



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Palexia retard (tapentadolum)
we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane
wskazania oraz nowotwory złośliwe.**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-36/2014

Data ukończenia: 7 listopada 2014 r

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Grunenthal GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Grunenthal GmbH/STADA Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Grunenthal GmbH.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Norpharma A/S).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Mundipharma Polska Sp. z o.o., przedstawiciel wnioskodawcy Norpharma A/S) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Norpharma A/S

Wykaz skrótów

<p>AAN - American Association of Neurology</p> <p>ADRs - (ang. <i>adverse drug reaction</i>) – działania niepożądane</p> <p>AEs – (ang. <i>adverse events</i>) – zdarzenia niepożądane</p> <p>Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality</p> <p>AKL -Analiza kliniczna</p> <p>AMDA - American Medical Directors Association</p> <p>APD - Analiza problemu decyzyjnego</p> <p>ASA/ASRA - American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia</p> <p>ASIPP - American Society of Interventional Pain Physicians</p> <p>AWA - Analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BPI-SF - (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>) krótki inwentarz bólu</p> <p>BPS - British Pain Society</p> <p>CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</p> <p>ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI - (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>COWS - (ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i>) Kliniczna Ocena Objawów Odstawienia Opioidów</p> <p>CR - (ang. <i>controlled-release</i>) przedłużone/kontrolowane uwalnianie</p> <p>CRD - Center for Reviews and Dissemination,</p> <p>CUA - (ang. <i>cost-utility analysis</i>) analiza kosztów-użyteczności</p> <p>DDD - (and. <i>Defined Daily Dose</i>) dobowy dawka leku ustalona przez Światową Organizację Zdrowia</p> <p>DGL - Departament Gospodarki Lekami, MZ</p> <p>EAPC - European Palliative Care Research Collaborative</p> <p>EAU - European Association of Urology</p> <p>EFTA -(ang. <i>European Free Trade Association</i>) Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu, ESWH</p> <p>EMA -(ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków</p> <p>ER - (ang. <i>extended-release</i>) przedłużone/kontrolowane uwalnianie</p> <p>ESMO - European Society for Medical Oncology</p> <p>FAS - (ang. <i>The Full Analysis Set</i>) analiza wyników w pełnej alanizowanej grupie</p> <p>FDA -(ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>) Agencja Żywności i Leków</p> <p>GAIN - Guidelines and audit implementation network</p> <p>GUS – Główny Urząd Statystyczny</p> <p>HTA -(ang. <i>health technology assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p>ICER - (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności</p> <p>ICSI - Institute for Clinical Systems Improvement</p> <p>ICUR - (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności</p> <p>INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment</p> <p>IR - (ang. <i>Immediate-release</i>) natychmiastowe uwalnianie</p> <p>ISDB – International Societ of Druh Bulletines</p> <p>ITT -(ang. <i>intention to treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>KCE - Belgian Health Care Knowledge Centre</p> <p>Komparator - interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LBP - (ang. <i>low back pain</i>) ból dolnego odcinka kręgosłupa</p> <p>Lek - produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LSMD – (ang. <i>Least Squares Mean Difference</i>) średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów</p> <p>MD - (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MOR CR - morfina o kontrolowanym uwalnianiu</p> <p>MOR IR- morfina o natychmiastowym uwalnianiu</p> <p>MOR-NRI – (ang. <i>μ-Opioid-Rezeptor-Agonisten / Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren</i>) Agonista receptora opioidowego μ i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny</p> <p>NCCN - The National Comprehensive Cancer Network</p> <p>nd - nie dotyczy</p> <p>NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NICE -National Institute for Helath and Care Excellence</p> <p>NLPZ/NLP – Niesterooidowe Leki Przeciwzapalne</p> <p>NNT - (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NRS - (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>) Skala natężenia bólu</p> <p>OA - (ang. <i>osteoarthritis</i>) osteoartroza</p> <p>OUN – Ośrodkowy układ nerwowy</p> <p>OXY - oksykodon</p>

OXY CR – oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu
OXY/NAL – oksykodon/nalokson
OXY/NAL ER - oksykodon/nalokson o przedłużonym uwalnianiu
PAC-SYM - (ang. *The Patient Assessment of Constipation Symptoms*) kwestionariusz objawów zaparć u chorego
PGIC - (ang. *Patients' Global Impression of Change*) Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta
PLC - placebo
PNN -przewlekła niedoczynność nerek
PP - (ang. *per-protocol*), analiza zgodna z protokołem
PPZ - postępowanie przeciwzaparciowe
PSUR - (ang. *Periodic Safety Update Report*) okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PTMP - Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej
PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTSD - (ang. *posttraumatic stress disorder*) Zespół stresu pourazowego
PUO – Polska Unia Onkologii
PZFJ - poopoidowe zaburzenia funkcji jelit
QALD - (ang. *Quality Adjusted Life Days*) dni życia skorygowane o jakość
QALY - (ang. *Quality-adjusted life year*) liczba lat życia skorygowana o jakość
QALYG - (ang. *Quality Adjusted Life-Years gained*) zyskane lata życia skorygowane o jakość
RCT - (ang. *Randomised Controlled Trial*) randomizowane badanie kliniczne
RD - (ang. *Risk Difference*) różnica ryzyk
RK -Rada Konsultacyjna
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej - rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań - Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RP -Rada Przejrzystości
RR - (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RSS - (ang. *risk-sharing scheme*) instrument podziału ryzyka
SAE - (ang. *serious adverse events*) ciężkie zdarzenia niepożądane
SBU - Statens beredning för medicinsk utvärdering,
SD - (ang. *Standard Deviation*) odchylenie standardowe
SEOM - Spanish Society of Medical Oncology
SF-36 - (ang. *Short Form 36 Health Survey*) Kwestionariusz SF-36 do oceny jakości życia
SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC - (ang. *System Organ Class*) klasyfikacja narządów i układów
SOWS - (ang. *Subjective Opioid Withdrawal Scale*) subiektywny kwestionariusz oceny objawów odstawienia opioidów
SQ - (ang. *Sleep Questionnaire*) Kwestionariusz Oceny Jakości Snu
Tabl. - tabletki
TAP ER - Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu
TBI – (ang. *traumatic brain injury*) urazowe uszkodzenie mózgu
TDD - (ang. *total daily dose*), całkowita dzienna dawka
TEAEs - (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UE -Unia Europejska
URPL -Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA - (ang. *United States of America*), Stany Zjednoczone Ameryki
Ustawa o refundacji - Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawoświadczeniach - Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
VA/DoD - Department of Veterans Affairs/Department of Defense
VAS - (ang. *visual analogue scale*), wizualna skala analogowa
VRS - (ang. *Verbal Rating Scale*), Skala Słowna
WHO - (ang. *World Health Organization*), Światowa Organizacja Zdrowia
WLDI - **Work Loss Data Institute**
WMD - (ang. *wieghted mean difference*), ważona różnica średnich
WOMAC - (ang. *Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*), Skala służąca do oceny bólu
Wytyczne - „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	14
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	33
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	34
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	41
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	41
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	42
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy - ból nowotworowy	42
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	53
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	54
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	55
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	61
3.3.4. Analiza skuteczności praktycznej.....	73
3.3.5. Analiza bezpieczeństwa praktycznego	75
3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	77
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	78
4. Ocena analizy ekonomicznej	80
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	80
4.2. Ocena analizy ekonomicznej – ból nowotworowy.....	83
4.2.1. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy.....	83
4.2.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	86
4.2.3. Ocena modelu wnioskodawcy.....	87
4.2.4. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy – ból nowotworowy	91
4.2.5. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy – ból nowotworowy.....	92
4.2.6. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy – ból nowotworowy ..	92

4.2.7. Obliczenia własne Agencji – ból nowotworowy	93
4.3. Ocena analizy ekonomicznej – ból nienowotworowy	96
4.3.1. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	96
4.3.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	100
4.3.3. Ocena modelu wnioskodawcy	101
4.3.4. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy – ból nienowotworowy	103
4.3.5. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	104
4.3.6. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	105
4.3.7. Obliczenia własne Agencji	106
4.4. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej	108
4.4.1. Ból nowotworowy	108
4.4.2. Ból nienowotworowy	109
5. Ocena analizy wpływu na budżet	110
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	110
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	112
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	116
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	116
5.3.1.1. Wyniki analizy wpływu na budżet – ból nowotworowy	118
5.3.1.2. Wyniki analizy wpływu na budżet – ból nienowotworowy	121
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	124
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	125
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	125
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	126
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	126
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	127
9.1. Rekomendacje kliniczne	127
9.2. Rekomendacje refundacyjne	127
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	128
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	130
11. Opinie ekspertów	133
12. Kluczowe informacje i wnioski	137
13. Źródła	143
13.1. Piśmiennictwo	143
13.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.	147
14. Załączniki	158

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) Znak: MZ-PLR-4610-185/KB/14
Z dnia: 08.09.2014 r.

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

- x objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Palexia retard (tapentadolium), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 sztuk kod EAN: 5909990865567
- Palexia retard (tapentadolium), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865598
- Palexia retard (tapentadolium), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865635
- Palexia retard (tapentadolium) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865666
- Palexia retard (tapentadolium), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865697

Wnioskowane wskazanie:

- We wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji
- Nowotwory złośliwe

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

- x lek, dostępny w aptece na receptę:
- x w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - x we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

- Ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
- Bezpłatnie we wskazaniu: nowotwory złośliwe.

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)Palexia retard 50 mg, 60 sztuk: Palexia retard 100 mg, 60 sztuk: Palexia retard 150 mg, 60 sztuk: Palexia retard 200 mg, 60 sztuk: Palexia retard 250 mg, 60 sztuk:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka? TAK NIE

Analizy załączone do wniosku: analiza problemu decyzyjnego analiza kliniczna analiza ekonomiczna analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych analiza racjonalizacyjna

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:**

Grunenthal GmbH.

Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Niemcy

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Grunenthal GmbH.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych refundowanych (opiodowe leki przeciwbólowe/silne opioidy) dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

1. Buprenorphinum: Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. (Bunondol, tab. podjęzykowe, tabletki podjęzykowe), Grunenthal GmbH (Transtec, system transdERalny).
2. Morphinum: Takeda Polska Sp. z o.o (Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu), Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. (Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań), Norpharma A/S (MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu; G.L. Pharma GmbH (Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu), Norpharma A/S (Sevredol, tabletki powlekane)
3. Oxycodonum: Nycomed Pharma Sp. z o.o (OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu), G.L. Pharma GmbH (Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu).
4. Fentanylum: Janssen-Cilag International N.V. (Durogesic, system transdERalny), Sandoz GmbH (Fenta MX 100, system transdERalny), Actavis Group hf (Fentanyl Actavis, system transdERalny), Takeda Pharma Sp. z o.o (Matrifen 100, system transdERalny).
5. Methadonum: L.Molteni & dei Elij Alitti Societa di Escercizio S.p.A (Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop).
6. Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum: Norpharma A/S (Targin)

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=946AF1ADF81E8FAABD89D2BC1CA842D3?year=2014&act=71> (data dostępu 30.10.2014r)

Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych 2014, http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf, data dostępu 30.10.2014r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 sztuk kod EAN: 5909990865567, Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865598, Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865635, Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865666, Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865697, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniach **nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach**, tj. w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, zostały przekazane do AOTM dnia 8 września 2014 r. pismem znak MZ-PLR-4610-185/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 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.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] *Analiza problemu decyzyjnego dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, Kraków 2014*
- [REDACTED] *Analiza efektywności klinicznej dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, Kraków 2014*
- [REDACTED] *Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, Kraków 2014*
- [REDACTED] *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, Kraków 2014*
- [REDACTED] *Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Palexia retard (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu), Kraków 2014*

Pismem z dnia 3 października 2014 r., znak AOTM-OT-4350-36(7)/AKa_MPa/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 6 października 2014 r., znak MZ-PLR-4610-185(1)/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Grunenthal GmbH prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Dnia 22 października 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-185(2)/KB/14, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Braki formalne analiz wnioskodawcy zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>AE nie zawiera oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych dla wszystkich komparatorów, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię (pominięto: buprenorfina tabl. podjęzykowe, system transdERalny, fentanyl system transdERalny, metadon syrop, morfina tabl. powł. o przedłużonym /modyfikowanym uwalnianiu, tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań)</p>	NIE	<p>Wnioskodawca w AE uwzględnił wyłącznie oksykodon jako komparator dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu. Wymienione przez Agencję technologie opcjonalne (buprenorfina tabl. podjęzykowe, system transdERalny, fentanyl system transdERalny, metadon syrop, morfina tabl. powł. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu, tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań), zostały uwzględnione przez wnioskodawcę w AE w ramach kolejnej linii leczenia (po przerwaniu leczenia TAP ER lub oksykodonom).</p> <p>Szczegółowe uwagi Agencji dotyczące komparatorów uwzględnionych w analizach znajdują się w rozdz. 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów.</p> <p>W związku z nieuzupełnieniem oszacowań kosztów dla wszystkich komparatorów Agencja w AE przedstawiła obliczenia własne, będące zestawieniem kosztów stosowania poszczególnych substancji czynnych (4.2.7 Obliczenia własne Agencji – ból nowotworowy str. 93; 4.3.7 Obliczenia własne Agencji, str. 106) Obliczenia własne Agencji – ból nowotworowy).</p>
<p>AE:</p> <p>a) nie zawiera wzorów oraz reguł, na podstawie których dokonano oszacowań,</p> <p>b) brak uzasadnienia pominięcia wyników I-rzędowych punktów końcowych z badań włączonych do AKL</p>	<p>a) TAK</p> <p>b) TAK</p>	<p>a) Wnioskodawca przedstawił uzupełnienia w nowym dokumencie;</p> <p>b) Wnioskodawca przedstawił dodatkowe argumenty za odrzuceniem I-rzędowych pkt. końcowych. Wnioskodawca stwierdził, że uzyskane w ramach metaanalizy 3 badań wynik dot. I-rzędowego pkt. końcowego, nie zostały potwierdzone w badaniu o najdłuższym horyzoncie czasowym włączonym do analizy. W związku z tym, przyjęto, że nie ma różnic w skuteczności porównywanych technologii.</p> <p>Uwagi Agencji dotyczące wyboru punktów końcowych uwzględnionych w AE wnioskodawcy omówione zostały szerzej w ocenie modelu wnioskodawcy (4.2.3 Ocena modelu wnioskodawcy str. 87; 4.3.3 Ocena modelu wnioskodawcy str. 101)</p>
<p>AE:</p> <p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej przedstawiona AE dla TAP ER we wskazaniu „nowotwory złośliwe” nie spełnia następujących wymagań minimalnych:</p> <p>a. nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych oraz wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną i opcjonalne, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla <u>każdej z refundowanych technologii opcjonalnych</u> (§ 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia), tj. oksykodon tabl. o przedłużonym uwalnianiu, buprenorfina tabl. podjęzykowe, system transdERalny, fentanyl system transdERalny, metadon syrop, morfina tabl. powł. o przedłużonym /modyfikowanym uwalnianiu, tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań;</p> <p>b. nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia)</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił dodatkowe argumenty w uzupełnieniach do wymagań minimalnych i podtrzymał swoje stanowisko o nie zachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej.</p> <p>Wnioskodawca, jako argument dotyczący niezachodzenia okoliczności, o której mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej, wskazał randomizowane badanie kliniczne porównujące TAP ER z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu, w którym wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie wystąpienia zaburzeń żołądkowo – jelitowych ogółem.</p> <p>Szczegółowe uwagi Agencji dotyczące uzasadnienia wnioskodawcy w zakresie nie zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej, przedstawiono w rozdz. (4.2.3 Ocena modelu wnioskodawcy str. 87; 4.3.3 Ocena modelu wnioskodawcy str. 101)</p>

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>BIA:</p> <p>Nie wyszczególniono założeń, na podstawie których uwzględniono w scenariuszu nowym udział w rynku TAP ER określony zgodnie z danymi dla udziałów w rynku jakie uzyskał oksykodon w pierwszych dwóch latach refundacji.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił dodatkowy opis założeń, na podstawie którego dokonano oszacowań sprzedaży TAP ER o przedłużonym uwalnianiu w scenariuszu nowym.</p> <p><i>„Mając na uwadze rodzaj i drogę podania wnioskowanego leku, a także dostępność danych sprzedażowych opioidów, dla których można przeanalizować dynamikę sprzedaży przed i po wprowadzeniu refundacji, do kalkulacji udziałów w rynku tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu za najodpowiedniejsze uznano dane dotyczące oksykodonu ER”.</i></p> <p>Zdaniem Agencji przedstawione założenia są niskiej jakości i mogą zaniżać wiarygodność przedstawionych oszacowań. Szczegółowe uwagi Agencji przedstawiono w rozdz. 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy str. 112 (uwagi dot. modelu wnioskodawcy)</p>
<p>Brak danych bibliograficznych w analizie problemu decyzyjnego oraz w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca uzupełnił brakujące dane w bibliografii poprzez dołączenie odpowiednich adresów stron internetowych.</p>
<p>Brak dodatkowych źródeł informacji zawartych w analizach tj.:</p> <ol style="list-style-type: none"> wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę, na potrzeby niniejszej analizy; danych IMS Health dotyczących sprzedaży produktu leczniczego Targin; nie określono na podstawie danych IMS Health, czy sprzedaż oksykodonu to sprzedaż szpitalna, apteczna czy sumaryczna 	<ol style="list-style-type: none"> ? TAK TAK 	<ol style="list-style-type: none"> Wnioskodawca przekazał wyniki badania ankietowego jednak w niekompletnej wersji - brak odpowiedzi na zagadnienia w ankiecie od nr 20 do 23 (zagadnienia dotyczące wyboru komparatorów). Przekazano dane IMS Health dotyczące sprzedaży preparatu Targin wraz z przeprowadzonymi na ich podstawie kalkulacjami Wnioskodawca wyjaśnił, że uwzględnione w analizie wpływu na budżet dane IMS Health o sprzedaży oksykodonu dotyczą jego sprzedaży aptecznej.
<p>Komparatory</p> <ol style="list-style-type: none"> Brak wystarczającego uzasadnienia dot. wyboru komparatorów. Agencja wskazała, że niezasadne jest wyłączenie z części analiz leków, które są aktualnie finansowane we wskazanej populacji docelowej tj. w analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparatory pominięto buprenorfinę (tabl. podjęzykowe, system transdERalny), fentanyl (system transdERalny), metadon (syrop; tylko dla wskazania ból nowotworowy), morfinę (w AKL: tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań, a w AE dodatkowo tabl. powł. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu), uwzględniono wyłącznie w analizie wpływu na budżet. 	<ol style="list-style-type: none"> ? NIE 	<ol style="list-style-type: none"> Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie dotyczące wyboru komparatorów. Jednakże przedstawione argumenty w opinii Agencji są niewystarczające. <p>Szczegółowe uwagi Agencji dotyczące komparatorów uwzględnionych w analizach znajdują się w rozdz. 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów str. 18</p> <ol style="list-style-type: none"> Wnioskodawca w uzupełnieniach uzasadnił, że <i>„Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych nie nakłada obowiązku przeprowadzenia porównania ze wszystkimi technologiami alternatywnymi. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (...)”</i> <p>Szczegółowe uwagi Agencji dotyczące komparatorów uwzględnionych w analizach znajdują się w rozdz. 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów str. 18</p>
<p>Ponadto Agencja wskazała, iż:</p> <p>przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego dla ocenianej technologii medycznej (tj. 26 sierpnia 2014 r.) zostało opublikowane nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64), w którym zmienione zostały ceny opcjonalnych technologii medycznych. Wnioskodawca w analizach farmakoekonomicznych uwzględnił poprzednie Obwieszczenie z dnia 24 czerwca 2014 r. Agencja zwróciła się z prośbą o aktualizację wyników analiz.</p>	<ol style="list-style-type: none"> BIA – TAK AE – NIE 	<p>Wnioskodawca zaktualizował i przekazał analizę wpływu na budżet. Brak aktualizacji dla analizy ekonomicznej.</p> <p>W toku prac nad analizą weryfikacyjną ogłoszonokolejne Obwieszczenie tj. z dnia 22 października, w którym wszystkie ceny są spójne z cenami uwzględnionymi przez wnioskodawcę na podstawie Obwieszczenia z dnia 24 czerwca 2014 r. W związku z powyższym nie była konieczna aktualizacja obliczeń wnioskodawcy. W AWA uwzględniono pierwotne wersje obliczeń bez aktualizacji do BIA. Jednakże, w Obwieszczeniu z 22 października 2014 r. objęty refundacją został oksykodon w połączeniu z naloksonem – lek Targin, będący komparatorem dla wnioskowanego TAP ER o przedłużonym uwalnianiu. W związku z powyższym Agencja zaktualizowała analizy wnioskodawcy o dodatkowy refundowany komparator we wskazaniu bóle nowotworowe. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziałach:</p> <p>AKL: rozdz. 3.3.1 Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy str. 41</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		AE: rozdz. 4.2.7 Obliczenia własne Agencji – ból nowotworowy str. 93 BIA: rozdz. 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy str. 112

