



Rekomendacja nr 133/2013

z dnia 30 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych
Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki
powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990806294;
Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki
powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990806287,
we wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz objawowe leczenie bólu
o umiarkowanym i dużym nasileniu**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Padolten (tramadol+paracetamol), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990806294; Padolten (tramadol+paracetamol), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990806287, we wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest w pełni przekonujących dowodów naukowych wskazujących na wyraźną korzyść wynikającą ze stosowania preparatu dwuskładnikowego zawierającego tramadol i paracetamol, w porównaniu z oddzielnym ich stosowaniem w omawianym wskazaniu. Stanowiska ekspertów nie uzasadniają refundacji wnioskowanego leku. Dodatkowo w perspektywie płatnika publicznego refundacja leku wiąże się ze znaczącym zwiększeniem wydatków NFZ.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktów leczniczych Padolten (tramadol+paracetamol) następujące ceny zbytu: Padolten 60 szt., kod EAN: 5909990806294 – ██████████, Padolten 30 szt., kod EAN: 5909990806287 - ██████████. Proponowana kategoria dostępności: lek dostępny w aptece na receptę w wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta różniącym się w zależności od wskazania: 30% we wskazaniu objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, zaś bezpłatnie we wskazaniu nowotwory złośliwe. Obie prezentacje leku byłyby finansowane w ramach odrębnej grupy limitowej. ██████████



Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegawczo-ochronne działanie.

Według danych raportu GUS „*Stan Zdrowia ludności w 2009 roku*” 56% osób odpowiedziało, że w ciągu ostatnich 4 tygodni odczuwali ból lub dyskomfort fizyczny. Zwykle był to ból niewielki (24,4%) lub umiarkowany (22,2%). Ból w chorobie nowotworowej dotyczy 3% spośród wszystkich chorych odczuwających bóle, w Polsce dotyczy około 200 000 osób. Ból występuje u 51% chorych na nowotwór we wszystkich fazach, z czego u 74% pacjentów w fazie zaawansowanej i aż do 100% w terminalnej fazie nowotworu.

Leczenie bólu powinno być przyczynowe. W przypadku braku możliwości usunięcia przyczyny bólu, stosuje się farmakoterapię, inwazyjne lub niefarmakologiczne metody leczenia bólu. W leczeniu farmakologicznym stosuje się analgetyki (typowe leki przeciwbólowe) oraz koanalgetyki (leki nie będące analgetykami, ale w pewnych rodzajach bólu wykazujące własną aktywność przeciwbólową lub wspomagającą działanie analgetyków). Do analgetyków nieopiodowych zalicza się paracetamol, ibuprofen, diklofenak, naproksen, metamizol. Za słabe opioidy uznawane są tramadol, kodeina. Silne opioidy znajdujące zastosowanie w leczeniu bólu to morfina, fentanyl, buprenorfina, metadon.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tramadol należy do opiodowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Tramadol jest czystym, niewybiórczo działającym agonistą receptorów opiodowych μ , δ , i κ ze szczególnym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego obejmują hamowanie neuronalnego wychwytu noradrenaliny oraz ułatwianie uwalniania serotoniny. Tramadol posiada również działanie przeciwkaszlowe.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznan i może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, które obejmuje objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu. Stosowanie skojarzenia tramadolu/paracetamolu należy ograniczyć do pacjentów, u których leczenie umiarkowanego do silnego bólu wymaga zastosowania tramadolu w skojarzeniu z paracetamolem.

Alternatywna technologia medyczna

Wśród interwencji rekomendowanych do stosowania w rozważanym wskazaniu, na podstawie wytycznych oraz opinii ekspertów klinicznych, najczęściej zaleca się: nieopiodowe leki przeciwbólowe (paracetamol, ibuprofen, diklofenak) oraz słabe opioidy (tramadol, kodeina, dihydrokodeina, hydrokodon).

