapie pierwszego rzutu nie działają, nie są tolerowane lub są przeciwwskazane. Leczenie „pierwszego rzutu” powinno obejmować leki nieopiodowe lub ustalone terapii niefarmakologiczne (np. ćwiczenia fizyczne, terapie psychologiczne).

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Oramorph

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.03.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2319.2022.5.WMO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Oramorph (siarczan morfiny, krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml) we wskazaniu: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826);. po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 75/2023 z dnia 10 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Oramorph (siarczan morfiny) we wskazaniu: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2023 z dnia 10 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Oramorph (siarczan morfiny) we wskazaniu: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia
2. Raport OT.423.0.6.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Oramorph (siarczan morfiny) we wskazaniu: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia”; data ukończenia: 28 czerwca 2023 r.