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna nie była dotychczas przedmiotem oceny AOTM.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W tabeli poniżej zaprezentowano wcześniejsze stanowiska RK/RP i rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące leków przeciwbólowych/ silnych opioidów dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Targin (oksykodon z naloksonem), Methadone Hydrochloride Molteni (metadon), OxyContin (oksykodon).

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Targin			
Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) w leczeniu bólu nowotworowego	1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. EAN 5909990741465 2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741861 3. Rekomendacja nr 5/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	dot. stanowiska nr nr 6/2014 i 7/2014 <u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu): <ul style="list-style-type: none"> EAN 5909990741465, EAN 5909990741861, we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Lek powinien być stosowany u pacjentów z chorobą nowotworową odczuwających nasilone bóle i wymagających silnych środków przeciwbólowych, u których ze względu na stwierdzone uporczywe i nie poddające się profilaktyce zaparcia, nie można stosować powszechnie stosowanych opioidów w dużych dawkach. <u>Uzasadnienie:</u> Preparat Targin zawiera dwie substancje czynne, oksykodon i nalokson. Ten pierwszy działa jak agonista receptorów opioidowych i wywiera wpływ na łagodzenie bólu zaś ten drugi powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami. Aczkolwiek lek stanowi alternatywę dla dotychczasowych terapii, to nie przedstawia dostatecznie dużej przewagi klinicznej uzasadniającej wysokie koszty tego leczenia.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum (tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., 10+5mg, 30tabl., 20+10mg, 30tabl) <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Targin, oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741861; Targin, oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741359; Targin, oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 20+10mg, 30tabl., kod EAN 5909990741465 we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Wnioskowany lek dwuskładnikowy stanowi alternatywę dla dotychczasowych terapii, nie przedstawia jednak dostatecznie dużej przewagi klinicznej uzasadniającej wysokie koszty tego leczenia. Ze względu na wysoką cenę leku w porównaniu do innych środków przeciwbólowych i dość dużą grupę pacjentów, która może być jego beneficjentem, zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne	Brak

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

	<p>74/2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r. w zakresie zakwalifikowania leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>zakwalifikowanie leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) jako świadczenia gwarantowanego wraz z umieszczeniem go:</p> <p>1. w „Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte”, we wskazaniu: leczenie bólu u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane obciążenia trudnymi do kontrolowania zaparciami wywołanymi opioidami – wydawanego za opłatą ryczałtową;</p> <p>2. w „Wykazie leków podstawowych i uzupełniających” – jako leku uzupełniającego z 50% odpłatnością. Warunkiem finansowania jest obniżenie ceny leku o ok. 30%</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna zauważa, że występowanie zaparć u chorych leczonych opioidami stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Rada pozytywnie opiniuje wniosek o umieszczenie produktu Targin w wykazach leków refundowanych ze względu na potwierdzoną skuteczność w leczeniu bólu nienowotworowego oraz nowotworowego (Rada miała na uwadze również dowody potwierdzające skuteczność oksykodonu w monoterapii w populacji pacjentów z bólami nowotworowymi) oraz wykazane działanie przeciwzaparciowe, natomiast ze względu na niewystarczające udokumentowanie opłacalności finansowania tego leku w zapobieganiu zaparciom (niewłaściwe komparatory) Rada uważa za właściwe znaczne obniżenie jego ceny.</p>	
Methadone Hydrochloride Molteni			
<p>Methadone Hydrochloride Molteni (chlorowoderek metadonu) w leczeniu bólu w chorobach nowotworowych</p>	<p>Stanowisko RK nr 2/1/17/2009 z dnia 14.09.2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku metadonu (Methadone Hydrochloride Molteni) w leczeniu bólu w chorobach nowotworowych, w ramach wykazu leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę podobną skuteczność chlorowodorku metadonu do morfiny o przedłużonym działaniu oraz fentanylu w postaci systemów transdERalnych, w zakresie kontroli bólu nowotworowego oraz wpływu na jakość życia pacjentów, a także niższe koszty terapii względem komparatorów, Rada uznała za zasadne finansowanie go ze środków publicznych w ramach wykazu leków wydawanych bezpłatnie. Rada zwraca uwagę na potrzebę szczególnej kontroli przepisywania wnioskowanego leku, na przykład poprzez wydawanie go na receptę z wótmikiem, jak w przypadku pozostałych opioidów.</p>	<p>Brak</p>

OxiContin			
OxiContin (chlorowodorek oksykodonu) w leczeniu bólów nowotworowych i nienowotworowych	Stanowisko RK nr 24/07/2009 z dnia 30.03.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku oksykodonu (OxyContin) w leczeniu bólów nowotworowych i nienowotworowych, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu kosztu terapii doustnymi preparatami morfiny o przedłużonym działaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> OxyContin jest doustnym opioidem o powolnym uwalnianiu, porównywalnym w zakresie kontroli objawów bólowych do standardowej morfiny, ale rzadziej wywołującym działania niepożądane charakterystyczne dla tej grupy leków. Grupą odnoszącą szczególne korzyści ze stosowania oksykodonu zamiast morfiny są osoby w starszym wieku, obciążone wieloma innymi schorzeniami, wrażliwe na działania niepożądane morfiny na ośrodkowy układ nerwowy. Oksykodon może być również skuteczny u chorych, u których inne leki przeciwbólowe są niewystarczające. Przedstawione analizy ekonomiczne są mało wiarygodne i nie uzasadniają ceny jednostkowej tego leku, zdecydowanie wyższej od cen preparatów morfiny o przedłużonym działaniu.</p>	Brak

2.4. Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek (Szczeklik 2014). Ból może powstawać w wyniku podrażnienia receptorów bólowych bądź obniżenia progu ich pobudliwości. Ból pojawić się może także jako konsekwencja uszkodzenia układu nerwowego (Wordliczek 2007).

Ze względu na mechanizm postawania, ból można podzielić na:

- ból fizjologiczny – ostry (np. ukłucie), ustępuje w chwili ustania działania bodźca bólowego,
- ból patologiczny – przewlekły, wiąże się z procesem chorobowym lub zranieniem, powodującym uszkodzenie tkanek.

Biorąc pod uwagę miejsce powstania, ból dzielimy na:

- receptorowy (nocyceptywny) – spowodowany podrażnieniem receptorów bólu,
- przewodzeniowy – spowodowany uszkodzeniem nerwów obwodowych, korzeni nerwowych lub dróg wstępujących w rdzeniu kręgowym przewodzących ból,
- ośrodkowy – powstający w ośrodkach mózgu odpowiedzialnych za wrażenie bólu. (Szczeklik 2014)

Ból może być także następstwem choroby nowotworowej. Jest to ból przewlekły o receptorowym i niereceptorowym mechanizmie powstawania. Może mieć charakter ostry, przewlekły lub przewlekły przebiegający z zaostrzeniami (Krzemieniecki 2008). Jego występowanie wiąże się bezpośrednio z nowotworem, może wynikać z leczenia onkologicznego lub mieć podłoże nienowotworowe (np. bóle wieńcowe, reumatyczne). Ból nowotworowy, jako ból przewlekły, może doprowadzić chorego do przygnębienia, niepokoju oraz wyczerpania fizycznego, które wynika np. z braku snu. Problem ten dotyczy również rodziny chorego. (Trella 2009)

Ból przewlekły w odróżnieniu od ostrego charakteryzuje się brakiem pobudzenia układu współczulnego i endokrynnego, objawami depresyjnego nastroju, nadmiernej drażliwości i zdenerwowania. Do innych typowych cech bólu przewlekłego zaliczyć można: obniżone libido, zaburzenia snu, ociężałość psychoruchową, obniżony próg bólu, zmiany wzorca zachowań związanych z jedzeniem (wzrost lub spadek apetytu). (Wordliczek 2007)

Epidemiologia

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

Najczęściej ból deklarowały osoby najstarsze tj. powyżej 80 roku życia (92%), 88% osób w grupie 70-79 lat, 75% 60-latków, 70% 50-latków oraz ponad połowa osób w grupie 40-49 lat. Według danych GUS, kobiety częściej odczuwają ból lub dyskomfort fizyczny, tj. 61% vs 51% mężczyzn. Ponadto kobiety częściej odczuwały ból o natężeniu silnym i wyjątkowo silnym (11,8% kobiet i 7,6 % mężczyzn). (GUS 2009)

Wg PUO 2013 ból nowotworowy dotyczy 75% chorych na zaawansowane nowotwory co oznacza, iż problem ten dotyczy w Polsce około od 50 do 64 tys. nowych chorych na nowotwory złośliwe. W Polsce żyje 200 tysięcy pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu bólów nowotworowych. (PUO 2013) Częstość występowania bólu, zależy od rodzaju nowotworu, np. ból z nowotworem trzustki występuje u 100% populacji, z chłoniakiem u 20-69% a z białaczką 5-58%. (Kocot 2014)

Ze względu na brak ścisłej definicji bólu przewlekłego, tj. określenia czasu, po upływie którego ból można uznać za przewlekły, wyniki badań epidemiologiczne w tym zakresie są bardzo zróżnicowane, np. częstość występowania bólu przewlekłego bez względu na jego lokalizację lub przyczynę wynosi od 7 do 40% (Wordliczek 2007).

Etiologia i patogeneza

Ból ze względu na patomechanizm dzielimy na ból receptorowy i ból niereceptorowy:

- ból receptorowy lub normalny, może powstać w wyniku podrażnienia receptorów bólowych przez silne bodźce, które mogą spowodować uszkodzenie tkanek. Przewlekły charakter bólu ma miejsce, gdy osoba odczuwa ból powyżej 3 miesięcy lub gdy ból nadal się utrzymuje pomimo wygojenia się tkanek;
- niereceptorowy czyli patologiczny, w którym wyróżnia się ból neuropatyczny i psychogeny - może się rozwinąć bez uszkodzenia tkanek. Spowodowany jest pierwotnym uszkodzeniem tkanek obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego. Ból neuropatyczny pojawia się nagle, ma charakter stały oraz tępy. (Wordliczek 2007).

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany:

1. bezpośrednio przez nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury albo przez jego powikłania (np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego);
2. przez wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego);
3. przez leczenie onkologiczne (np. pleksopatie po radioterapii, zespoły bólowe po mastektomii, neuropatie po chemioterapii);
4. przez choroby współistniejące (np. ból wieńcowy) (Szczeklik 2014).

Skale oceny bólu

Do najczęściej stosowanych skal oceny bólu należą:

1. Skala słowna (VRS, ang. *Verbal rating scale*) - oceniająca ból w sposób opisowy, zawiera szereg kolejno ustawionych cyfr z przypisanymi do nich określeniami stopnia natężenia bólu, wyróżniamy m.in. skalę czterostopniową i pięciostopniową
2. Skala numeryczna (NRS, ang. *Numerical rating scale*) - oceniająca ból w skali liczbowej od 0 (brak bólu) do 10 (najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić). Silnym bólem w przebiegu choroby nowotworowej nazywa się ból o natężeniu >6.
3. Skala wzrokowo-analogowa (VAS, ang. *Visual analogue scale*) – ma charakter graficzny, pacjent zaznacza stopień natężenia bólu na odcinku 10 cm. (Wordliczek 2007)

Leczenie i cele leczenia

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

W leczeniu bólów nowotworowych kluczową rolę odgrywają leki opioidowe. Klasyczny podział opioidów na słabe/ umiarkowane oraz silne opioidy ma coraz mniejszą użyteczność, ponieważ niskie dawki tzw. silnych opioidów mogą być tak samo bezpieczne jak tzw. słabe opioidy. W przypadkach nasilenia się działań

niepożądanych stosuje się tzw. rotację opioidów, czyli dobór innego leku opioidowego dla konkretnego chorego. (Jarosz 2008)

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

W leczeniu bólu przewlekłego istotne jest wyznaczenie skutecznej kombinacji dostępnych leków na podstawie patomechanizmu powstania bólu. W leczeniu skojarzonym stosowane są tzw. ko-analgetyki, tj. leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, kortykosteroidy oraz antagoniści receptorów NMDA. (Wordliczek 2007)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Palexia retard tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Grupa farmakologiczna: Leki przeciwbólowe; opioidy, inne opioidy; kod ATC: N02AX06.

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> Palexia retard (tapentadolium), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 szt., kod EAN: 5909990865567 Palexia retard (tapentadolium), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865598 Palexia retard (tapentadolium), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865635 Palexia retard (tapentadolium), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865666 Palexia retard (tapentadolium), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865697
Substancja czynna	Tapentadol
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Tapentadol jest silnie działającą substancją przeciwbólową, posiadającą w jednej cząsteczce dwojaki działanie: agonistyczne na receptor opioidowy μ i hamujące wychwyty zwrotny noradrenaliny (TAP ER jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy farmakologicznej leków przeciwbólowych, zwanej MOR-NRI). TAP ER wywołuje działania przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów.

Źródło: ChPL Palexia retard

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Zdecentralizowana
Podmiot odpowiedzialny	Grunenthal GmbH Zieglerstrabe 6 52078 Aachen Niemcy
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 maja 2011 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 6 września 2013 r.
Wnioskowane wskazanie *	1. We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji 2. Nowotwory złośliwe

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Schemat dawkowania powinien być dostosowany indywidualnie do nasilenia dolegliwości bólowych, wcześniejszego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta. Produkt leczniczy Palexia retard powinien być stosowany dwa razy na dobę, co około 12 godzin. Rozpoczęcie terapii u pacjentów, którzy obecnie nie przyjmują opioidowych leków przeciwbólowych: pacjenci powinni rozpocząć leczenie, przyjmując dwa razy na dobę pojedynczą dawkę 50 mg TAP ER w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nadwrażliwością na TAP ER lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Palexia retard. • U pacjentów, u których istnieje przeciwwskazanie do stosowania leków z grupy agonistów receptora opioidowego μ, np. u pacjentów z istotną depresją oddechową (w pomieszczeniach pozbawionych nadzoru medycznego lub przy braku sprzętu resuscytacyjnego oraz u pacjentów z ostrą lub ciężką astmą oskrzelową lub hiperkapnią. • Pacjenci z niedrożnością lub podejrzeniem niedrożności jelit. • Pacjenci z ostrym zatruciem alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi lub substancjami psychoaktywnymi.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

*Zgodnie z ChPL produkt Palexia retard jest **wskazany u osób dorosłych z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych**. Ze względu na to, że w różnych krajach natężenie bólu jest inaczej definiowane, wnioskodawca w przedłożonych analizach uwzględnił chorych z bólem przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do dużego. W związku z powyższym uznano, że populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

FDA zarejestrowało 2 produkty lecznicze, zawierające tapentadol we wskazaniu ból neuropatyczny (nazwa handlowa: Nucynta ER – data dopuszczenia do obrotu 25 sierpnia 2011, podmiot odpowiedzialny: JANSSEN PHARMS) oraz we wskazaniu leczenie bólu ostrego o natężeniu od miarkowanego do silnego (nazwa handlowa: Nucynta – dopuszczenie do obrotu 2008 r., podmiot odpowiedzialny: JANSSEN PHARMS)

Źródło: FDA: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> [data dostępu: 15 października 2014 r.]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Palexia retard 50 mg, 60 sztuk: [redacted] Palexia retard 100 mg, 60 sztuk: [redacted] Palexia retard 150 mg, 60 sztuk: [redacted] Palexia retard 200 mg, 60 sztuk: [redacted] Palexia retard 250 mg, 60 sztuk: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: nowotwory złośliwe
Poziom odpłatności	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: ryczałt Nowotwory złośliwe: bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa dla tapentadolu
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Źródło: Wniosek refundacyjny Palexia retard

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 23-24 września 2014 roku, Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dla wnioskowanych wskazań, tj. ból przewlekły w nowotworach złośliwych oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj. przewlekły ból nienowotworowy, z użyciem słów kluczowych *pain*, *chronic pain* dodatkowo użyto słów *tapentadol* i *Palexia retard*.

Wyszukiwanie rekomendacji ograniczono do najbardziej aktualnych publikacji tj. wydanych po 2009 roku (okres ostatnich 5 lat), przede wszystkim ze względu na to, że w 2011 roku wydano pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu technologii wnioskowanej.