Skuteczność kliniczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego złożonego z tramadolu (TRAM) i paracetamolu (PAR) w populacji pacjentów z bólem umiarkowanym do silnego. Wnioskowaną interwencję porównywano z:



Ocena skuteczności klinicznej TRAM/PAR vs. terapia skojarzona TRAM+PAR w leczeniu bólu po operacji chirurgicznej ręki została przeprowadzona na podstawie publikacji *Sawaddiruk 2010*. Ocenianym punktem końcowym badania było nasilenie bólu mierzone w 10-stopniowej skali VRS, które w obu grupach znacząco zmniejszało się i ustąpiło w czasie 32-48 godzin po operacji. W grupie pacjentów otrzymujących TRAM/PAR średnia ocena natężenia bólu była mniejsza niż w grupie

otrzymującej [REDAKTOWANE]. Dla większości analizowanych punktów pomiarów różnica w średnim nasileniu bólu była istotna statystycznie (oprócz 0-6 godz.) na korzyść terapii TRAM/PAR.

Do analizy oceniającej skuteczność kliniczną TRAM/PAR vs. [REDAKTOWANE] włączone zostały 3 badania randomizowane *Rawal 2011*, *Perrot 2006* oraz *Fricke 2004*. Uczestnicy badania *Perrot 2006* cierpieli na ból dolnej części pleców. Nasilenie bólu w skali VAS (0-100) po zastosowaniu leczenia zmniejszyło się dla TRAM/PAR z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zmniejszenie nasilenia bólu mierzone w 5-stopniowej skali VRS przez [REDAKTOWANE] z grupy TRAM/PAR oraz [REDAKTOWANE]

W badaniu *Rawal 2011* udział wzięli pacjenci z patologicznym stanem struktur kostnych lub więzadeł ręki zakwalifikowani do operacji chirurgicznej. W dniu przeprowadzenia operacji według [REDAKTOWANE] pacjentów przyjmujących TRAM/PAR oraz [REDAKTOWANE] satysfakcja z terapii była przynajmniej dobra. Taką samą ocenę dzień po zabiegu chirurgicznym odnotowano dla [REDAKTOWANE] osób z grupy TRAM/PAR oraz [REDAKTOWANE]. Kolejnym punktem ocenianym w analizie było nasilenie bólu w 11-punktowej skali NRS. Średnie nasilenie bólu 10 minut po rozluźnieniu opaski uciskowej oraz wieczorem w dniu zabiegu wyniosło w grupie TRAM/PAR, kolejno [REDAKTOWANE]

Badanie *Fricke 2004* oceniało skuteczność działania TRAM/PAR i [REDAKTOWANE] w zwalczaniu bólu u pacjentów, poddanych zabiegowi ekstrakcji zębów. Leki były podawane ok. 145 minut po zabiegu. Ocenianym punktem końcowym była suma różnic w nasileniu bólu (SPID) mierzona w 4-stopniowej skali Likerta (0-3). Dla okresu obserwacji 0-6 godz. wyniki wyniosły TRAM/PAR: [REDAKTOWANE]

Do badań jednoramiennych oceniających skuteczność produktu złożonego TRAM/PAR w leczeniu bólu nowotworowego włączono publikacje *Liu 2012* oraz *Ho 2010*. W badaniu *Liu 2012* celem terapii było zmniejszenie bólu neuropatycznego o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, spowodowanego stosowaniem oksaliplatyny u chorych na nowotwory. 24 godziny po zastosowanej interwencji TRAM/PAR odsetek pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym [REDAKTOWANE]

W badaniu *Ho 2010* uczestniczyło 59 chorych na nowotwór, którzy byli leczeni stałymi dziennymi dawkami słabych lub silnych opioidów. TRAM/PAR zastosowano jako terapię leczenia bólu przebijającego o nasileniu co najmniej umiarkowanym. W wyniku zastosowanej interwencji osiągnięto następujące wyniki: czas do zmniejszenia nasilenia bólu nowotworowego wyniósł [REDAKTOWANE] natomiast średni stopień nasilenia bólu w momencie odczucia jego zmniejszenia wyniósł [REDAKTOWANE]

Skuteczność praktyczna

Wyniki dla skuteczność praktycznej produktu złożonego TRAM/PAR zostały przedstawione w publikacji *Serrie 2011*. Okres obserwacji trwał 30 dni. Lek TRAM/PAR stosowano średnio przez 18,0 dni (SD=13,3). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,7 (SD=1,2). Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena natężenie bólu w 11-stopniowej skali NRS. Ból oceniano na początku badania oraz podczas kontrolnej wizyty po 30 dniach przyjmowania leku.