Dla wskazania ból przewlekły w nowotworach złośliwych odnaleziono 9 rekomendacji, w tym polskie rekomendacje dotyczące terapii nowotworów *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* (PTOK 2013) oraz rekomendację wspólną dla wskazań: przewlekły ból nowotworowy oraz nienowotworowy *Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej* (Ciałkowska-Rysz 2014, *Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe zagrażające życiu choroby*).

Odnalezione rekomendacje dotyczące leczenia bólu nowotworowego obejmowały:

- Polska: PTMP (Ciałkowska-Rysz 2014), PTOK 2013,
- USA: NCCN 2014,
- Europa: EAU 2013, ESMO 2012, EAPC 2012,
- Belgia: KCE 2013,
- Anglia i Walia: NICE 2012,
- Hiszpania: SEOM 2012.

Odstąpiono od przedstawienia 2 rekomendacji uwzględnionych przez wnioskodawcę i przedstawionych w APD dla wskazania nowotwory złośliwe, tj.:

- Wielka Brytania: BPS 2010a (aktualizacja 2013r.) – rekomendacja nie jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem, ponieważ odnosi się do pacjentów z nowotworem w leczeniu bólu ostrego (ból poopreacyjny, który stanowi ryzyko wystąpienia bólu przewlekłego).

Źródło: http://www.britishpainsociety.org/book_cancer_main.pdf (data dostępu: 30 września 2014r.)

- Szkocja: SIGN 2008 – w związku z ograniczeniem wyszukiwania rekomendacji do ostatnich 5 lat.

Szczegółowe informacje znajdują się w analizie wnioskodawcy.

Dla wskazania ból nienowotworowy odnaleziono 16 rekomendacji:

- Polska: PTMP (Ciałkowska-Rysz) 2014, Wordliczek 2011,
- Francja: Prescrire 2014,
- USA: WLDI 2014, ICSI 2013, AHRQ 2011, VA/DoD 2013, ASIPP 2012, AMDA 2012, AAN 2011, ASA/ASRA 2010,
- Anglia i Walia: NICE 2013, NICE 2009,
- Szkocja: SIGN 2013, GAIN 2011
- Wielka Brytania: BPS 2010.

Odstąpiono od przedstawienia 1 rekomendacji uwzględnionej przez wnioskodawcę i przedstawionej w APD tj.:

-
- Wielka Brytania: BSR 2012 – rekomendacja dotyczy leczenia bólu zwyrodnieniowego stawów z uwzględnieniem silnych opioidów, jednakże w wytycznych nie wyszczególniono jakie opioidy powinny być stosowane.

Źródło: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2012/03/23/rheumatology.kes032.full>
(data dostępu: 30 września 2014r.)

Wymienione wyżej rekomendacje zarówno dla wskazania w nowotworach złośliwych jak i we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (ból nienowotworowy) dotyczące leczenia bólu przewlekłego o silnym natężeniu zalecają zastosowanie silnych opioidów. Wskazywanym w rekomendacjach lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. Ponadto, spośród leków III stopnia drabiny analgetycznej wg WHO, najczęściej wymienia się: oksykodon, hydromorfon, metadon, fentanyl, buprenorfinę.

2 rekomendacje dotyczące leczenia bólu nowotworowego, wymieniają tapentadol który może być stosowany w leczeniu bólu przewlekłego. W przypadku bólu nienowotworowego, 7 rekomendacji wymienia tapentadol wśród silnych opioidów stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego (5 rekomendacji z USA).

Dodatkowo wnioskodawca uzupełnił odnalezione wytyczne o opinię Zarządu Polskiego Towarzystwa Badania Bólu zgodnie z którą, każdy silny lek opioidowy powinien być refundowany dla pacjentów cierpiących z powodu bólu w przebiegu choroby nowotworowej (wymienione opioidy dostępne na polskim rynku: morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon oraz połączenie oksykodonu z naloksonem). Lek powinien być podawany u chorego w wygodnej do stosowania formie, drogą nieinwazyjną i nie powinien powodować działań niepożądanych, ale także nie powinien obniżać jakości życia pacjenta z bólem nowotworowym.

Źródło: http://www.ptbb.pl/attachments/File/Opinia_Targin_MKK.pdf (data dostępu: 30. września.2014r.)

W tabelach poniżej przedstawiono aspekty kliniczne rekomendacji z podziałem na wskazania. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w rozdziale 9.3. *Podsumowanie przeglądu rekomendacji.*

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nowotwory złośliwe (przewlekły ból nowotworowy)

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Polska	<p>PTMP 2014, Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Rekomendacja odnosi się do zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie aktualnych rekomendacji: EAPC 2012, ESMO 2012, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej 2009</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>Rekomendacja dotyczy leczenia bólu u pacjentów chorych na nowotwory niezależnie od stadium choroby oraz u osób wymagających opieki paliatywnej, niezależnie od choroby podstawowej.</p> <p>Leczenie bólu, zależy od natężenia bólu i sytuacji klinicznej pacjenta, należy wziąć pod uwagę jakie leki dotychczas były stosowane przez pacjenta, w jakich dawkach, w jakich odstępach czasowych, jaka była dobową dawką oraz jaka była skuteczność i tolerancja terapii.</p> <p>W przypadku bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego zaleca się silne opioidy.</p> <p>Jako leki pierwszego wyboru zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfinę, • oksykodon, <p>podawane doustnie w formie tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (CR), co 12 godzin (pozwala to na skuteczne dostosowanie optymalnej dawki poprzez miareczkowanie do natężenia bólu, przy jak najmniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych).</p> <p>W przypadku bólu stabilnego, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • buprenorfinę, • fentanyl. <p>Metadon także może być stosowany w przypadku bólu o natężeniu od umiarkowanego do silnego, lecz jedynie przez doświadczonych specjalistów.</p> <p>Leczenie silnymi opioidami należy rozpocząć od małych dawek i zwiększać do minimalnych dawek skutecznych.</p> <p>W przypadku bólu neuropatycznego do opioidu należy dodać lek przeciwdrgawkowy.</p>
	<p>PTOK 2013 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Dotyczy postępowania w bólach nowotworowych</p>	<p>Nie podano informacji na podstawie jakich metod wydano rekomendację</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy technologii wnioskowanej, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>Pacjenci z bólem powinni przyjmować leki silniejsze (wyższego stopnia), w przypadku gdy słabsze leki przestają być skuteczne. W przypadku utraty skuteczności lub nasilenia działań niepożądanych należy dokonać zmiany opioidów w równoważnej dawce.</p> <p>Spośród leków III stopnia drabiny analgetycznej wg WHO do zwalczania bólu nowotworowego stosuje się następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfina: <ul style="list-style-type: none"> ➢ postać doustna (roztwór wodny/tabletki) - o natychmiastowym uwalnianiu; ➢ podskórnio/dożylnie – roztwór do iniekcji; ➢ do stosowania doustnego (przedłużone uwalnianie, SR) • fentanyl (plastry o kontrolowanym uwalnianiu leku; podawany przezśluzówkowo) • metadon (do stosowania doustnego) • oksykodon (tabletki o powolnym uwalnianiu) <p>Najczęstsze działania niepożądane opioidowych leków przeciwbólowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaparcie stolca,

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<ul style="list-style-type: none"> • Nudności i wymioty, • Zaburzenia świadomości.
<p>USA</p>	<p>NCCN 2014 The National Comprehensive Cancer Network</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z bólem nowotworowym</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie: systematycznego przeglądu badań klinicznych</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy stosowania tapentadolu</u></p> <p>W leczeniu bólu nowotworowego zaleca się stosowanie następujących leków długodziałających o przedłużonym uwalnianiu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydromorfon • morfina • oksykodon • oksymorfon • tapentadol • metadon (tabletki lub roztwór) • fentanyl lub buprenorfina (system transdERalny) <p>Nie jest zalecane stosowanie mepeyrydiny (ze względu na toksyczny metabolit - normepeyrydynę) oraz opioidów o właściwościach agonistyczno-antagonistycznych, takich jak: pentazocyna, na bufina, butorfanol.</p>
<p>Europa</p>	<p>EAU 2013 European Association of Urology</p> <p>Źródło finansowania: European Association of Urology</p> <p>Dotyczy ogólnego postępowania w przypadku bólu nowotworowego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie: systematycznego przeglądu badań klinicznych</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>W zależności od natężenia bólu nowotworowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z bólem nowotworowym o natężeniu od łagodnego do umiarkowanego zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych, • u pacjentów z bólem nowotworowym o natężeniu od umiarkowanego do silnego lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem analgetyków nieopiodowych zaleca się stosowanie słabych opioidów (np. kodeina, tramadol, propoksyfen), zwykle w połączeniu z analgetykiem nieopiodowym (np. aspiryną lub paracetamolem), • u pacjentów z silnym bólem nowotworowym lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem słabych opioidów zaleca się stosowanie silnych opioidów (np. morfina, fentanyl, oksykodon, metadon, buprenorfina, hydromorfon). <p>Opioidy powinny być podawane w najmniej inwazyjny i najbezpieczniejszy sposób. W większości przypadków pacjenci wymagają dwóch lub więcej dróg podania w trakcie terapii. Doustna droga podania jest preferowana w trakcie rutynowego postępowania. Alternatywne drogi podania są konieczne w przypadku pacjentów z zaburzeniami połykania, zaburzeniami układu pokarmowego, wymagających osiągnięcia bardzo szybkiego efektu przeciwbólowego lub nietolerujących doustnej drogi podania leku.</p> <p>Zaparcie jest najczęstszym działaniem niepożądanym przewlekłej terapii opioidowej. Zaleca się profilaktyczne stosowanie środków przeczyszczających.</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	<p>ESMO 2012 European Society for Medical Oncology</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Brak danych</p> <p>Dotyczy ogólnego postępowania w przypadku bólu nowotworowego</p>	<p>Nie podano informacji na podstawie jakich metod wydano rekomendację</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, nie wymienia tapentadolu</u> ESMO w leczeniu bólu nowotworowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ o łagodnym natężeniu, rekomenduje stosowanie nieopiodowych analgetyków: <ul style="list-style-type: none"> • paracetamol, • niesteroidowe leki przeciwzapalne. ➤ o umiarkowanym natężeniu zaleca analgetyki nieopiodowe w połączeniu ze słabym opioidem, np. kodeiną, dihydrokodeiną lub tramadolem. ➤ o silnym bólu nowotworowym: lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. <p>Najczęściej używanymi w Europie silnymi opioidami są: morfina, metadon, oksykodon, hydromorfon, fentanyl, alfentanyl, buprenorfina, heroina, leworfanol i oksymorfon. Brak badań wysokiej jakości wykazujących przewagę innych silnych opioidów nad morfina.</p>
	<p>EAPC 2012 European Palliative Care Research Collaborative</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Brak danych</p> <p>Dotyczy stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie: systematycznego przeglądu badań klinicznych oraz konsensusu ekspertów</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, jednakże zawiera informację, iż istnieją ograniczone dowody w zakresie skuteczności klinicznej stosowania tapentadolu lub oksykodonu w leczeniu skojarzonym z naloksonem, dlatego potrzebne są dalsze badania, w celu potwierdzenia skuteczności leczenia wśród pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym.</u></p> <p>Pacjenci z bólem nowotworowym o natężeniu od łagodnego do umiarkowanego lub po niepowodzeniu leczenia z użyciem analgetyków nieopiodowych – włączenie kodeiny, tramadolu, hydrokodonu, alternatywnie niskich dawek morfiny, oksykodonu lub hydromorfonu.</p> <p>Spośród leków z III stopnia drabiny analgetycznej do zwalczania bólu nowotworowego od umiarkowanego do silnego, zaleca się następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfinę, • oksykodon, • hydromorfon. <p>Ze względu na brak różnic pomiędzy wymionionymi opioidami podanymi drogą doustną, każdy z tych 3 leków może być używany jako lek pierwszego wyboru spośród leków z III stopnia drabiny analgetycznej w leczeniu bólu nowotworowego od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Metadon powinien być stosowany jedynie pod kontrolą specjalistów mających doświadczenie w jego stosowaniu (z uwagi na skomplikowaną farmakokinetykę i nieprzewidywalny okres półtrwania).</p> <p>Przezskórny fentanyl i buprenorfina mogą być preferowaną opcją terapeutyczną dla części pacjentów (np. niemogących lub mających problem z polykaniem).</p> <p>Zaleca się rutynowe stosowanie środków przeczyszczających w leczeniu i zapobieganiu zaparciom wywołanym opioidami.</p>
<p>Belgia</p>	<p>KCE 2013 Belgian Health Care Knowledge Centre</p> <p><i>Źródło finansowania:</i></p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>W zwalczaniu bólu nowotworowego o natężeniu od łagodnego do umiarkowanego, po niepowodzeniu terapii paracetamolem/niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, zaleca się stosowanie słabych opioidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kodeina, • tramadol.

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	Brak danych Dotyczy leczenia bólu nowotworowego		Włączenie silnych opioidów w tej grupie pacjentów prowadzi do lepszej kontroli bólu kosztem nasilenia działań niepożądanych. Lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z bólem nowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do silnego jest doustna morfina („złoty standard”). Morfina wykazuje podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak inne silne opioidy (doustny oksykodon, metadon, hydromorfon, przeskórny fentanyl), których użycie można rozważyć w zależności od indywidualnej tolerancji terapii.
Anglia i Walia	NICE 2012 National Institute for Health and Clinical Excellence <i>Źródło finansowania: NICE</i> Dotyczy leczenia bólu nowotworowego, opieka paliatywna	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	<u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, nie wymienia tapentadolu</u> W przypadku pacjentów wymagających opieki paliatywnej, w leczeniu bólu przewlekłego jako lek pierwszego wyboru stosuje się doustną morfina. W przypadku przeciwwskazań do podawania leku drogą doustną, należy rozważyć podawanie leku drogą przezskórną lub dożylną. Terapia przeciwwzparciowa jest zalecana u wszystkich pacjentów przyjmujących silne opioidy. Pacjenci wymagający leczenia silnymi opioidami – lekiem pierwszego wyboru jest doustna morfina. Kolejne linie leczenia nie są przedmiotem rekomendacji. W przypadku przeciwwskazań do podawania doustnego należy rozważyć opioidy podawane przezskórnie lub dożylnie.
Hiszpania	SEOM 2012 Spanish Society of Medical Oncology <i>Źródło finansowania: Brak danych</i> Dotyczy postępowania w przewlekłych bólach nowotworowych	Nie podano informacji na podstawie jakich metod wydano rekomendację	<u>Rekomendacja dotyczy stosowania tapentadolu</u> Leczenie bólu w zależności od jego natężenia: <ul style="list-style-type: none"> • łagodny ból nowotworowy – analgetyki nieopiodowe: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, • umiarkowany ból nowotworowy – analgetyki nieopiodowe w połączeniu z dihydrokodeiną lub tramadolem, • silny ból nowotworowy – silne opioidy. Standardem postępowania jest doustna morfina. Podobny efekt terapeutyczny mają doustny oksykodon i hydromorfon. Metadon stanowi potencjalną alternatywę, ale ze względu na to, że jego stosowanie wymaga kontroli ze strony specjalisty jest rzadko stosowany. Rekomendacja wymienia ponadto <u>tapentadol</u> , który jest dobrze tolerowany przez układ pokarmowy. Przeskórny fentanyl i buprenorfina znajdują zastosowanie u pacjentów z trudnościami w polykaniu, nietolerujących morfiny lub mających inne problemy z przyjmowaniem doustnych leków przeciwbólowych. Ponadto, zaleca się stosowane połączenia oksykodonu z niskimi dawkami naloksonu jako terapię zmniejszającą zaparcia. Zapobieganie działaniom niepożądanym: należy zawsze stosować leki przeciwwymiotne i przeciwwzparciowe.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (przewlekły ból nienowotworowy)

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Polska	PTMP 2014 Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej <i>Źródło finansowania:</i>	Rekomendacja wydana na podstawie aktualnych rekomendacji: EAPC 2012, ESMO 2012, Polskiego Towarzystwa Medycyny	<u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, nie wymienia tapentadolu</u> Patrz: Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nowotwory złośliwe (przewlekły ból nowotworowy)

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Brak danych</i></p> <p>Rekomendacja odnosi się do zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby</p>	<p>Paliatywnej 2009</p>	
	<p>Wordliczek 2011</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Dotyczy leczenia bólu neuropatycznego</p>	<p>Nie podano informacji na podstawie jakich metod wydano rekomendację</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy technologii wnioskowanej, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>Opioidy powinny być stosowane jako leki drugiego rzutu w terapii bólu neuropatycznego. Spośród rekomendowanych opioidów wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu CR • Tramadol <p>Dostępne badania potwierdzają, że zarówno oksykodon jaki tramadol w porównaniu do placebo, redukują natężenie bólu.</p> <p>Ponadto badania kliniczne potwierdzają, iż w neuropatii cukrzycowej skuteczność kliniczną wykazuje leczenie skojarzone morfiny z gabapentyną.</p>
Francja	<p>Prescrire 2014</p> <p>Prescrire International Źródło finansowania Brak danych</p> <p>Dotyczy leczenia bólu nienowotworowego (dodatkowo zawiera informację odnośnie leczenia bólu nowotworowego)</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie: systematycznego przeglądu badań klinicznych, przeglądu głównych czasopism oraz biuletynów (International Society of Drug Bulletins, ISDB) oraz przeglądu stron internetowych: EMA, FDA, Martindale: The Complete Drug Reference</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy stosowania tapentadolu</u></p> <p>Wśród dorosłych pacjentów zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>tapentadolu</u> natychmiastowym uwalnianiu 50mg, 75mg, 100mg (Palexia) – w leczeniu bólu ostrego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego) • <u>tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu</u> 50mg, 100mg, 150 mg, 200mg, 250mg – w leczeniu bólu przewlekłego o ciężkim nasileniu. <p>Na podstawie odnalezionych badań autorzy zaleceń podali, że w wyniku stosowania <u>tapentadolu</u> do głównych działań niepożądanych należą: zaburzenia ze strony układu pokarmowego oraz zaburzenia neuropsychiatryczne.</p> <p>Dodatkowo spośród leków III stopnia drabiny analgetycznej wg WHO, w celu leczenia bólu nowotworowego lub nienowotworowego o ciężkim nasileniu, wymienia się: morfinę, oksykodon, fentanyl. Morfina jest lekiem pierwszego wyboru</p>
USA	<p>WLDI 2014 Work Loss Data Institute</p> <p>Źródło finansowania: Work Loss Data Institute</p> <p>Dotyczy leczenia bólu nienowotworowego o różnej etiologii</p>	<p>Nie podano informacji na podstawie jakich metod wydano rekomendację</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy stosowania tapentadolu</u></p> <p>U pacjentów z przewlekłym bólem zaleca się stosowanie TAP ER o przedłużonym uwalnianiu (Nucyna)</p>
	<p>ICSI 2013 Institute for Clinical Systems Improvement</p> <p>Źródło finansowania</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych oraz konsensusu ekspertów</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy stosowania tapentadolu</u></p> <p>W leczeniu bólu przewlekłego należy sporządzić plan leczenia, w którym znajdą się leki nieopiodowe,</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Institute for Clinical Systems Improvement</i></p> <p>Dotyczy leczenia bólu o charakterze neuropatycznym, bólu mięśni, bólu związanego ze stanem zapalnym (reumatoidalne, infekcyjne, pooperacyjne, zranienia tkanek), bólu mechanicznego (szyi, dolnego odcinka pleców, mięśni, trzewnej)</p>		<p>opiodowe i adiuwanty.</p> <p>W leczeniu bólu neuropatycznego zaleca się stosowanie metadonu (przepisywany jedynie przez doświadczonych specjalistów.) i tramadolu.</p> <p>W leczeniu bólu neuropatycznego, zalecany jest także tapentadol o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu, w tym także stosowany w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu zalecany przez FDA). Nie należy stosować tapentadolu u pacjentów z zaburzeniami ze strony układu nerwowego oraz z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby.</p> <p>W leczeniu łagodnego bólu przewlekłego 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).</p> <p>Morfina oraz inne silne opioidy powinny być stosowane jako „złoty standard” we wszystkich rodzajach bólu.</p> <p>Kliniczne dowody wskazują na to, że opioidy mogą być skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego niereagującego na pierwotne leczenie (m.in. gabapentyną). Opioidy rzadko są skuteczne w leczeniu zapalenia lub bólu mechanicznego/ściskającego i nie są wskazane w leczeniu przewlekłego bólu głowy.</p>
	<p>AHRQ 2011 Colorado Division of Workers' Compensation</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> <i>Colorado Division of Workers' Compensation</i></p> <p>Dotyczy leczenia bólu nocyceptywnego, neurogenego, psychogenego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych oraz konsensusu ekspertów</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy stosowania tapentadolu</u></p> <p>U pacjentów z bólem przewlekłym, u których ból utrzymuje się przynajmniej przez 30 dni, zaleca się stosowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Nucyna).</p>
	<p>VA/DoD 2013 Department of Veterans Affairs/Department of Defense</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> <i>United States Government</i></p> <p>Dotyczy stosowania opiodów w leczeniu bólu przewlekłego (zarówno nowotworowego jak i nienowotworowego)</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie konsensusu ekspertów</p>	<p><u>Rekomendacja wymienia stosowanie tapentadolu</u></p> <p>Zaleca się stosowanie krótkodziałającego tapentadolu wśród pacjentów powyżej 18 roku życia z przewlekłym bólem, którzy byli leczeni w Department of Veterans Affairs (VA) lub Department of Defense (DoD) oraz wśród pacjentów z urazem wielonarządowym, traumatyczny uraz mózgu (TBI), z łagodnymi urazami traumatycznymi mózgu (mTBI), z pourazowymi zaburzeniami stresowymi (PTSD), nadużywających substancji i ze współwystępowaniem zaburzeń psychicznych. W przypadku bólu umiarkowanego do silnego zastosowanie opiodów jest wskazane, w przypadku gdy terapia lekami nieopiodowymi oraz leczenie nefarmakologiczne okazały się nieskuteczne.</p> <p>Spośród słabych opiodów wymienia się: tramadol, tramadol + paracetamol, kodeina, tapentadol, hydrokodon, propoksyfen.</p>
	<p>ASIPP 2012 American Society of Interventional Pain Physicians</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> <i>American Society of Interventional Pain</i></p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>Długodziałające opioidy w wysokich dawkach są rekomendowane tylko w szczególnych przypadkach związanych z występowaniem bólu trudnego do opanowania, który nie poddaje się leczeniu lekami krótkodziałającymi lub średnimi dawkami leków długodziałających.</p> <p>W pierwszej linii leczenia chronicznego bólu łagodnego do umiarkowanego zaleca się:</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Physicians</i></p> <p>Dotyczy leczenia bólu nienowotworowego*</p>		<ul style="list-style-type: none"> • tramadol, kodeinę lub hydrokodon. <p>W drugiej linii zaleca się</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrokodon lub oksykodon. <p>W pierwszej linii leczenia bólu silnego zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrokodonu, oksykodonu, hydromorfonu lub morfiny. Metadon – w późniejszym etapie choroby, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami opioidowymi, i jedynie przez wykwalifikowany personel.
<p>USA</p>	<p>AMDA 2012 American Medical Directors Association</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> <i>American Medical Directors Association</i></p> <p>Dotyczy leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o różnej etiologii*</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu opublikowanych badań klinicznych oraz na podstawie konsensusu ekspertów</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy stosowania tapentadolu</u></p> <p>Wśród pacjentów wymagających opieki długoterminowej z ostrym lub przewlekłym bólem lub wśród osób, które są narażone na ból, zaleca się stosowanie leków opioidowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfina • oksykodon • hydromorfon • hydrokodon • oksymorfina • tapentadol • metadon • fentanyl
	<p>AAN 2011 American Association of Neurology</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> <i>Brak danych</i></p> <p>Dotyczy leczenia bólu neuropatycznego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu badań klinicznych</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy technologii wnioskowanej, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>W leczeniu bólu neuropatycznego zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dekstrometorfanu (400 mg/d), • siarczanu morfiny (miareczkowanie do 120 mg/d), • tramadolu (210 mg/d), • oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu (średnia 37mg/d, max 120 mg/d). <p>Zdaniem autorów zaleceń, leczenie bólu neuropatycznego jest efektywne ale wiąże się z występowaniem licznych działań niepożądanych.</p>
	<p>ASA, ASRA, 2010 American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> <i>Brak danych</i></p> <p>Dotyczy leczenia dolnego odcinka kręgosłupa oraz bólu neruopatycznego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu opublikowanych badań klinicznych</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy technologii wnioskowanej, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>Wśród opioidów, które mogą być stosowane w celu łagodzenia bólu dolnego odcinka kręgosłupa lub bólu neuropatycznego, wymienia się opioidy o kontrolowanym lub przedłużonym uwalnianiu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfinę, • kodeinę, • oksykodon, • tramadol. <p>Opioidy o natychmiastowym uwalnianiu, opioidy z systemem transdERalnym, lub do stosowania podjęzykowo prowadzą do łagodzenia bólu pleców, szyi, kończyn oraz bólu neuropatycznego.</p> <p>Zawroty głowy, senność, świąd należą do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem opioidami.</p>



Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Anglia i Walia	<p>NICE 2013 National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</p> <p>Dotyczy leczenia bólu neuropatycznego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych oraz dostępnych analiz koszt-żyteczności</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy stosowania tapentadolu</u></p> <p>Dotyczy leczenia bólu neuropatycznego o różnej etiologii.</p> <p>Zaleca się stosowanie m.in. tapentadol wśród pacjentów dorosłych z bólem neuropatycznym o różnej etiologii, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.</p>
	<p>NICE 2009 National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Brak danych</p> <p>Dotyczy leczenia bólu przewlekłego odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu badań klinicznych</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy technologii wnioskowanej, nie wymienia TAP ER</u></p> <p>W przewlekłym bólu odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa należy doradzić choremu regularne stosowanie paracetamolu, stanowi to podstawową opcję terapeutyczną w przypadku tego rodzaju bólu. Kiedy paracetamol stosowany w monoterapii nie zapewnia wystarczającej kontroli bólu należy zaoferować choremu NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) 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.</p> <p>Opioidy stosowane są w bólu o natężeniu od umiarkowanego do silnego.</p> <p>Jako słabe opioidy wymieniane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kodeina i dihydrokodeina (także w połączeniu z paracetamolem). <p>Przykładami silnych opioidów są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • buprenorfina, diamorfina, petydyna i fentanyl, oksykodon. <p>Tramadol nie został sklasyfikowany, ponieważ w zależności od dawki może działać zarówno jako słaby opioid jak i mocny.</p>
Szkocja	<p>SIGN 2013 Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Brak danych</p> <p>Dotyczy leczenia bólu nienowotworowego o różnej etiologii*</p>	<p>Nie podano informacji na podstawie jakich metod wydano rekomendację</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, jednakże zawiera informację dotyczącą tapentadolu, iż jest to stosunkowo nowy lek, który należy do silnych opioidów, hamuje wychwyty zwrotny noradrenaliny, dzięki czemu w przyszłości może mieć przewagę w niektórych przewlekłych stanach bólowych, takich jak ból neuropatyczny lub mieszany.</u></p> <p>Silne opioidy powinny być stosowane w celu łagodzenia bólu (a nie w sposób ciągły) u pacjentów z przewlekłym bólem kręgosłupa lub zapaleniem kości i stawów.</p> <p>Przed przepisaniem silnych leków opioidowych, pacjent powinien zostać poinformowany o możliwości wystąpienia niepożądanych działań, jak nudności i zaparcia.</p> <p>Wśród pacjentów z bólem przewlekłym, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfina – postać doustna, zalecana także w leczeniu bólu neuropatycznego • diamorfina • oksykodon – postać doustna, zalecana także w leczeniu bólu neuropatycznego • hydromorfon – postać doustna, • buprenorfina – system transdermalny, gdy pacjent ma problem z przyjmowaniem leków w postaci doustnej,

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	<p align="center">GAIN 2011 Guidelines and audit implementation network</p> <p align="center"><i>Źródło finansowania: Brak danych</i></p> <p align="center">Dotyczy leczenia bólu ogółem</p>	<p align="center">Rekomendacja wydana na podstawie dostępnych rekomendacji wydanych przez SIGN (Scottish Intercollegiate National Guidelines) dotyczących leczenia bólu u pacjentów z nowotworem oraz na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • fentanyl – system transdERalny, gdy pacjent ma problem z przyjmowaniem leków w postaci doustnej, • metadon – postać doustna. <p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>W leczeniu bólu od umiarkowanego do ciężkiego rekomenduje się stosowanie silnych opioidów takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfina o natychmiastowym uwalnianiu (IR) – stosowana jako pierwszy lek z wyboru; morfina o modyfikowanym uwalnianiu – stanowi opcję alternatywną w leczeniu bólu przewlekłego <p>Leki drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oksykodon • oksykodon + naloxon • hydromorfon • metadon <p>Ponadto, leki podawane pozajelitowo</p> <p>Leki pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diamorfina • morfina, <p>Drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oksykodon • alfentanyl • fentanyl • hydromorfon <p>Leki podawane przekórnice: fentanyl</p>
<p align="center">Wielka Brytania</p>	<p align="center">BPS 2010 British Pain Society</p> <p align="center"><i>Źródło finansowania Brak danych</i></p> <p align="center">Dotyczy leczenia bólu nienowotworowego*</p>	<p align="center">Rekomendacja wydana na podstawie dostępnych danych klinicznych, zaleceń oraz opinii ekspertów</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy technologii wnioskowanej, nie wymienia tapentadolu</u></p> <p>Wśród silnych opioidów dostępnych w Wielkiej Brytanii wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • buprenorfinę • diamorfinę • dipipanon • fentanyl • hydromorfon • metadon • morfinę • oksykodon • tramadol • pentazocynę i petydynę. <p>Jeśli u pacjenta nie zostanie osiągnięta redukcja natężenia bólu, pomimo zwiększenia dawki morfiny od 120 do 190 mg/dzień w ciągu 24 godzin, należy bezzwłocznie skontaktować się ze specjalistą medycyny bólu.</p> <p>Długoterminowa terapia opioidami wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.</p>

*Dotyczy leczenia bólu nienowotworowego: ból dolnego odcinka kręgosłupa, ból zwyrodnieniowy stawów, bóle neuropatyczne

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we leczeniu przewlekłego bólu w nowotworach złośliwych w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Dr n. med. Jadwiga Pyszkowska Konsultant Wojewódzki medycyny paliatywnej</p>	<p>Morfina o kontrolowanym uwalnianiu, oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu, Targin o kontrolowanym uwalnianiu.</p>	<p>Oksykodon, Targin</p>	<p>Brak</p>	<p>III stopień drabiny analgetycznej</p>	<p>Morfina p.o., oksykodon tabl.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Nie podano stanowiska dla wskazania</p>	<p>Nie podano stanowiska dla wskazania</p>	<p>Nie podano stanowiska dla wskazania</p>	<p>Nie podano stanowiska dla wskazania</p>	<p>Nie podano stanowiska dla wskazania</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>„Morfina- roztwór do wstrzyknięć, roztwór doustny, tabl. krótkodziałające, tabletki o kontrolowanym uwalnianiu Oksykodon – tabl. o kontrolowanym uwalnianiu, roztwór doustny, roztwór do wstrzyknięć Fentanyl – plastry Buprenorfina – plastry Metadon – syrop Pregabalina lub gabapentyna w połączeniu z lekami opioidowymi”.</p>	<p>„Każda z poniższych technologii może być zastąpiona, szczególnie w przypadku nieskuteczności lub objawów niepożądanych: Morfina- ampułki, roztwór doustny, tabl. krótkodziałające, tabletki o kontrolowanym uwalnianiu, Oksykodon – tabl. o kontrolowanym uwalnianiu, roztwór doustny Fentanyl – plastry Buprenorfina – plastry Metadon – syrop pregabalina lub gabapentyna w połączeniu z lekami opioidowymi”</p>	<p>„Morfina - roztwór doustny”</p>	<p>„Wszystkie technologie mogą być skuteczne – wybór zależny od sytuacji klinicznej, preferencji pacjenta dotyczącej drogi podania, tolerancji leczenia”</p>	<p>„Podanie doustne - morfina, oksykodon, hydromorfonu lub alternatywnie formy przezskórne fentanylu lub buprenorfiny”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>„Morfina:20% Oksykodon: 20% Buprenorfina: 30% Fentanyl: 25% Metadon: 5%”</p>	<p>„Morfina: tabletki Oksykodon: tabletki Buprenorfina: plastry, tabletki podjęzykowe Fentanyl: plastry Metadon: syrop Oksykodon/nalokson – tabletki”.</p>	<p>„Morfina – tabletki Metadon – syrop”</p>	<p>„Morfina, oksykodon – lek o uznanej skuteczności i ogólnie dobrej tolerancji leczenia, zalecane przez Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej (EAPC) i Europejskiej Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO). Metadon – lek bardzo skuteczny, jednak o potencjalnie bardziej nasilonych działaniach niepożądanych i możliwych licznych interakcjach lekowych”.</p>	<p>„Morfina, oksykodon, buprenorfina, fentanyl, oksykodon/nalokson, metadon”.</p>
	<p>„W zależności od nasilenia i rodzaju bólu. W leczeniu bólu w Polsce, największe zastosowanie mają leki z grupy OTC, czyli leki bezrecepturowe; szacunkowo przyjmowane jest, iż większość pacjentów cierpiących na różnego typu dolegliwości przeciwbólowe, używa paracetamolu lub ibuprofenu. Z uwagi na powszechną dostępność tych produktów, jest trudnym określenie przybliżonego odsetka pacjentów leczonych bądź łączących się samodzielnie przy wykorzystaniu tych produktów medycznych. Dostępne w Polsce leki z grupy opioidów są stosowane u bardzo wąskiej grupy pacjentów (stadia tERinalne choroby nowotworowej, leczenie bólu nowotworowego i stanów bólowych o dużym nasileniu, spowodowanych innymi chorobami): tramadol, kodeina, morfina, fentanyl. Szacuje się, że z powodu bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej co roku cierpi około 100 tysięcy Polaków (chorzy zarówno w fazie aktywnego leczenia, jak i w fazie zaawansowanej choroby) [M. Krzakowski, praca zbiorowa.: "Zalecenia postępowania diagnostycznoterapeutycznego w nowotworach złośliwych" 2011 rok, tom I, s. 557–570; red. J. Jarosz i wsp.; Via Medica, Gdańsk 2011]. Ogólnie dostępnych jest: - 10 odrębnych kodów EAN dla substancji czynnej</p>	<p>Produkt medyczny Palexia ma potencjał zbliżony do innego leku przeciwbólowego z grupy opioidów – Tramadolu. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż w porównaniu do innych leków opioidowych, Palexia (tapentadol) jest lepiej wchłaniana z przewodu pokarmowego, ma mniejszy potencjał uzależniający i mniejsze efekty uboczne. Ponadto, uważa się, iż Palexie (tapentadol) można uznać za alternatywny sposób leczenia ciężkiego bólu przewlekłego w odniesieniu do innych, stosowanych terapii opioidowych.</p>	<p>„Paracetamol/ibuprofen, używane w podanym wskazaniu z uwagi na dostępność, nie z uwagi na przeznaczenie”.</p>	<p>„Tramadol, morfina, oksykodon, fentanyl, metadon, w zależności od natężenia bólu i jego rodzaju – leki uznawane do tej pory za najskuteczniejsze w opinii pacjentów onkologicznych”.</p>	<p>„Tramadol, kodeina, dihydrokodeina, morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon, w zależności od natężenia bólu i jego rodzaju – stanowisko Dr n. med. Aleksandry Ciałkowskiej-Rysz, konsultanta Krajowego w dziedzinie Medycyny Paliatywnej („Głos Pacjenta Onkologicznego” Nr 6, grudzień 2013)”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>buprenorphinum, - 6 odrębnych kodów EAN dla substancji czynnej dihydrocodeinum, - 32 odrębne kody EAN dla substancji czynnej fentanylum, - 3 odrębne kody EAN dla substancji czynnej methadonum, - 34 odrębne kody EAN dla substancji czynnej morphinum, - 10 odrębnych kodów EAN dla substancji czynnej oxycodonum, - 102 odrębne kody EAN dla substancji czynnej tramadolium. (źródło: obwieszczenie ministra zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r).</p>				

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w przewlekłym bólu nienowotworowym w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Dr n. med. Jadwiga Pyszkowska Konsultant wojewódzki medycyny paliatywnej</p>	<p>„Morfina o kontrolowanym uwalnianiu, oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu, Targin o kontrolowanym uwalnianiu”.</p>	<p>„oksykodon, Targin”</p>	<p>Brak</p>	<p>„III stopień drabiny analgetycznej”.</p>	<p>„Morfina p.o., oksykodon tabl.”</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>„Paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol”</p>	<p>„Tramadol”</p>	<p>„Niesteroidowe przeciwzapalne” leki</p>	<p>„Tramadol”</p>	<p>„Paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	„Stanowisko jak dla wskazania nowotwory złośliwe. jw. – jednak znacznie rzadziej z powodu opioidofobii, ponadto tramadol”	„Stanowisko jak dla wskazania nowotwory złośliwe.”	„Morfina roztwór doustny”	„Wszystkie technologie mogą być skuteczne – wybór zależy od sytuacji klinicznej, preferencji pacjenta dotyczącej drogi podania, tolerancji leczenia”	„Doustne - Morfina, oksykodon, hydromorfonu lub alternatywnie formy przezskórne fentanylu lub buprenorfiny”.
[REDACTED]	„Morfina: 10% Oksykodon: 10% Buprenorfina: 40% Fentanyl: 35% Metadon: 5%”	„Morfina: tabletki Oksykodon: tabletki Buprenorfina: plastry, tabletki podjęzykowe Fentanyl: plastry Metadon: syrop Oksykodon/nalokson – tabletki”	„Morfina – tabletki Metadon – syrop”	„Leki z grupy adjuwantów analgetycznych, zwłaszcza w bólu neuropatycznym m.in. gabapentynoidy: gabapentyna i pregabalina – zalecane we wspólnych rekomendacjach dotyczących bólu neuropatycznego Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. Morfina, oksykodon, metadon – jak wyżej”	„Buprenorfina, morfina, oksykodon, fentanyl, metadon, oksykodon/nalokson”
[REDACTED]	Nie podano stanowiska dla wskazania	Nie podano stanowiska dla wskazania	Nie podano stanowiska dla wskazania	Nie podano stanowiska dla wskazania	Nie podano stanowiska dla wskazania

Wykaz technologii lekowych finansowanych ze środków publicznych w rozważanych wskazaniach znajduje się w rozdziale 13.2. *Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.* W grupie refundowanych leków jest 6 substancji czynnych: buprenorfina, fentanyl, metadon, morfina, oksykodon oraz połączenie oksykodonu z naloxonem.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 2 technologie alternatywne dla tapentadolu: oksykodon tabl. o przedłużonym uwalnianiu oraz morfina tabl. o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu. Zestawienie wybranych komparatorów i kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z nich przedstawia Tabela 10. Uwagi Agencji dotyczące wyboru komparatorów zamieszczono pod tabelą.