Redukcja nasilenia bólu dla TRAM/PAR

Nasilenia bólu przedstawiono także w podziale na grupy wiekowe. Istotnie statystyczne różnice odnotowano we wszystkich podgrupach. Największe różnice osiągnięto wśród osób najmłodszych. Drugorzędowym punktem końcowym, analizowanym w badaniu *Serrie 2011* było zmniejszenie nasilenia bólu oceniane w 5-stopniowej skali VRS. Większość z pacjentów oceniła je jako Pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu *Serrie 2011* oceniali terapię TRAM/PAR według 4-stopniowej skali VRS.

Publikacja *Mejjad 2006* opisuje skuteczność praktyczną TRAM/PAR wśród pacjentów w wieku 65 lat i więcej. Przepisany lek przyjmowano średnio przez 27,9 dnia (mediana 30 dni). Średnia liczba dziennie przyjmowanych tabletek wynosiła 3,9 (SD=1,4). Ból oceniano na początku badania oraz podczas kontrolnej wizyty po 30 dniach przyjmowania leku. Redukcja nasilenia bólu dla TRAM/PAR

W badaniu *Mejjad 2006* oceniona została także całkowita kliniczna zmiana odczuwania bólu według pacjenta. Wyniki zostały przedstawione w 7-stopniowej skali VRS. Większość z uczestników badania zmianę odczuwania bólu określiła jako

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu *Sawaddiruk 2010* po 48 godzinnym okresie obserwacji nie wystąpiły żadne poważne działania niepożądane. Zaobserwowano jedynie przypadki wystąpienia pacjentów w grupie TRAM/PAR i

W badaniu *Perrot 2006* u pacjentów zanotowano łącznie zdarzeń niepożądanych (w grupie TRAM/PAR oraz

zdarzeń niepożądanych z grupy TRAM/PAR miało łagodny przebieg, natomiast w grupie Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym przebiegu stanowiło dla TRAM/PAR oraz

W badaniu *Rawal 2011* u pacjentów z grupy TRAM/PAR zanotowano łącznie przypadków zdarzeń niepożądanych, natomiast u

W badaniu *Fricke 2004* zdarzenia niepożądane wystąpiły u osób w grupie TRAM/PAR oraz u Większość z nich miała przebieg łagodny do umiarkowanego. Do najczęstszych działań niepożądanych odpowiednio dla TRAM/PAR i

W badaniu *Ho 2010* u pacjentów wystąpiła senność. W badaniu *Liu 2012* u Nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Serrie 2011* zdarzenia niepożądane odnotowano wśród Ich całkowita liczba wyniosła charakter poważny.

W publikacji *Mejjad 2006* zdarzenia niepożądane wystąpiły, a ich łączna suma wyniosła Żadne z nich nie zostało zakwalifikowane jako ciężkie. Większość miała łagodny lub umiarkowany () charakter. Najczęstszym zanotowanym zdarzeniem niepożądany były

Badanie obserwacyjne *Tavassoli 2009* jest analizą wyników z bazy *French Pharmacovigilance System*, przedstawiającą częstości zgłaszania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii TRAM/PAR w trakcie 20-letniego okresu obserwacji. Liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła [redacted]. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej [redacted].

Dodatkowa analiza **bezpieczeństwa przeprowadzona dla porównania** TRAM/PAR vs [redacted] na podstawie publikacji *Edwards 2002* wykazała, że niemal wszystkie opisane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany. Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami TRAM/PAR vs [redacted] nie były istotne statystycznie. W populacji pacjentów z bólem po ekstrakcji zębów opisano następujące kategorie:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Dla populacji pacjentów z bólem pooperacyjnym nie przedstawiono dokładnych danych, zawarto jednak informację, iż częstość występowania [redacted].