Wnioskodawca wymienił także inne dostępne silne opioidy, które są stosowane w leczeniu bólu przewlekłego, takie jak: buprenorfina, metadon, fentanyl, przyjął jednakże ze względu na inną drogę podania lub sposób uwalniania w porównaniu do tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, nie zostały uwzględnione jako komparatory dla technologii wnioskowanej.

Wśród wymienionych silnych opioidów znajduje się także lek Targin (połączenie oksykodonu z naloksonem), jednakże lek ten na dzień złożenia wniosku, nie był produktem refundowanym i nie został uwzględniony jako technologia alternatywna w analizie wnioskodawcy. Agencja pragnie zauważyć, iż w toku prac nad analizą weryfikacyjną dla produktu Palexia retard, lek Targin (oksykodon+nalokson) został umieszczony w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku i jest obecnie refundowany we wskazaniu ból nowotworowy.

Podsumowując, przy wyborze komparatorów wnioskodawca uwzględniono jedynie te leki, których droga i forma podania jest zbieżna z formą podania tapentadolu (tabletki doustne o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu).

Ponadto zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród polskich ekspertów, jako potencjalne komparatory wskazana została morfina i oksykodon.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru (APD wnioskodawcy)

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Morfina Tabletki o przedłużonym lub modyfikowanym uwalnianiu	<ul style="list-style-type: none"> •częściowo refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotowory złośliwe; Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia); •stosowany w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL); •lek z grupy silnych opioidów; •identyczna forma podania (postać stała - doustna, tabletki o przedłużonym uwalnianiu); •rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu; •lek z grupy silnych opioidów, który może zostać zastąpiony przez wnioskowaną interwencję (potwierdzone opinią ekspertów medycznych na podstawie badania ankietowego); •najczęściej stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu; •duży stopień wykorzystania (na podstawie danych NFZ); •najtańszy w Polsce w przedmiotowym wskazaniu. 	Szczegółowe informacje pod tabelą
Oksykodon Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	<ul style="list-style-type: none"> •refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (zarówno w populacji pacjentów nowotworowych, jak i nienowotworowych); •stosowany w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL); •lek z grupy silnych opioidów; •identyczna forma podania (postać stała - doustna, tabletki o przedłużonym uwalnianiu); •rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu; •jako lek z grupy silnych opioidów mogący zostać zastąpiony przez wnioskowaną interwencję (potwierdzone opinią ekspertów medycznych na podstawie badania ankietowego); •często stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu; •duży stopień wykorzystania (na podstawie danych NFZ); •możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych. 	

Agencja uważa, że uwzględnienie tylko morfiny (tabl. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu) oraz oksykodonu (tabl. o przedłużonym uwalnianiu) jako komparatorów wobec TAP ER w AKL wnioskodawcy jest poważnym ograniczeniem wiarygodności raportu.

Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich refundowanych technologii opcjonalnych dla TAP ER stosowanych w populacji docelowej. Morfina oraz oksykodon w postaci tabletek doustnych, stanowią standard leczenia bólu przewlekłego, jednakże należy podkreślić, iż na dzień złożenia wniosku na liście leków refundowanych znajdowały się także inne produkty lecznicze finansowane we wnioskowanych wskazaniach, które zdaniem Agencji powinny zostać uwzględnione w analizach wnioskodawcy: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanyl (system transdermalny tylko dla wskazania ból nowotworowy), metadon (syrop; tylko dla wskazania ból nowotworowy), morfina (tabl. powł. - tylko dla wskazania ból nowotworowy, roztwór do wstrzykiwań). Ponadto przedstawione argumenty za ograniczeniem technologii opcjonalnych do morfiny oraz oksykodonu są niewystarczające.

Uzasadnienie wnioskodawcy wskazujące, iż z uwagi na inną postać leku wyżej wymienione technologie nie mogą zostać uznane za technologie alternatywne dla wnioskowanego produktu, w opinii Agencji jest niewystarczające. Ponadto, odnalezione rekomendacje kliniczne wymieniają buprenorfinę, fentanyl, metadon oraz morfinę jako silne opioidy zalecane do stosowania we wnioskowanych wskazaniach (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.1.13.1.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu, str.18).

Ponadto, wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród ekspertów klinicznych wskazują, iż tapentadol będzie przejmował udziały leków zawierających wszystkie ww. substancje czynne, a tym samym będą zastępowane przez technologię wnioskowaną w sytuacji objęcia refundacją. Wymienione silne opioidy zostały także wskazane przez ekspertów klinicznych, do których Agencja skierowała pytanie o przedstawienie własnego stanowiska na temat silnych opioidów, które zostaną zastąpione przez tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, w sytuacji wprowadzeniu jego refundacji. Eksperti wskazali, że technologiami alternatywnymi dla TAP ER mogą być: oksykodon, połączenie oksykodonu i naloksonu, morfina, fentanyl, buprenorfina, tramadol, pregabalina lub gabapentyna w połączeniu z lekami opioidowymi.

Warto także przypomnieć, iż zgodnie z Wytocznymi HTA, zalecane jest przeprowadzenie porównania technologii wnioskowanej z komparatorami, które są najczęściej stosowane, najtańsze, najskuteczniejsze, zgodne ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Dodatkowo Agencja zwróciła uwagę na następujące rozbieżności, tj.: niespójność w argumentacji dotyczącej wyboru komparatorów, a tym samym uwzględnienia ich w poszczególnych częściach analiz, tj. wnioskodawca wskazuje, iż ze względu na postać leku, produkty o innej drodze podania niż tapentadol, nie mogą zostać uznane za technologie alternatywne: *„Wymaga podkreślenia faktu, że większość wskazanych przez Agencję komparatorów (buprenorfina – tabletki podjęzykowe, metadon – syrop, morfina – tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań) charakteryzuje się inną drogą podania lub uwalniania niż oceniana interwencja, co może wpłynąć na ocenę efektów zdrowotnych zależną od czasu (...). A zatem, niewskazaniem byłoby przeprowadzenie analizy pośredniej porównującej wnioskowaną technologię z ww. silnymi opioidami”*. Jednocześnie, w argumentacji dotyczącej wyboru komparatorów w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, powołując się na opinię ankietowanych ekspertów przyjął, że TAP ER będzie przejmował udziały od leków wskazanych przez Agencję. *„(...) przejęcie przez tapentadol o przedłużonym uwalnianiu udziałów innych silnych opioidów w rozważanych populacjach docelowych (...) oparto na opiniach ekspertów medycznych biorących udział w prowadzonym badaniu ankietowym oraz wielkości sprzedaży refundowanych silnych opioidów (...).”*

Podsumowując, zdaniem Agencji przytoczone powyżej argumenty wskazują, że technologia wnioskowana powinno zostać porównana także z pozostałymi komparatorami określonymi przez ekspertów klinicznych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 9 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia, tj. dotyczących stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w populacji chorych z bólem przewlekłym: Coluzzi 2014, Atkinson 2013, Taylor 2013, Afilalo 2013, Hoy 2012, Hartrick 2011, Manchikanti 2011a, Manchikanti 2011b oraz Riemsma 2011. Agencja nie odnalazła innych niż wskazane przez wnioskodawcę opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia. Szczegółowy opis odnalezionych przeglądów systematycznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną TAP ER względem OXY CR lub PLC w leczeniu bólu przewlekłego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Coluzzi 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Grünenthal GmbH	Cel: Ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej w leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego: TAP ER vs OXY CR oraz OXY/NAL ER vs OXY CR Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1990 – marzec 2013 Podtyp badania: IA	Populacja: pacjenci z bólem mięśniowo-szkieletowym Interwencja: TAP ER oraz OXY/NAL ER Komparatory: OXY CR Punkty końcowe: przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs), pokarmowe zdarzenia niepożądane (nudności i wymioty, zaparcia oraz zdarzenia związane z OUN). Metodyka: badania RCT; przeszukiwane bazy: Medline; słowa kluczowe: tapentadol oraz oxycodone AND naloxone; język: angielski.	Badania włączone do metaanalizy: 3 RCT dla TAP ER: <i>Buynak 2010, Afilalo 2010, Wild 2010</i> : Wyniki: TAP ER vs OXY CR (95% CI) <ul style="list-style-type: none"> Przerwania leczenia z powodu AEs: RR=0,526 (0,456; 0,607), p=0,000 Zaparcia: RR=0,609 (0,545; 0,680), p=0,000 Nudności i wymioty: RR=0,526 (0,471; 0,588), p=0,000 Zdarzenia niepożądane związane z OUN: RR=0,942 (0,851; 1,043), p=0,251 Wnioski: Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że TAP ER względem OXY CR jest kosztowo-efektywny. W porównaniu pośrednim TAP ER vs OXY/NAL ER tapentadol wykazywał lepsze wyniki kliniczne oraz niższe koszty stosowania.
Atkinson 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Cel: Przegląd terapii przeciwbólowych stosowanych w populacji pacjentów w podeszłym wieku Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: brak informacji Podtyp badania: IB	Populacja: pacjenci w podeszłym wieku, u których istnieje konieczność zastosowania leczenia przeciwbólowego. Interwencja: leki przeciwbólowe – opioidy (tapentadol, leworfanol, buprenorfina, tramadol, metadon), NLPZ (diklofenak). Punkty końcowe: zdarzenia niepożądane (nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, senność, ból głowy). Metodyka: metaanalizy, badania RCT, opisy przypadków, komentarze, badania kliniczno-kontrolne; przeszukiwane bazy: PubMed; Google Scholar, Ovid, Athens; słowa kluczowe: "pain management", "elderly", "opioids", "NSAIDs", "topical NSAIDs", "levorphanol", "buprenorphine transdermal", "tapentadol"; kryteria wykluczenia: nie podano;.	Włączone badania dla porównania TAP ER vs OXY CR: <i>Buynak 2010, Afilalo 2010, Wild 2010</i> . W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa porównano TAP ER z PLC (<i>Schwartz 2011</i>). Wyniki: nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono w sposób tabelaryczny podając odsetek osób, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane. Nie odniesiono się do wyników z zakresu skuteczności klinicznej. Wyniki w kolejności dla badań <i>Buynak 2010, Afilalo 2010, Wild 2010, Schwartz 2011</i> : TAP ER vs OXY CR/PLC; <ul style="list-style-type: none"> Nudności (%): 20 vs 35; 22 vs 37; 18 vs 33; 14 vs b.d. Wymioty (%): 9 vs 19; 5 vs 18; 7 vs 14; 7 vs b.d. Zaparcia (%): 14 vs 27; 19 vs 37; 23 vs 39; 6 vs b.d. Zawroty głowy (%): 12 vs 17; 18 vs 19; 15 vs 19; 8 vs b.d. Senność (%): 13 vs 16; 11 vs 20; 15 vs 11; b.d vs b.d. Ból głowy (%): 20 vs 17; 15 vs 15; 13 vs 8; 5 vs b.d. Wnioski: Redukcja wystąpienia AEs w populacji pacjentów w podeszłym wieku, którzy otrzymują leczenie przeciwbólowe stanowi istotną zaletę, ponieważ wrażliwość tych pacjentów na wystąpienie AEs w związku z zastosowaniem konwencjonalnych opioidów często prowadzi do nietolerancji leczenia, pogorszenia compliance oraz niepowodzenia leczenia. W uwzględnionych badaniach klinicznych populacja osób starszych (≥65 lat) stanowiła

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Taylor 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej TAP ER o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym</p> <p>Synteza wyników: przeegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do czerwca 2012 r.</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Populacja: pacjenci z bólem przewlekłym dolnego odcinka kręgosłupa, zwyrodnieniowym stawów lub związanym z bolesną, obwodową neuropatią cukrzycową</p> <p>Interwencja: TAP ER</p> <p>Punkty końcowe: natężenie bólu, profil bezpieczeństwa (TEAEs, zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, rezygnacje z leczenia z powodu TEAEs).</p> <p>Metodyka: badania kliniczne (nie podano dokładnie jakie rodzaje), artykuły przeglądowe; przeszukiwane bazy: PubMed/MEDLINE; EMBASE, Google Scholar, bibliografia zidentyfikowanych publikacji; słowa kluczowe: "tapentadol", "prolonged release", "extended release", "chronic pain"; kryteria wykluczenia: publikacje dotyczące zastosowania tylko TAP IR; język: tylko angielski.</p>	<p>prawie 25%. Autorzy przeglądu stwierdzili, że TAP ERentadol charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych, a jego efektywność kliniczna jest niezależna od aktywacji metabolicznej; ponadto, dwójaki mechanizm działania TAP ER wpływa na redukcję zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi opioidami.</p> <p>Włączone badania dla porównania TAP ER vs OXY CR: Buynak 2010, Afilalo 2010, Wild 2010. W zakresie profilu bezpieczeństwa TAP ER vs PLC uwzględniono dodatkowo badania Buynak 2010, Afilalo 2010, Schwartz 2011.</p> <p>Wyniki: nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono w sposób tabelaryczny/opisowy:</p> <p>TAP ER vs OXY CR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana natężenia bólu po 15 tyg. leczenia: -3,2 vs -3,3 (Wild 2010) • TEAEs: 75,5% vs 84,8% (Buynak 2010); 75,8% vs 87,4% (Afilalo 2010); 85,7% vs 90,6% (Wild 2010); 70,9% vs : 51,8% (Schwartz 2011) • Komplikacje pokarmowe: 43,7% vs 61,9% (Buynak 2010); 43% vs 67,3% (Afilalo 2010); 52% vs 64,1% (Wild 2010) • Przerwanie leczenia z powodu TEAEs: 16,7% vs 31,7% (Buynak 2010); 19,2% vs 42,7% (Afilalo 2010); 22,1% vs 36,8% (Wild 2010) <p>TAP ER vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana natężenia bólu po 15 tyg. leczenia: -2,9 vs -2,1 p<0,001 (Buynak 2010); LSMD = -0,7 (95% CI: -1,04; -0,33) (Afilalo 2010) • Zmiana natężenia bólu w całym okresie podtrzymującym: -2,8 vs -2,1 p<0,001 (Buynak 2010); LSMD = -0,7 (95% CI: -1,00; -0,33) (Afilalo 2010) • Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia AEs: 11,2% vs 5,7% (Schwartz 2011) • Pokarmowe AEs: 29,1% vs 14% (Schwartz 2011) • Nudności 13,8% vs 6,2% (Schwartz 2011) • Biegunka 8,2% vs 4,1% (Schwartz 2011) • Wymioty 6,6% vs 1% (Schwartz 2011) • Zaparcia 6,1% vs 1% (Schwartz 2011) <p>Wnioski: Mechanizm aktywności analgetycznej TAP ER oraz przedłużone uwalnianie przyczyniły się do znaczącej redukcji w zakresie natężenia bólu w porównaniu do placebo. TAP ER okazał się bezpieczniejszy od OXY CR w redukcji zdarzeń niepożądanych (szczególnie pokarmowych), a także w niższej częstotliwości przerwania leczenia. Redukcja częstości występowania działań niepożądanych (w tym pokarmowych) koreluje z większym compliance. Zebrane dane wskazują, że TAP ER może stanowić alternatywę dla konwencjonalnych, silnych opioidów stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Afilalo 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej TAP ER o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem nocycyptywnym lub neuropatycznym o nasileniu umiarkowanym do dużego.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: brak informacji.</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Populacja: pacjenci z bólem przewlekłym o umiarkowanym i dużym nasileniu; ból nocycyptywny i neuropatyczny.</p> <p>Interwencja: TAP ER</p> <p>Komparatory: PLC, OXY CR</p> <p>Punkty końcowe: zmiana natężenia bólu, odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% i 50%), PGIC (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>), jakość życia (EQ-5D, SF-36), bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka: badania kliniczne (nie podano jakiego rodzaju); przeszukiwane bazy: nie podano; słowa kluczowe: nie podano; kryteria wykluczenia: nie podano; język: nie podano</p>	<p>Włączone badania dla porównania TAP ER vs OXY CR: Buynak 2010, Afilalo 2010, Wild 2010 oraz NCT00486811 – badanie nieopublikowane. W zakresie profilu bezpieczeństwa TAP ER vs PLC uwzględniono dodatkowo badania Buynak 2010, Afilalo 2010, oraz Schwartz 2011.</p> <p>Wyniki: nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono na wykresie lub w formie tabelarycznej. Dla większości wyników nie przeprowadzono analizy porównawczej – ograniczono się jedynie do zestawienia danych uzyskanych w grupie badanej oraz kontrolnej.</p> <p><u>TAP ER vs PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Różnica zmiany natężenia bólu po 15 tyg. leczenia: LSMD = -0,8 (95% CI: -1,22; -0,47) p<0,001 (Buynak 2010); LSMD = -0,7 (95% CI: -1,04; -0,33) p<0,01 (Afilalo 2010), LSMD = -0,3 (95% CI: -0,61; 0,09) p=0,152 (NCT00486811) Różnica zmiany natężenia bólu w całym okresie podtrzymującym: LSMD = -0,7 (95% CI: -1,06; -0,35) p<0,001 (Buynak 2010); LSMD = -0,2 (95% CI: -0,55; -0,07) p<0,01 (Afilalo 2010); LSMD = -0,2 (95% CI: -0,55; 0,07) p=0,135 (NCT00486811); <p>Wnioski: TAP ER podawany w zakresie dawek 100-250 mg/ 2x dziennie jest skuteczny w leczeniu przewlekłego bólu o umiarkowanym do dużego nasilenia – ból zwyrodnieniowy stawów, dolnego odcinka kręgosłupa oraz związany z bolesną, obwodową neuropatią cukrzycową. TAP ER ma porównywalną skuteczność co oksykodon CR podawany w zakresie dawek 20-50 mg/ 2x dziennie w leczeniu przewlekłego bólu o umiarkowanym do dużego nasilenia – ból zwyrodnieniowy stawów, dolnego odcinka kręgosłupa. Ponadto, leczenie z zastosowaniem TAP ER związane było z lepszą tolerancją w zakresie pokarmowych zdarzeń/działań niepożądanych oraz lepszym stosowaniem się do dawkowania leku (ang. compliance) w porównaniu do OXY CR. Na tej podstawie można wnioskować, że TAP ER będzie lepszą opcją terapeutyczną długoterminowego leczenia przewlekłego bólu niż OXY CR.</p>
<p>Hoy 2012 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej TAP ER o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 16 stycznia 2012.</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Populacja: pacjenci (dorośli) z przewlekłym bólem o nasileniu od umiarkowanego do dużego</p> <p>Interwencja: TAP ER vs oksykodon CR oraz placebo</p> <p>Punkty końcowe: zmiana natężenia bólu (NRS), odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% i 50%), PGIC (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>), BPI (ang. <i>brief pain inventory</i>), jakość życia (EQ-5D, SF-36), bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: badania kliniczne (duże, kontrolowane badania klinicznie z odpowiednią metodologią statystyczną)</p>	<p>Uwzględniono badania kliniczne dotyczące zastosowania TAP ER o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem o umiarkowanym do dużego nasilenia tj. ból dolnego odcinka kręgosłupa, ból związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, czy związany z bolesną polineuropatią cukrzycową.</p> <p>Wyniki przeglądu takie jak w publikacji Afilalo 2013.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		opublikowane lub nieopublikowane; badania farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne; przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, bibliografia zidentyfikowanych publikacji, rejestry badań nieopublikowanych; strony internetowe oraz bazy danych; słowa kluczowe: 'TAP ER' and ('chronic pain' and 'knee or hip osteoarthritis') or ['low back pain'] or ['pain' and 'diabetic peripheral neuropathy']; kryteria wykluczenia: brak danych; język: nie podano	
<p>Hartrick 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Ortho-McNeil oraz Johnson & Johnson</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej TAP ER o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do dnia 12 stycznia 2011 r.</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Populacja: pacjenci z bólem przewlekłym o umiarkowanym i dużym nasileniu.</p> <p>Interwencja: TAP ER oraz IR.</p> <p>Punkty końcowe: zmiana natężenia bólu (w skali NRS), odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka: badania kliniczne (nie podano dokładnie jakie); przeszukiwane bazy: PubMed; Google Scholar, publikacje z prywatnych baz; słowa kluczowe: "TAP ERentadol", "extended release", "prolonged release", "immediate release"; kryteria wykluczenia: nie podano; język: nie podano.</p>	<p>Badania kliniczne dotyczyły zastosowania TAP ER o przedłużonym oraz natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu pacjentów, u których wystąpił ból przewlekły (TAP ER) oraz ból ostry (TAP IR).</p> <p>Badania dotyczące zastosowania TAP ER względem OXY CR: Buynak 2010, Afilalo 2010, Wild 2010; ponadto, w zakresie profilu bezpieczeństwa włączono badania, w których porównywano TAP ER z PLC: Buynak 2010, Afilalo 2010, Schwartz 2011.</p> <p>Wyniki: nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej lub opisowej.</p> <p><u>TAP ER vs OXY CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana natężenia bólu po 15 tyg. leczenia: porównywalne wyniki (Wild 2010) Przerwanie leczenia z powodu AEs: 22,1% vs 36,8% (Wild 2010) Przerwanie leczenia z powodu pokarmowych AEs: 8,6% vs 21,5% (Wild 2010) <p><u>TAP ER vs PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Różnica zmiany natężenia bólu po 15 tyg. leczenia: LSMD = -0,8 (95% CI: -1,22; -0,47) p<0,001 (Buynak 2010); LSMD = -0,7 (95% CI: -1,04; -0,33) p< 0,01 (Afilalo 2010) Co najmniej 50% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu: 32 vs 24,3, p=0,027 (Afilalo 2010) Zmiana natężenia bólu w całym okresie podtrzymującym: -2,8 vs -2,1 p<0,001 (Buynak 2010); LSMD = -0,7 (95% CI: -1,00; -0,33) (Afilalo 2010) <p>Wnioski: Tapentadol jest pierwszym zatwierdzonym przez FDA lekiem przeciwbólowym, działającym centralnie o dwójakim mechanizmie aktywności (agonista receptora opioidowego μ i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny). Ta dwoistość mechanizmu działania może być odpowiedzialna za zmniejszenie ryzyka wystąpienia niektórych typowych dla opioidów zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>Manchikanti 2011a <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej terapii opioidowej w długoterminowym leczeniu</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, u których występuje ból nienowotworowy obecny przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania;</p>	<p>Badania kliniczne dotyczące TAP ER vs OXY CR: Buynak 2010, Afilalo 2010, Wild 2010</p> <p>Wyniki: nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników (ponieważ wg autorów przeglądu żadne z włączonych badań klinicznych nie spełniało kryteriów włączenia w ramach metaanaliz).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>przewlekłego bólu nienowotworowego</p> <p>Synteza wyników: przeгляд systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do września 2010 r.</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>pacjenci oporni na wcześniejsze leczenie przeciwbólowe.</p> <p>Interwencja: leki przeciwbólowe – opioidowe, podawane doustnie lub miejscowo przez okres co najmniej 12 tygodni; <u>Tapentadol</u>, morfina, kodeina, oksymorfon, metadon, oksykodon, hydrokodon, hydromorfon, oksymorfon, dihydrokodeina, tramadol, fentanyl, leworfanol, buprenorfina, propoxyfen, meperydyna, pentazocyna;</p> <p>Punkty końcowe: średnia zmiana natężenia bólu, proporcja pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 50% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu, jakość życia, zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, przerwanie leczenia z powodu niewystarczającego ustąpienia nasilenia bólu</p> <p>Metodyka: badania RCT; przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ECRI Institute Library, FDA, NGC, DARE, clinicaltrials.gov, referencje zidentyfikowanych przeglądów systematycznych; słowa kluczowe: "RCTs", "chronic non-cancer pain", wszystkie rodzaje bólu przewlekłego „nociceptive, neuropatic, visceral, low back, thoracic, Neck, musculoskeletal, rheumatic, localized, generalized, chest, headache, joint pain, arthritis, psychogenic pain”, wszystkie rodzaje opioidów „morphine, codeine, oxymorphone, methadone, oxycodone, hydrocodone, hydromorphon, oxymorphone, dihydrocodeine, tramadol, fentanyl, levorphanol, buprenorphina, propoxyphene, meperidine, Tapentadol, pentazocine”; kryteria wykluczenia: nie podano; język: nie podano.</p>	<p>Wyniki przedstawiono w sposób tabelaryczny/ opisowy.</p> <p><u>TAP ER vs OXY CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana natężenia bólu: TAP ER i OXY CR istotnie zmniejszyły natężenie bólu względem PLC (Buynak 2010), TAP ER z 7,6 do 4,4, OXY CR z 7,6 do 4,5 (Wild 2010) Co najmniej 50% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu: 32% vs 17,3% (Afilalo 2010) Pacjenci, którzy ukończyli badanie: 52,6% vs 34,5% (Afilalo 2010), 52% vs 40% (Buynak 2010), 46,2% vs 35% (Wild 2010) Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane: 75,9% vs 87,4% (Afilalo 2010), 86% vs 91% (Wild 2010) Pokarmowe AEs: 43% vs 67,3% (Afilalo 2010), 43,7% vs 61,9% (Buynak 2010), <p>Wnioski TAP ER okazał się lekiem skutecznym (istotnie redukującym natężenie bólu względem placebo), przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Podanie TAP ER w porównaniu do OXY CR związane jest z mniejszym ryzykiem występowania pokarmowych zdarzeń niepożądanych (tj. zaparc, nudności czy wymiotów).</p>
<p>Manchikanti 2011b <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) przewlekłego leczenia opioidowego w przewlekłym bólu nienowotworowym.</p> <p>Synteza wyników: przeгляд systematyczny bez metaanalizy.</p>	<p>Populacja: pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym leczeni opioidami.</p> <p>Interwencja: opioidy (tapentadol, hydrokodon, oksykodon, morfina, tramadol, metadon, fentanyl, oksymorfon, kodeina, buprenorfina).</p> <p>Punkty końcowe: zmiana natężenia bólu, poprawa funkcjonowania</p>	<p>Do przeglądu włączono badanie porównujące TAP ER względem OXY CR (Wild 2010).</p> <p>Wyniki: Nie przeprowadzono ilościowej agregacji wyników. Wyniki z badania Wild 2010 przedstawiono w formie opisowej i są one zgodne z wynikami przedstawionymi w dalszej części niniejszej analizy.</p> <p>Wnioski: Przeprowadzony przeгляд systematyczny podkreślił brak w literaturze publikacji dotyczących długoterminowego leczenia opioidowego.</p>

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do listopada 2010.</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>pacjenta, bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka: badania kliniczne (RCT, non-RCT), przeglądy systematyczne, wytyczne, przeglądy narracyjne; badania dotyczące leczenia krótkoterminowego (<6 miesięcy) oraz długoterminowego (co najmniej 1 rok); przeszukiwane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library, ECR I Institute Libraries, FDA, NGC, DARE, wcześniejsze przeglądy systematyczne oraz referencje, strona clinicaltrials.gov; słowa kluczowe: "non-cancer pain", "opioids"; kryteria wykluczenia: nie podano; język: nie podano.</p>	
<p>Riemsma 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Grünenthal GmbH</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej silnych opioidów oraz nowego leku (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu) stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego o dużym nasileniu.</p> <p>Synteza wyników: przeгляд systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1980 – listopad 2010.</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Populacja: pacjenci z przewlekłym bólem o dużym nasileniu (ból nowotworowy i nienowotworowy).</p> <p>Interwencja: m.in. TAP ER oraz IR, oksykodon, buprenorfina, morfina, metadon.</p> <p>Punkty końcowe: uwzględniono następujące wyniki – odpowiedź na leczenie (co najmniej 30% i 50% poprawa w zakresie zmiany natężenia bólu), PGIC (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>), przerwanie udziału w badaniu (ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych, braku efektywności), SAEs, zaparcia, nudności, wymioty, bezsenność, zawroty głowy, natężenie bólu, jakość życia, jakość snu.</p> <p>Metodyka: badania RCT, badania <i>cross-over</i> jeśli wyniki dla pierwszej ich fazy były osobno przedstawione, badania dotyczące pacjentów dorosłych (powyżej 18 roku życia), badania kliniczne bez względu na status publikacji; przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CDSR, CENTRAL, DARE, HTA, LILACS, GIN, clinicaltrials.gov, metaregister of Controlled Trials (mRCT), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) oraz referencje zidentyfikowanych publikacji i przeglądów systematycznych; strony agencji HTA; słowa kluczowe: w załączniku do opracowania, kryteria wykluczenia: badania, w których pacjenci przed randomizacją przyjmowali interwencję lub interwencję w innej formie/ postaci; język: nie ograniczono.</p>	<p>Przeprowadzono m.in. łączną metaanalizę wyników z badań dotyczących zastosowania TAP ER względem OXY CR (Buynak 2010, Afilalo 2010, Wild 2010 – badania opublikowane; Lange 2009, Gladstein 2007 – badania nieopublikowane) oraz uwzględniających podanie TAP IR względem OXY IR (Hale 2009, Hartrick 2009). Dodatkowo w badaniach: Buynak 2010, Afilalo 2010, Hartrick 2009 (badania opublikowane), Lange 2009, Gladstein 2007, Smit 2007 (badania nieopublikowane) podawano również placebo.</p> <p>Wyniki: Z uwagi na fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego Riemsma 2011 przeprowadzono ilościową agregację wyników z badań oceniających zastosowanie dwóch różnych formułacji tapentadolu (ER i IR), nie możliwe jest przedstawienie wyników osobno dla każdej z nich.</p> <p>Wnioski: Wyników i wniosków uzyskanych na podstawie przeprowadzonych w ramach przeglądu systematycznego metaanaliz nie można odnieść bezpośrednio do oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji TAP ER względem OXY CR. W ramach omawianego przeglądu systematycznego przeprowadzono agregację wyników łącznie dla badań dotyczących zastosowania TAP ER i TAP IR.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna (AKL) wnioskodawcy zgodnie ze złożonym wnioskiem oraz obejmuje dowody naukowe dotyczące zastosowania TAP ER w dwóch wskazaniach tj. leczenie przewlekłego bólu pochodzenia nowotworowego jak i przewlekłego bólu pochodzenia nienowotworowego.

W przeglądzie systematycznym, przeprowadzonym przez wnioskodawcę zdefiniowano wspólne kryteria włączenia i wykluczenia dla obu wskazań. Zaprojektowano strategię o wysokiej czułości, tj. zastosowano wyłącznie słowa kluczowe odnoszące się do ocenianej interwencji, połączone kwerendą.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie doniesień naukowych w następujących bazach danych:

- Embase,
- Medline (przez PubMed),
- Cochrane Library.

Ponadto, przeszukano bazy danych w celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w tym:

- CRD (Center for Reviews and Dissemination),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- NCCHTA (National Institute for Health Research),
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence),
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering),
- AHQR (Agency for Healthcare Research and Quality),
- EMA (European Medicines Agency),
- FDA (Food and Drug Administration),
- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych badań pierwotnych i wtórnych oraz z rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

Data przeprowadzenia ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy – 24 lipca 2014 roku.

Selekcja badań w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona przez dwie niezależnie pracujące osoby, a w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej.

Agencja wykonała własne wyszukiwanie badań klinicznych (kontrola poprawności selekcji) w bazach danych Medline, Embase oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono 15 września 2014 roku. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym przez Agencję uwzględniono także lek Targin (oksykodon/nalokson). W wyniku przeprowadzonego dodatkowego wyszukiwania nie zidentyfikowano dodatkowych badań, poza włączonymi do analizy wnioskodawcy, w tym badań w których technologia wnioskowana powoływana byłaby z oksykodonom i naloksonem (produkt leczniczy Targin).

Zdaniem Agencji strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z bólem przewlekłym	Dzieci, osoby zdrowe, pacjenci z bólem ostrym
Interwencja	Tapentadol o przedłużonym / kontrolowanym uwalnianiu (ER); dawkowanie zgodne z ChPL	Dawkowanie niezgodne z ChPL, tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (IR)
Komparatory	Oksykodon i morfina o przedłużonym / kontrolowanym uwalnianiu, podawane doustnie w postaci tabletek	Brak grupy kontrolnej, brak adekwatnej grupy kontrolnej np. grupa kontrolna placebo
Punkty końcowe	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena natężenia bólu odpowiedź na leczenie: $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ poprawa w zakresie oceny natężenia bólu; wielowymiarowa ocena bólu: Krótki Inwentarz Bólu, skala WOMAC; ogólna ocena korzyści z leczenia oraz obserwowanych, klinicznie istotnych efektów leczenia (poprawa leczenia) w ocenie pacjenta lub badacza; wpływ czynników psychologicznych: jakość snu, SQ (<i>Sleep Questionnaire</i>); terapia ratunkowa (leczenie doraźne): konieczność zastosowania leczenia doraźnego; jakość życia: EQ-5D; SF-36; <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerwania leczenia/badania; zdarzenia/działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; nadużywanie lub uzależnienie od stosowanego leku (zespół abstynencyjny); subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów lub kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów; zgony. 	Nieistotne w analizie: farmakodynamika, farmakokinetyka, ekonomika, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
Typ badań	Badania RCT, przeprowadzone w schemacie grup równoległych	Badania wtórne, badania bez randomizacji, badania przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (<i>cross-over</i>), badania przedkliniczne
Inne kryteria	Badania opublikowane, badania nieopublikowane do których uzyskano dostęp do pełnego raportu z badania klinicznego (Clinical Study Report), publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	Doniesienia konferencyjne, publikacje typu list, komentarze.

W opinii Agencji przedstawione argumenty za zawężeniem wyboru komparatorów do morfiny i oksykodonu jest niewystarczające. Szczegółowe uwagi zostały zapisane w rozdz. 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy str. 33

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy - ból nowotworowy

Z uwagi na dwa oddzielnie wnioskowane wskazania refundacyjne, wyniki analizy efektywności klinicznej przedstawiono oddzielnie dla populacji osób dorosłych z przewlekłym bólem nowotworowym i dla osób dorosłych z przewlekłym bólem nienowotworowym.

Badania uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy, dotyczące leczenia przewlekłego bólu pochodzenia nowotworowego (nowotwory złośliwe)

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczącego zastosowania TAP ER w populacji pacjentów z bólem przewlekłym nowotworowym włączono 2 badania randomizowane:

- Imanaka 2013 – TAP ER vs OXY CR,
- Kress 2014 - TAP ER vs MOR CR.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję nie odnaleziono badań, porównujących TAP ER vs oksykodon w połączeniu z naloksonem.