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania w Polsce preparatu złożonego TRAM/PAR (Padolten) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego. W ramach analizy wnioskodawca porównał następujące interwencje: TRAM/PAR vs TRAM, TRAM/PAR vs TRAM+PAR. Model przedstawiony przez wnioskodawcę opiera się na wynikach z publikacji *Sawaddiruk 2010* (TRAM/PAR vs TRAM+PAR); *Rawal 2011*, *Perrot 2006*, (TRAM/PAR vs TRAM); *Ho 2010*, *Liu 2012* (TRAM/PAR). Ocena opłacalności została przedstawiona dla każdego badania oddzielnie. [redacted]

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent), w horyzoncie czasowym równym [redacted].

[redacted] Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych nie zostało przeprowadzone. W analizie uwzględniono tylko koszt leków. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wskazaniu leczenie bólu umiarkowanego do silnego, natomiast nie przedstawiono analizy dla bólu nowotworowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena konsekwencji finansowych związanych z refundacją ze środków publicznych preparatu Padolten (tramadol z paracetamolem) opakowania 30 tabl. i 60 tabl. w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie wnioskowanych wskazań.

Analiza wykonana została z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2014-2015). Rozważano scenariusze: „istniejący” – Padolten nie jest refundowany ze środków publicznych oraz „nowy” – Padolten (opak. 30 i 60 tabl.) jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w zakresie zgodnym ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od oszacowania wielkości populacji.

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją produktu leczniczego Padolten.

Jako źródło pokrycia kosztów wynikających z wprowadzenia produktu Padolten na listę leków refundowanych zaproponowano rozwiązanie,

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione rekomendacje kliniczne dzielą się na dotyczące bólu nienowotworowego i bólu nowotworowego.

Ból nienowotworowy

Rekomendacja **American Society Of Interventional Pain Physicians (ASIPP 2012)** zaleca długodziałające opioidy w wysokich dawkach tylko w szczególnych przypadkach związanych z występowaniem bólu trudnego do opanowania, który nie poddaje się leczeniu lekami krótko działającymi lub średnimi dawkami leków długodziałających. W pierwszej linii leczenia chronicznego bólu łagodnego do umiarkowanego powinno się stosować: tramadol, kodeinę lub hydrokodon. Natomiast w drugiej linii powinno stosować się hydrokodon lub oksykodon. W pierwszej linii leczenia bólu silnego zaleca się stosowanie: hydrokodonu, oksykodonu, hydromorfonu lub morfiny. W drugiej linii powinno stosować się fentanyl.

American College of Rheumatology (ACR 2012) zaleca w leczeniu bólu spowodowanego osteroartreryzmem ręki stosowanie: niesteroidowych leków przeciwzapalnych, tramadolu, kapsaicyna w leczeniu miejscowym. W leczeniu bólu spowodowanego osteroartreryzmem ręki zaleca

się stosowanie: paracetamolu, tramadolu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (doustnie lub miejscowo).

American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM 2011) nie zaleca rutynowego stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego, jednak ich zastosowanie w wyselekcjonowanej grupie chorych może być uzasadnione. Stosowanie opioidów jest zalecane u chorych z przewlekłym stałym bólem, bólem neuropatycznym lub zespołem algodystroficznym. Zaleca się stosowanie: tramadolu lub produktu złożonego z tramadolu i paracetamolu, który ma najlepszy profil bezpieczeństwa, jednak istnieją doniesienia o problemach z uzależnieniem od leku w szczególności wśród pracowników służby zdrowia, jak również doniesienia o występowaniu drgawek po jego odstawieniu. Jeśli istnieją przeciwwskazania lub występuje brak jego skuteczności to w celu łagodzenia bólu mogą być stosowane inne opioidy krótko działające np. oksykodon lub hydrokodon.

Amerykański **Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI 2011)** zaleca stosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego: metaodonu i tramaolu. W leczeniu bólu chronicznego należy sporządzić plan leczenia w którym znajdą się leki nieopiodowe, opioidowe i adiuwanty. W leczeniu łagodnego bólu chronicznego lub jako dodatek w leczeniu bólu łagodnego do umiarkowanego zalecany jest: paracetamol, który nie działa przeciwzapalnie, ale jest na ogół dobrze tolerowany w dawkach terapeutycznych. Nie uszkadza śluzówki żołądka ale może działać niekorzystnie na wątrobę i nerki. Kliniczne dowody wskazują na to, że opioidy mogą być skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego niereagującego na pierwotne leczenie (TLPD, gabapentyna). Opioidy rzadko są skuteczne w leczeniu zapaleń lub bólu mechanicznego/ściskającego i nie są wskazane w leczeniu przewlekłego bólu głowy.