Badania uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy, dotyczące leczenia przewlekłego bólu pochodzenia nienowotworowego (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach)

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania TAP ER w populacji pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym włączono 5 badań randomizowanych:

- Afilalo 2010, Buynak 2010, Etropolski 2011, [redacted] badanie porównujące leczenie preparatami o przedłużonym uwalnianiu: tapentadol z oksykodonem (TAP ER vs OXY CR), w okresie 15 tygodni (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub ból dolnego odcinka kręgosłupa),
- Wild 2010 – badanie porównujące Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o kontrolowanym uwalnianiu (TAP ER vs OXY CR), w okresie 52 tygodni (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów lub ból dolnego odcinka kręgosłupa).

Wnioskodawca włączył do AKL niepublikowane badanie [redacted], odnalezione w wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov), dla którego uzyskano dostęp do pełnego raportu. Badanie to spełnia kryterium włączenia do analizy.

Agencja uważa za niezasadne włączenie przez wnioskodawcę do analizy badania Etropolski 2011, ze względu na niespełnienie kryterium dot. interwencji (Tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu) tj. w badaniu tym nie przedstawiono wyników dla skuteczności klinicznej dla poszukiwanego porównania TAP ER vs OXY CR, a jedynie dla 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (interwencja niezgodna z wnioskowaną), co powinno być przyczyną odrzucenia publikacji na etapie selekcji. W związku z powyższym w dalszej części analizy badanie Etropolski 2011 nie zostało uwzględnione.

Opis badań dotyczących obu wnioskowanych wskazań znajduje się w poniższej tabeli.

Ponadto, jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badania Strick 2014 (ok. 97% pacjentów z bólem nienowotworowym) i Schwittay 2013 (ok. 90% pacjentów z bólem nienowotworowym), opisane w rozdziale 3.3.4. *Analiza skuteczności praktycznej*, w których oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Palexia retard® w leczeniu przewlekłego bólu różnego pochodzenia. Oba badanie zostały przeprowadzone w Niemczech.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Nowotwory złośliwe (ból nowotworowy)				
Kress 2014 Badanie typu IIA <u>Źródło finansowania:</u> Grünenthal GmbH	Wieloośrodkowe (16), randomizowane badanie kliniczne podwójnie zaślepienie, metoda grup równoległych, badanie III fazy. Czas obserwacji: 2 tygodnie miareczkowania i następujący po nim 4 tygodniowy okres leczenia podtrzymującego. Badanie <i>non-inferiority</i> . Jakość badania: 5 pkt w skali Jadad. Analiza*: pełna analiza populacji (FAS), analiza per protocol (PP) Randomizacja 1 (faza miareczkowania): TAP ER vs MOR CR Randomizacja 2 (faza podtrzymująca): pacjenci z grupy TAP ER: do grupy TAP ER lub placebo. Natomiast pacjenci z grupy MOR CR, po spełnieniu kryteriów kontynuowali leczenie w tej grupie (nadal przyjmowali leczenie MOR CR)	<u>Interwencja</u> TAP ERentadol od 100 do 250 mg, dwa razy dziennie <u>Komparator</u> <ul style="list-style-type: none"> • morfina od 40 do 100 mg, dwa razy dziennie, • placebo. <u>Leki doraźne (terapia ratunkowa)</u> Rozwór morfiny o natychmiastowym uwalnianiu IR 10 mg <u>Leki dodatkowe</u> Leki p/depresyjne, p/drgawkowe, zwiotczające mięśnie, bisfoniolony, kortykosteroidy, fitofarmaceutyki, benzodiazepiny, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, kwas acetylosalicylowy	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym bólem związanym z chorobą nowotworową; • Pacjenci z bólem o natężeniu wynoszącym przynajmniej 5 punktów w 11 stopniowej skali numerycznej NRS (na początku fazy miareczkowania); • Brak leczenia opioidami lub pacjenci niezadowoleni z wcześniejszego leczenia przeciwbólowego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie ocenianych leków lub innych wyrobów medycznych, które mogłyby modyfikować ból 30 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia; • Jednoczesny udział w innym badaniu; • Udział we wcześniejszym badaniu z udziałem TAP ER; • Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w przeszłości; • Pacjenci z wywiadem zespołu drgawkowego lub epilepsji (w okresie całego życia); • Łagodne lub umiarkowane obrażenia pourazowe mózgu, udar, przemijający atak niedokrwienności w ciągu ostatniego roku; • Poważne (ciężkie) urazowe uszkodzenie mózgu w ciągu ostatnich 15 lat; • Historia i / lub obecność przerzutów do mózgu lub guza mózgu; • Przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C lub zapalenie wątroby B lub C, w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Hiperkalcemia (całkowite stężenie wapnia w surowicy $> 3,0$ mmol/L); • Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min); • Zespół nabytego braku odporności (HIV); • Poziom aminotransferazy alaninowej i/lub aminotransferaza asparaginianowa (AST) ≥ 3x górna granica normy; • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w okresie wyjściowym: <ul style="list-style-type: none"> • liczba białych krwinek ≤ 3 500/μL, • liczba płytek krwi ≤ 100 000/μL, • hemoglobina $\leq 9,5$ g /dL; • Wszelkie planowane operacje lub jakiegokolwiek bolesne procedury podczas badania; • Wszelkie istotne klinicznie choroby inne niż nowotwór, które mogą mieć wpływ na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa. <u>Liczebność grup:</u> Randomizacja I: N=496 TAP ER=338 MOR CR=158 Randomizacja II: N=322 TAP ER=106 MOR ER=109 PLC=112	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (leczenie podtrzymujące), <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (faza miareczkowania), • Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS (faza miareczkowania), • Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS (leczenie podtrzymujące), • Zastosowanie terapii ratunkowej – morfina • Średnia całkowita dzienna dawka terapii zastępczej [mg] <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Imanaka 2013 Badanie typu IIA <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development</p>	<p>Wieloośrodkowe (69), randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy. Czas obserwacji: 4 tyg. (faza miareczkowania i leczenie podtrzymujące, skryning 1 tydzień i 1 tydzień fazy po zakończonym leczeniu) Badanie non-inferiority. Jakość badania: 5 pkt w skali Jadad. Analiza populacji per protocol (PP), obejmująca pacjentów z populacji osób którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę ocenianego leku</p>	<p><u>Interwencja</u> Tapentadol od 25 do 200 mg, dwa razy dziennie <u>Komparator</u> Oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu od 5 do 40 mg podawany dwa razy dziennie <u>Leki doraźne (terapia ratunkowa)</u> Rozwór morfiny o natychmiastowym uwalnianiu IR 5 mg <u>Leki dodatkowe</u> Miejscowo działające kortykosteroidy, lidokaina, paracetamol, leki stosowane wspomagająco w chemioterapii, niebenzodiazepionowe leki nasenne, leki na nudności, wymioty, zaparcia.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •pacjenci w wieku ≥ 20 lat, u których zdiagnozowano nowotwór (bez względu na typ) i którzy doświadczyli przewlekłego bólu nowotworowego •natężenie bólu wynoszące przynajmniej 4 punkty w skali 11 punktowej numerycznej NRS (oceniane na 24h przed rozpoczęciem procedury randomizacji) •brak leczenia opioidami na 28 dni przed włączeniem do badania (za wyjątkiem fosforanu kodeiny ≤ 60mg/ dzień lub fosforanu dihydrokodeiny w dawce ≤ 30mg/dzień) •Pacjenci niezadowoleni aktualnego przeciwbólowego leczenia bólu nowotworowego i którzy w opinii badacza wymagają leczenia lekami opioidowymi. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Niekontrolowane lub klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca (arytmia); •Pacjenci ze znanym wywiadem lub aktualnie trwającą chorobą powodującą: wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzenia świadomości, senność lub problemy z oddychaniem; •Jakiegokolwiek choroby dla, których stosowanie opioidów jest przeciwwskazane; •Pacjenci, którzy na 28 dni przed skryningiem lub w czasie trwania badania przeszli operację, której celem było wyleczenie choroby podstawowej lub wyleczenie bólu nowotworowego; •Radioterapia w ciągu 7 dni przed okresem skryningu; •Zaburzenia psychiczne lub jednoczesne objawy towarzyszące bólowi, które mogą mieć potencjalny wpływ na wyniki badania (zarówno w ocenie skuteczności, jak i bezpieczeństwa); •Pacjenci, których wyniki badań laboratoryjnych w okresie skryningu wynoszą: <ul style="list-style-type: none"> •liczba białych krwinek $\leq 3000/\mu\text{L}$, • liczba płytek krwi $\leq 10,0 \times 10^4/\mu\text{L}$, • hemoglobina $\leq 9,5$ g /dL, • całkowite stężenie wapnia w surowicy $>12,5$ mg/dL, • poziom ALT lub AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, • poziom bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times \text{ULN}$, • poziom kreatyniny ≥ 2 mg/dL . <p><u>Liczebność grup:</u> Randomizacja N=343; TAP ER=168; OXY CR=172 (3 pacjentów z grupy TAP ER, nie otrzymało leku, ostatecznie TAP ER=168)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS <u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie terapii ratunkowej •Odpowiedź na leczenie •Ocena korzyści z leczenia (kwestionariusz PGIC) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania (ból nowotworowy)				
<p>Wild 2010 Badanie typu IIA <u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Wieloośrodkowe (89, w tym 36 z Europy), randomizowane badanie kliniczne, podwójnie</p>	<p><u>Interwencja</u> Tapentadol od 25 do 200 mg, dwa razy dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Mężczyźni oraz kobiety niebędące w ciąży oraz niekarmiące piersią ≥ 18 r.ż. •Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem przewlekłego bólu spowodowanego chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub biodrowego lub bólu dolnego odcinka 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS •Ogólna ocenę korzyści z

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Johnson & Johnson Pharmaceutical Services, L.L.C and Global Development, Grünenthal GmbH, Aachen, GERany</p>	<p>zaślepienie, badanie III fazy.</p> <p>Czas obserwacji: 52 tygodnie (1 tydzień fazy miareczkowania i 51 tyg. leczenia podtrzymującego)</p> <p>Jakość badania: 3 pkt w skali Jadad.</p> <p>Przeprowadzone w schemacie grup równoległych.</p> <p>Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem ITT</p> <p>Badanie zaprojektowano jako badanie, którego głównym celem jest ocena bezpieczeństwa, dlatego w badaniu nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego</p>	<p><u>Komparator</u></p> <p>Oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu od 20 do 50 mg podawany dwa razy dziennie</p> <p><u>Leki dodatkowe</u></p> <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny</p>	<p>kręgosłupa (ból niezwiązany z chorobą nowotworową) o nasileniu od umiarkowanego do dużego oraz trwającego ≥ 3 miesiące przed okresem skryningu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niezadowoleni z aktualnej terapii przeciwbólowej; • Ocena natężenia bólu w okresie wyjściowym (tj. po 3 do 7-dniowym okresie wash-out z leków przeciwbólowych) wynosząca co najmniej 4 punkty w 11- punktowej skali numerycznej NRS. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wywiadem zespołu drgawkowego lub epilepsji; • łagodnym lub umiarkowanym, urazowym uszkodzeniem mózgu; udarem; przemijającym atakiem niedokrwinnym lub nowotworem mózgu w ciągu ostatniego roku; • wywiadem nowotworu w trakcie ubiegłych 2 lat, z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnomórkowego skóry; • z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C w historii lub aktualnie trwającym zapaleniem wątroby typu B lub C w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed skryningiem; • zespołem nabytego braku odporności (HIV); • z przeciwwskazaniami do leczenia lub wywiadem reakcji/nadwrażliwości/alergii na leczenie oksykodonom lub paracetamolem; • z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ciężką niewydolnością nerek, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub jakąkolwiek chorobę, która w istotny sposób mogłyby wpływać na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych leków; • pacjenci, którzy wymagają przeprowadzenia poważnej operacji lub pacjenci, którzy w ostatnich 3 miesiącach przed okresem skryningu mieli operację kręgosłupa lub stawu biodrowego/kolanowego; • wcześniejsze uczestnictwo w aktualnym badaniu lub innych badaniach klinicznych dotyczących TAP ER; • poważne, urazowe uszkodzenie mózgu w ciągu ostatnich 15 lat; • resztkowe (szczątkowe) następstwa (powikłania) sugerujące przemijające zmiany w świadomości; • historia nadużywania a alkoholu lub narkotyków; • obecność silnego bólu z innego powodu niż LBP lub OA. <p><u>Liczebność</u></p> <p>Randomizacja: 1117; TAP ER: 894; OXY CR:223</p>	<p>leczenia (PGIC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poprawa leczenia według pacjenta (PGA) lub badacza (IGA); • Zastosowanie leków dodatkowych lub terapii ratunkowej. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwania udziału w badaniu (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia); • Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs, żołądkowo-jelitowych); • Zdarzenia niepożądane, • Ocena ciężkości zapań według (PAC-SYM) • Zespół abstynencyjny (ang. withdrawal syndrome); • Ocena objawów odstawienia opioidów (COW) • Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (SOWS) • Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Afilalo 2010</p> <p>Badanie typu IIA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.</p>	<p>Wieloośrodkowe (112,USA, Kanada, Nowa Zelandia, Australia), randomizowane badanie kliniczne (1:1:1), podwójnie zaślepienie, badanie III fazy.</p> <p>Czas obserwacji^Δ: 15 tygodni</p> <p>Jakość badania: 5 pkt w skali Jadad.</p> <p>Przeprowadzone w schemacie grup równoległych.</p> <p>Nie sformułowano hipotezy badawczej dla porównania TAP ER vs OXY CR.</p> <p>Analizy przeprowadzono w populacji, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <p>Tapentadol od 100 do 250 mg, dwa razy dziennie**</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>Oksykodon od 20 do 50 mg, dwa razy dziennie** oraz placebo</p> <p><u>Leki dodatkowe</u></p> <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Mężczyźni i kobiety ≥ 40 r.ż., którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; •Pacjenci z bólem spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego według kryteriów American College of Rheumatology (I-III) trwającym ≥3 miesiące przed okresem skryningu; <p>Pacjenci, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wymagają przyjmowania przez ≥3 miesiące przed okresem skryningu leczenia przeciwbólowego (nieopiodowymi lub opiodowymi lekami przeciwbólowymi; w przypadku przyjmowania opiodów dzienna dawka nie mogła być większa niż ≤160 mg ekwiwalentu doustnej morfiny); •są niezadowoleni z aktualnej terapii przeciwbólowej; •mają wyjściową ocenę natężenia bólu wynoszącą co najmniej 5 punktów <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Klinicznie istotna, medycznie niestabilna lub psychiczna choroba, wymagająca zastosowania bolesnych procedur (operacji) w czasie badania, które mogłyby zaburzyć wynik oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanych technologii; •Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków; •Zespół drgawkowy lub epilepsja w wywiadzie; •Udar, przemijający atak niedokrwienności lub nowotwór (w ciągu ostatnich 2 lat); •Pacjenci z zespołem nabytego braku odporności (HIV); •Przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C w historii; •Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 mL/min), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi >160 mmHg i/lub rozkurczowe >95 mmHg); •Poziom ALT lub AST ≥3xULN; •Przeciwwskazania do leczenia lub wywiad reakcji/ nadwrażliwości/alergii na leki ocenianymi lekami; •Choroby potencjalnie wpływające na ocenę bólu spowodowanego chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego tj. deformacje anatomiczne, fibromialgia, dna, infekcje/zakażenia lub choroby autoimmunologiczne; •Stosowanie innych leków przeciwbólowych (za wyjątkiem paracetamolu); •Zastosowanie neuroleptyków, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwdrgawkowych, leków stosowanych w chorobie Parkinsona, inhibitorów monoaminooksydazy, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny podczas skryningu oraz w czasie trwania badania; •W okresie 4 tyg. do 6 m-cy przed skryningiem (zróznicowanie czasowe uzależnione od drogi podania leku) przyjmowanie kortykosteroidów. <p><u>Liczebność</u></p> <p>Randomizacja: 1030; TAP ER: 346; OXY:345</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:ocena natężenia bólu dla porównania TAP ER vs PLC.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS (TAP ER vs OXY) •Odpowiedź na leczenie - odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu; •Ogólna ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta wg kwestionariusza PGIC; •Jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D i SF-36; •Ocena jakości snu na podstawie kwestionariusza <i>Sleep Questionnaire</i>. •Zmiany natężenia bólu, postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego w skali WOMAC <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Zgony; •Przerwania udziału w badaniu; •Przerwania leczenia; •Zdarzenia niepożądane (TEAEs) •Ocena ciężkości zapać według PAC-SYM; •Kliniczna ocena objawów odstawienia opiodów; •Subiektywna ocena objawów odstawienia opiodów

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Buynak 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L.C., Global Development, Grünenthal GmbH, Aachen, GERany</p>	<p>Wieloośrodkowe (112,USA, Kanada, Nowa Zelandia, Australia), randomizowane badanie kliniczne (1:1:1), podwójnie zaślepione, badanie III fazy</p> <p>Czas obserwacji^Δ: 15 tygodni</p> <p>Jakość badania: 5 pkt w skali Jadad. Badanie typu IIA</p> <p>Przeprowadzone w schemacie grup równoległych.</p> <p>Nie sformułowano hipotezy badawczej dla porównania TAP ER vs OXY</p> <p>Analizy przeprowadzono w populacji, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <p>Tapentadol od 100 do 250 mg, dwa razy dziennie**</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>Oksykodon od 20 do 50 mg, dwa razy dziennie** oraz placebo</p> <p><u>Leki dodatkowe</u></p> <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Mężczyźni i kobiety ≥ 18 r.ż., którzy podpisali zgodę na udział w badaniu; •Pacjenci z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa (LBP, ang. <i>low back pain</i>), który nie jest związany z chorobą nowotworową oraz trwającym ≥3 miesiące przed włączeniem do badania; <p>Pacjenci, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wymagają przyjmowania przez ≥3 miesiące przed okresem skryningu leczenia przeciwbólowego (nieopiodowymi lub opiodowymi lekami przeciwbólowymi; w przypadku przyjmowania opiodów dzienna dawka nie mogła być większa niż ≤160 mg ekwiwalentu doustnej morfiny); •są niezadowoleni z aktualnej terapii przeciwbólowej; •mają wyjściową ocenę natężenia bólu wynoszącą co najmniej 5 punktów w 11-punktowej skali numerycznej NRS (po 3-7 dniowym okresie <i>wash-out</i> tj. wypłukaniu z organizmu jakichkolwiek leków przeciwbólowych). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Klinicznie istotna, medycznie niestabilna lub psychiczna choroba, wymagająca zastosowania bolesnych procedur (w tym operacji) w czasie badania, które mogłyby zaburzyć wynik oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianych technologii; •Pacjenci aktualnie uczestniczący w innym badaniu klinicznym lub którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu klinicznym dotyczącym TAP ER; •Operacja w obszarze dolnego odcinka kręgosłupa na 3 miesiące przed skryningiem; •Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków; •Zespół drgawkowy lub epilepsja w wywiadzie; •Pacjenci z udarem, przemijającym atakiem niedokrwinnym lub nowotworem (w ostatnich 2 latach); •Pacjenci z HIV; •Przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C w historii; •Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 mL/min), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi >160 mmHg i/lub rozkurczowe >95 mmHg); •Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych w okresie wyjściowym; •Przeciwwskazania do leczenia lub wywiad reakcji/ nadwrażliwości/ alergii na leczenie ocenianymi lekami; •Choroby potencjalnie wpływające na ocenę bólu dolnego odcinka kręgosłupa tj. deformacje anatomiczne, fibromialgia, dna, infekcje/zakażenia lub choroby autoimmunologiczne; •Stosowanie innych leków przeciwbólowych (za wyjątkiem paracetamolu); •Zastosowanie neuroleptyków, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwdrgawkowych, leków stosowanych w chorobie Parkinsona, inhibitorów monoaminooksydazy, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny <p><u>Liczebność</u></p> <p>Randomizacja: 655; TAP ER: 321; OXY:334</p>	<p>Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto ocenę natężenia bólu dla porównania^{ΔΔ} TAP ER vs PL.</p> <p><u>Drugorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź na leczenie - odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu; •Ogólna ocenę korzyści z leczenia na podstawie opinii pacjenta wg kwestionariusza PGIC; •Jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D i SF-36; •Ocena jakości snu na podstawie kwestionariusza •Oceny stopnia natężenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> •Zgony; •Przerwania udziału w badaniu; •Przerwania leczenia; •Zdarzenia niepożądane (TEAEs) •Ocena ciężkości zapań według PAC-SYM; •Kliniczna ocena objawów odstawienia opiodów; •Parametry życiowe, laboratoryjne oraz nieprawidłowości w EKG.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

*FAS – pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas fazy miareczkowania; PP – obejmowała pacjentów z populacji FAS, którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania.