Australijski National Health and Medical Research Council (NHMRC 2010) w swojej rekomendacji uznał za efektywne w leczeniu bólu stosowanie:

- tramadolu w leczeniu bólu neuropatycznego;
- morfiny, która jest bardziej skuteczna w łagodzeniu bólu po kraniotomii niż kodeina i tramadol;
- nioselektywne NLPZ, koksyby, paracetamol, opioidy lub tramadol zapewniają skuteczne działanie przeciwbólowe po ekstrakcji zębów;
- nioselektywne NLPZ lub koksiby zapewniają lepsze działanie przeciwbólowe z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż paracetamol, paracetamol w połączeniu z opioidami, paracetamol w połączeniu z tramadolem, tramadol lub słabsze opioidy, po ekstrakcji zęba. 100 mg tramadolu ma podobne działanie do kwasu acetylosalicylowego połączonego z opioidem lub paracetamolu połączonego z opioidem w leczeniu ostrego bólu zęba. Połączenie paracetamolu z tramadolem było lepsze od samego tramadolu pod względem ilości działań niepożądanych.

Połączenie 75 mg lub 112,5 mg tramadolu z 650 mg lub 975 mg paracetamolu jest bardziej efektywne niż stosowanie każdego z leków osobno.

Brytyjski **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** w rekomendacji z 2010 roku zaleca w zwalczaniu bólu neuropatycznego stosowanie tramadolu. Tramadol można też stosować w terapii złożonej z lekami drugiej linii. Natomiast w rekomendacji z 2009 roku, w przewlekłym niespecyficznym bólu odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa rekomendowane są m.in. opioidy, stosuje się je w bólu umiarkowanym do silnego. Jako słabe opioidy wymieniane są: kodeina i dihydrokodeina (także w połączeniu z paracetamolem), zaś przykładami silnych opioidów są: buprenorfina, diamorfina, petydyna i fentanyl. Tramadol nie został sklasyfikowany, gdyż w zależności od dawki może działać zarówno jako słaby opioid jak i mocny. Należy doradzić choremu regularne stosowanie paracetamolu. Kiedy paracetamol stosowany w monoterapii nie zapewnia wystarczającej kontroli bólu należy zaoferować choremu: NLPZ i/lub słabe opioidy. Należy rozważyć ryzyko związane z występowaniem działań niepożądanych oraz preferencje chorego. Należy mieć na uwadze ryzyko uzależnienia związane ze stosowaniem zarówno słabych, jak i mocnych opioidów. Wszystkie kliniczne dowody przedstawione w rekomendacji dotyczą opioidów o przedłużonym uwalnianiu.

European Federation of Neurological Societies (EFNS 2010) rekomenduje do zwalczania bólu stosowanie: oksykodonu, tramadolu i połączeń tramadolu z paracetamolem, które zmniejszają ból w bolesnych neuropatiach cukrzycowych. Tramadol powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na możliwość pomyłki i nie jest zalecane stosowanie go wraz z lekami wpływającymi na wychwyt zwrotny serotoniny. Połączenie tramadolu z paracetamolem jest lepiej tolerowane. Tramadol jest rekomendowany jako II linia leczenia bolesnych neuropatii ale połączenie tramadolu z paracetamolem może być uznawane za leczenie I linii u pacjentów z zaostrzonym bólem.

European Association of Urology (EAU 2010) zaleca w zwalczaniu ostrego bólu pooperacyjnego stosowanie: tramadolu, kodeiny, morfiny, oksykodonu, fentanylu.

Ból nowotworowy

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013) zaleca stosowanie opioidów w leczeniu bólu nowotworowego, w tym:

- kodeinę, która ze względu na możliwą kumulację składników metabolizowanych w nerkach powinna być jednak stosowana z ostrożnością u chorych z niestabilnym funkcjonowaniem nerek.
- hydrokodon, który może być również stosowany jako produkt złożony z paracetamolem (w dawce 325 mg do 750 mg/tabletkę) lub ibuprofenem (w dawce 200 mg/tabletkę). W wytycznych odnotowano, że zgodnie z zaleceniami FDA dąży się do nie przekraczania dawki paracetamolu wynoszącej 325 mg w jednej dawce leku.
- tramadol, którego dawka powinna wynosić 400 mg (50-100 mg 4x/dobę) u dorosłych z normalnym funkcjonowaniem nerek i wątroby

Wśród innych leków wymieniane są: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

European Society for Medical Oncology (ESMO 2012) w leczeniu bólu umiarkowanego rekomenduje stosowanie: paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W sytuacji wystąpienia bólu umiarkowanego do silnego zalecane są słabe opioidy: kodeina, tramadol, dihydrokodeina w połączeniu z nieopiodowymi analgetykami. Jako alternatywa słabych opioidów powinno zostać rozpatrzone stosowanie małych dawek mocnych opioidów w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi.

Wytyczne **European Association for Palliative Care (EAPC 2012)** zalecają spośród leków z II stopnia drabiny analgetycznej do zwalczania bólu nowotworowego następujące leki: kodeina i tramadol oraz alternatywnie w małych dawkach oksykodon, morfinę i hydromorfon. Dla pacjentów cierpiących na ból umiarkowany do silnego nie dający kontrolować się paracetamolem lub innymi NLPZ rekomendowane jest przyjmowanie drogą doustną słabych opioidów lub alternatywnie stosowanie małych dawek silnych opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej.

Rekomendacja **Polskiej Unii Onkologii (PUO 2011)** dotyczy założeń strategii leczenia przeciwbólowego:

- analgetyki wyższego stopnia stosowane są kiedy słabsze przestają być skuteczne;
- w leczeniu bólów stałych leki powinny być podawane regularnie, zgodnie z ich właściwościami farmakologicznymi, w celu zapewnienia stałego stężenia terapeutycznego;
- można zastosować zmianę opioidu na inny, który stosowany będzie w równoważnej dawce (tzw. „rotacja opioidów”) jeśli uprzednio stosowany utracił skuteczność lub nasiliły się działania niepożądane;
- w przypadku występowania dodatkowych bólów (bóle przebijające) można zastosować dodatkowo ratującą dawkę leku;
- możliwe jest kojarzenie różnych leków przeciwbólowych oraz przeciwbólowych i uzupełniających;

- w trakcie terapii należy zapobiegać działaniom niepożądanym a w przypadku ich wystąpienia podjąć odpowiednie ich leczenie (przede wszystkim zaparcia);
- przy współudziale chorego należy wybrać najbardziej dogodną drogę podania leku;
- konieczne jest jednoczesne zwalczanie wszystkich dolegliwości związanych z chorobą, zapewnienie troskliwej i wszechstronnej opieki choremu oraz jego rodzinie i każdorazowe wyjaśnianie i uzyskiwanie akceptacji chorego dla planu terapii.

Pośród leków z II stopnia drabiny analgetycznej zaleca się następujące produkty lecznicze:

- dihydrokodeina (o przedłużonym uwalnianiu), co 12 godz., dobową dawkę początkową 60-120 mg, dobową dawkę maksymalną 240 mg;
- kodeina, co 4 godz., dobową dawkę początkową 30-60 mg, dobową dawkę maksymalną 240 mg;
- tramadol, co 4-6 godz., dobową dawkę początkową 50-100 mg; dobową dawkę maksymalną 400 mg oraz tramadol (o przedłużonym uwalnianiu), co 12 lub 24 godz., dobową dawkę początkową 50-100 mg, dobową dawkę maksymalną 400 mg;

European Association of Urology (EAU 2010) zaleca w zwalczaniu bólu nowotworowego o umiarkowanym do silnego natężeniu stosowanie leków z II stopnia drabiny analgetycznej, w tym: kodeina, tramadol, paracetamol, oksykodon, propoksyfen.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2008) w leczeniu nowotworowego bólu łagodnego do umiarkowanego rekomenduje stosowanie słabych opioidów takich jak: kodeina, dihydrokodeina, które w celu ograniczenia zdarzeń niepożądanych mogą być stosowane w połączeniu z paracetamolem lub innym NLPZ oraz tramadol. Jednak istnieją ograniczone dowody pochodzące z małych badań wskazujące, że tramadol powinien być stosowany na II stopniu drabiny analgetycznej. W leczeniu bólu umiarkowanego do silnego (III stopień drabiny analgetycznej WHO) stosowane są silne opioidy morfina, alfentanyl, bupremorfina, diamorfina, fentanyl, hydromorfon, metadon i oksykodon.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla produktów złożonych TRAM/PAR (o tym samym składzie co produkt leczniczy Padolten).

Haute Autorité de Santé (HAS 2007) w swojej rekomendacji podtrzymał swoją wcześniejszą opinię o pozostawieniu produktu leczniczego Zalciar na liście leków refundowanych we wskazaniu: leczenie bólu od umiarkowanego do silnego. Warunki: lek dostępny na receptę, wysokość refundacji wynosi 65%. Nowe dane, dostarczone przez wnioskodawcę, nie zmieniają poprzedniego wniosku Komisji Przejrzystości. Rzeczywista korzyść kliniczna produktu w we wnioskowanym wskazaniu jest znaczna.

Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC 2007) nie rekomenduje refundowania produktu leczniczego Tramacet (TRAM/PAR). Nie wykazano wystarczających dowodów, że preparat ten przynosi dodatkową korzyść terapeutyczną w porównaniu do tańszych leków przeciwbólowych w leczeniu ostrego bólu. Porównywano badania dotyczące leczenia tramadolem w monoterapii (postać doustna o natychmiastowym uwalnianiu) lub tramadolem w połączeniu z paracetamolem z innymi doustnymi opioidami dostępnymi w Kanadzie stosowanymi w leczeniu ostrego lub przewlekłego bólu u dorosłych. 2 randomizowane badania kliniczne prowadzone na pacjentach z chorobą zwyrodnieniową stawów wskazały większe obniżenie bólu po zastosowaniu tramadolu w porównaniu do stosowania pentazocyny lub dekstropropoksyfenu. W 7 innych randomizowanych badaniach nie zauważono różnicy w działaniu analgetycznym podczas stosowania opioidów. Żadne z badań nie raportowało jakości życia pacjentów. Tramacet (0,64\$ / tabl.) kosztuje znacznie więcej niż inne technologie lekowe, tj. skojarzenie opioid/PAR (COD/PAR 0,05\$ / tabl., OXY/PAR 0,13\$ / tabl.) czy NLPZ.

Scottish Medicines Consortium (SMC 2006) nie rekomenduje Tramacetu (tramadol) w leczeniu objawowego bólu umiarkowanego do silnego. Na podstawie badań klinicznych wykazano,

że Tramacet w porównaniu z innymi produktami złożonymi stosowanymi w leczeniu bólu charakteryzuje się zbliżoną skutecznością, przy czym dawka paracetamolu w innych produktach złożonych była niższa niż zwyczajowo stosowana w Wielkiej Brytanii. Terapia z zastosowaniem produktu leczniczego Tramacet jest znacznie droższa niż terapia jego komponentami stosowanymi oddzielnie.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 9.07.2013 r. (znak: MZ-PLR-460-14713-12/MS/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 60 szt., EAN: 5909990806294; Padolten (Tramadoli hydrochloridum + paracetamolum), tabletki powlekane, 37,5 mg + 325 mg, 30 szt., EAN: 5909990806287 we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Nowotwory złośliwe, lek wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie oraz w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30%, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 205/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie oceny leku Padolten (tramadol+paracetamol) (EAN: 5909990806294) we wskazaniach: nowotwory złośliwe, objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu oraz nr 206/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie oceny leku Padolten (tramadol+paracetamol) (EAN: 5909990806287) we wskazaniach: nowotwory złośliwe, objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 205/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie oceny leku Padolten (tramadol+paracetamol) (EAN: 5909990806294) we wskazaniach: nowotwory złośliwe, objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu .
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 206/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie oceny leku Padolten (tramadol+paracetamol) (EAN: 5909990806287) we wskazaniach: nowotwory złośliwe, objawowe leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.
3. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4350-15/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Padolten® (tramadol / paracetamol) w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.