** Dostosowywanie dawki leków dla fazy leczenia podtrzymującego trwającej (2 tyg. tj. w okresie miareczkowania (pierwsze 3 tyg.) pacjenci dostosowywali dawki leków (pierwsze 3 dni: TAP ER w dawce 50 mg lub OXY CR w dawce 10 mg; kolejne 4 dni zwiększenie dawki TAP ER do 100 mg lub dawki OXY CR do 20 mg.

^ badania składały się z 5 faz: 14-dniowa faza skryningu (do 14 dni od momentu podpisania zgody na udział w badaniu), faza wash-out (3 do 7 dni przed procedurą randomizacji); 3-tygodniowa faza miareczkowania, 12-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego (maintenance period) oraz okres follow-up trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej.

^Z uwagi na brak zgodności w definicji pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy różnymi organami regulacyjnymi (US; EU i inne) przedstawiono wyniki dla tego punktu końcowego mierzonego w dwojaki sposób: a) zmiana średniego natężenia bólu z ostatniego tygodnia fazy *maintenance* względem *baseline* (LW) – pierwszorzędowy punkt końcowy dla US; b) zmiana średniego natężenia bólu z całej 12-tygodniowej fazy *maintenance* (12W) względem wartości wyjściowych.

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie					
	Kress 2014	Imanaka 2013	Wild 2010	Afilalo 2010	Buynak 2010	
Odpowiedź na leczenie ogółem	Ogólna definicja: redukcja natężenia bólu, tj. $\geq 50\%$. Dla fazy miareczkowania: odsetek pacjentów odpowiadających którzy ukończyli fazę miareczkowania, u których średnie natężenie bólu < 5 oraz dawka leku stosowanego doraźnie ≤ 20 mg/dzień podczas ostatnich 3 dni tej fazy Dla fazy podtrzymującej: Pacjenci, którzy ukończyli 28 dniowe leczenie, średnie natężenie bólu < 5 , dzienna dawka leku stosowanego doraźnie ≤ 20 mg/dzień podczas leczenia podtrzymującego.	Oceniono odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie oceny natężenia bólu po 4 tygodniach leczenia bólu (ostatnie 3 dni podawania leku)	nd	Oceniono liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tygodniach podwójnie zaślepionego leczenia względem wartości wyjściowych (okres titracji + okresu podtrzymywania ustalonej wcześniej dawki).	Oceniono liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% lub 50% poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu po 15 tygodniach podwójnie zaślepionego leczenia względem wartości wyjściowych (okres titracji + okresu podtrzymywania ustalonej wcześniej dawki).	
Ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS	Średnia zmiana natężenia bólu – ocenianego rano i wieczorem, względem wartości wyjściowych.	Średnia zmiana natężenia bólu po 4 tygodniach leczenia (3 ostatnie dni podawania leku) względem wartości wyjściowych dla populacji PP (per protocol) oraz FAS z zastosowaniem różnych metod dotyczących uzupełnienia brakujących danych tj. LOCF, BOCF,	Różnica średnich zmian liczby punktów w skali NRS po 52 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych.	Różnica średnich zmian liczby punktów w skali NRS (średnich z ostatniego tygodnia fazy maintenance (LW)) względem wartości wyjściowych uzyskane po 15 tyg. leczenia.	Różnica średnich zmian liczby punktów w skali NRS (średnich z ostatniego tygodnia fazy maintenance (LW) oraz średnich z całej fazy maintenance - 12-tygodni (12W)) względem wartości wyjściowych uzyskane po 15 tyg. leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie					
	Kress 2014	Imanaka 2013	Wild 2010	Afilalo 2010	Buynak 2010	
		WOCF, OCA				
Zastosowanie terapii ratunkowej (leczenie doraźne)	<ul style="list-style-type: none"> •Odsetki pacjentów, którzy stosowali morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (MOR IR) z powodu wystąpienia bólu przebijającego; •Średnia całkowita dzienna dawka (TDD) MORIR. 	<ul style="list-style-type: none"> •Odsetki pacjentów, którzy stosowali morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (MOR IR) z powodu wystąpienia bólu przebijającego; •Średnia liczba dni, w których pacjenci stosowali terapię ratunkową MOR IR; •Średnia liczba dawek MOR IR na dzień; •Średnia całkowita dzienna dawka (TDD) MORIR. 	W badaniu analizowano liczby i odsetki pacjentów, którzy w czasie 52-tygodniowego okresu leczenia stosowali leki dodatkowe, tj. leki inne niż analgetyki (ogółem), analgetyki nieopioidowe (ogółem, kwas acetylosalicylowy, paracetamol ^Λ), inne analgetyki lub koanalgetyki (amitryptylina /amitryptylina HCl, gabapentyna).	nd	nd	
Zdarzenia niepożądane (TEAEs)	bd	bd	<ul style="list-style-type: none"> •Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs) •Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (pogrupowane według klasyfikacji MedDRA); •Ciężkie zdarzenia niepożądane (zdarzenia niepożądane, wymagające hospitalizacji, powodujące przedłużenie hospitalizacji, lub trwałe/znaczące inwalidztwo, stanowiły zagrożenie życia, doprowadziły do śmierci, lub w inny sposób zostały uznane za ważne dla zdrowia lub życia pacjenta). 	<ul style="list-style-type: none"> •Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs) •Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (pogrupowane według klasyfikacji MedDRA); 	<ul style="list-style-type: none"> •Zdarzenia niepożądane, pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (TEAEs) •Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej (pogrupowane według klasyfikacji MedDRA); 	

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Skala natężenia bólu (NRS) (Numerical Rating Scale)	Skala oceny bólu. 11 stopni nasilenia bólu - od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból
Ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC) (Patients' Global Impression of Change)	Skala oceny ogólnej kondycji pacjent na podstawie 7-punktowej skali, gdzie kolejne wartości oznaczają: 1 – bardzo duża poprawa; 2 – znaczna poprawa, 3 – minimalna poprawa; 4- brak zmian; 5 – minimalne pogorszenie; 6 – znaczne pogorszenie; 7 – bardzo duże pogorszenie.
Jakość życia (Formularz EQ-5D)	Jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą aktywność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie (<i>Health Status Index</i>). Drugą komponentą kwestionariusza EQ-5D jest wizualna skala analogowa (<i>Health State VAS</i>), której końce odpowiadają: 0-najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, 100-najlepszy wyobraźalny stan zdrowia (im wyższy wynik na skali, tym wyższy wskaźnik poczucia jakości życia)
Wskaźnik jakości życia (kwestionariusz SF-36)	Kwestionariusz SF-36 składa się z 8 kategorii. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 1–100.
Ocena jakości snu na podstawie (SQ) (Sleep Questionnaire)	Pacjent oceniał ogólną jakość snu podczas ostatniej nocy jako: znakomitą, dobrą, zadowalającą lub złą.
Ocena ciężkości zaparć (PAC-SYM) (The Patient Assessment of Constipation Symptoms)	Ocenia odczucia subiektywne związane z występowaniem zaparć. Składa się on z 12 pytań, podzielonych na 3 domeny: objawy brzuszne, objawy stolca oraz związane ze stolcem. Ocenę ciężkości występujących zaparć pacjent określał co dwa tygodnie w okresie wyjściowym oraz na jego końcu za pomocą 5-punktowej skali Likerta, gdzie wskazywał jak ciężkie były jego objawy (0 = brak objawu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = bardzo ciężki).
Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS) (Clinical Opiate Withdrawal Scale)	Kwestionariusz wypełniany przez badaczy (po przerwaniu leczenia przez pacjenta - 2-5 dni po zastosowaniu ostatniej dawki leczenia) składał się z 11 pytań ocenianych w 4- lub 5-punktowej skali Likerta (w zależności od pytania). Maksymalnie można uzyskać 48 punktów
Subiektywna ocena objawów odstawienia opioidów (SOWS) (Subjective Opiate Withdrawal Scale);	Kwestionariusz jest wypełniany samodzielnie przez pacjentów. Pełna wersja kwestionariusza składa się z 16 pytań, natomiast wersja skrócona zastosowana w niniejszym badaniu, zawiera 15 pytań. Maksymalnie można było uzyskać 60 punktów, gdzie wyższy wynik wskazuje na większe objawy odstawienia opioidów.
Ocena bólu (skala WOMAC) (Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis)	Skala służy do oceny bólu, oceny postępu choroby zwyrodnieniowej oraz skuteczności leczenia przyczynowego i objawowego u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych. Pacjent może wypełniać kwestionariusz samodzielnie, oceniając w 24 pytaniach następujące trzy aspekty: <ul style="list-style-type: none"> • natężenie bólu (5 pytań) – podczas chodzenia, wchodzenia po schodach, w nocy, podczas odpoczynku, obciążania stawu; • sztywność zajętych stawów (2 pytania) – sztywność poranna, w ciągu dnia; • funkcjonowanie fizyczne (17 pytań) – czynności codzienne.
Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF) (Brief Pain Inventory Short Form)	Kwestionariusz BPI obejmuje dwie części. Część I. składa się z 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz natężenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. 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 drugiej części kwestionariusza znajdują się punkty, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem jak i wykonywania prac domowych), relacje z innymi ludźmi, sen i zadowolenie z życia. Są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 jest określone jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy zgodnie ze złożonym wnioskiem obejmuje stosowanie TAP ER w dwóch populacjach chorych, tj. wśród dorosłych z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu oraz dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu

Pomimo, iż wskazanie refundacyjne obejmuje ból o dużym nasileniu, to w przeprowadzonych przeglądach systematycznych uwzględniono badania dotyczące chorych z bólem przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do dużego. Jak zaznaczył wnioskodawca, skala numeryczna NRS (stosowana w badaniach do oceny stopnia natężenia/nasilenia bólu) jest skalą do subiektywnej oceny przez pacjenta. Ponadto w różnych krajach (ośrodkach) stopień natężenia/nasilenia bólu jest różnie definiowany, np. u Japończyków/Koreańczyków NRS ≥ 7 pkt jest uznawany za ból o dużym nasileniu, a w Polsce NRS już powyżej 5 (lub 6) pkt. jest określany jako ból o dużym nasileniu. W ograniczeniach dla obu wskazań, wnioskodawca wymienił, że stopień natężenia bólu określony w kryteriach włączenia do badań klinicznych, zakładał włączenie pacjentów NRS ≥ 4 pkt (Imanaka 2013, Wild 2014) lub NRS ≥ 5 pkt (Afilalo 2010, Buynak 2010, Kress 2014, [redacted]). Biorąc pod uwagę polskie wytyczne oraz wyniki przeprowadzonego badania ankietowego, już NRS powyżej 5-6 punktów klasyfikuje ból jako ból o dużym nasileniu. W związku z tym, w opinii wnioskodawcy, populacja chorych, uczestniczących w badaniach włączonych do analizy jest zgodna z populacją wnioskowaną.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę ocenie jakości włączonych do AKL randomizowanych badań klinicznych, zastosowano skalę Jadad. Włączone do przeglądu publikacje zawierają opisy metod randomizacji pacjentów do poszczególnych grup oraz metod zaślepienia. W badaniach przedstawiono szczegółowo informację o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny rezygnacji. Skala utraty pacjentów w porównywanych grupach była zbliżona.

Ocena jakości badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TAP ER wśród pacjentów z bólem nowotworowym

Do analizy klinicznej włączono dwa badania, porównujące tapentadol z morfiną oraz oksykodonem. W ocenie wnioskodawcy włączone badania, cechowały się wysoką wiarygodnością, a jakość tych badań została oceniona na 5/5 pkt w skali Jadad. Publikacje Kress 2014 i Imanaka 2013 opisują podwójnie zaślepienie badania z randomizacją. Testowano w nich hipotezy typu *non-inferiority*. Wnioskodawca nie stwierdził znaczących różnic charakterystyki klinicznej ani demograficznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Główne ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę:

- mała liczba włączonych do przeglądu badań, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji. Wyniki dotyczące porównania TAP ER z morfiną lub oksykodonem pochodzą z pojedynczych badań;
- krótki czas trwania obserwacji, tj. dla badania Imanaka 2013 – czas obserwacji wyniósł 4 tygodnie, uniemożliwia to wnioskowanie na temat długoterminowego działania ocenianego leku. Natomiast w badaniu Kress 2014 analizę statystyczną zastosowano jedynie dla 2-tygodniowej fazy miareczkowania (czyli w czasie trwania okresu dostosowywania dawki leku). W przypadku porównania interwencji w fazie leczenia podtrzymującego można było jedynie zastosować statystykę opisową. Brak randomizacji dla fazy leczenia podtrzymującego (tj. dla okresu trwającego 4 tygodnie) nie pozwala na wnioskowanie na temat długoterminowej skuteczności TAP ER vs MOR CR;
- w protokole badania Kress 2014 nie określono dawki maksymalnej MOR o natychmiastowym uwalnianiu, jaką pacjenci mogli zażywać (jako lek dodatkowy). W celu uniknięcia efektu zamaskowania różnicy w natężeniu bólu pomiędzy ramionami badania, w pierwszorzędnym punkcie końcowym (odpowiedź na leczenie) uwzględniono odpowiednie akceptowalne TDD MOR o kontrolowanym uwalnianiu (w oparciu o wytyczne leczenia bólu nowotworowego, dawki w przypadku bólów przebijających powinny być równoważne 10% - 15% dziennej dawki opioidu);
- badanie Imanaka 2013 przeprowadzone zostało na próbie dorosłych pacjentów rasy azjatyckiej (Japończycy, Koreańczycy). Wyniki uzyskane z ww. próby klinicznej można jednak uogólnić na całkowitą populację generalną objętą wnioskiem refundacyjnym, ponieważ w opinii ankieterów medycznych w przeprowadzonym badaniu ankietowym przez wnioskodawcę, nie ma zróżnicowania etnicznego pomiędzy rasą azjatycką, a rasą kaukaską w zakresie analizowanych punktów końcowych (a tym samym uzyskanych wyników);

Ocena jakości badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TAP ER wśród pacjentów z bólem nienowotworowym

Do analizy klinicznej dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TAP ER wśród pacjentów z bólem nienowotworowym, włączono 4 badania porównujące tapentadol z morfiną. Trzy badania cechowały się wysoką wiarygodnością – wnioskodawca ocenił jakość tych badań na 5/5 pkt w skali Jadad, jedynie badanie Wild 2010 zostało ocenione na 3/5 pkt w skali Jadad. W badaniach o wysokiej wiarygodności zastosowano podwójne maskowanie próby. Wnioskodawca nie stwierdził znaczących różnic charakterystyki klinicznej ani demograficznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Główne ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę:

- badanie Wild 2010 przeprowadzono bez zaślepienia próby, zwiększa to ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych. Ponadto mediana czasu trwania leczenia, określona dla populacji *safety set* była ponad 4-krotnie dłuższa w grupie pacjentów leczonych TAP ER (268 dni) niż w grupie pacjentów leczonych oksykodonem CR (59 dni);
- pomimo deklarowanej w badaniach Afilalo 2010, Buynak 2010, Wild 2010 analizy skuteczności w populacji: wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (Afilalo 2010, Buynak 2010, [redacted]) oraz którzy w poważny sposób nie naruszyli protokołu badania (Wild 2010), niektóre dane dotyczące liczebności analizowanych pacjentów w publikacji w tabelach i wykresach odbiegają od deklarowanych liczebności zdefiniowanych w powyższej populacji;
- we włączonych badaniach (Afilalo 2010, Buynak 2010, [redacted]) testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości TAP ER nad placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. ocena natężenia bólu w skali NRS: średnia zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych. Nie sformułowano hipotezy badawczej dla porównania TAP ER vs OXY.

Jak zaznaczył wnioskodawca zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe/doraźne leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

Agencji potwierdza słuszność wyżej wymienionych ograniczeń. Warto jednak podkreślić, że w badaniu porównującym technologię wnioskowaną z morfiną (badanie Kress 2014) analizę statystyczną zastosowano tylko dla 2 – tygodniowej fazy miareczkowania, dla której przeprowadzono randomizację w stosunku 2:1. W badaniu Wild 2010 pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 4:1.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dla porównania leku TAP ER vs OXY CR we wskazaniu: wszystkie zarejestrowane wskazania (ból nienowotworowy) dla wspólnych punktów końcowych, ocenianych w okresie obserwacji, równym 15 tygodni leczenia, w analizie wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę 3 badań: Afilalo 2010, Buynak 2010, KF5503/12. Pod względem metodologicznym oraz klinicznym te są jednorodne. Nie zidentyfikowano różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Autorzy raportu nie zidentyfikowali również istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników.

Agencja nie stwierdziła błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych w analizie wnioskodawcy.

Agencja, zwróciła jednak uwagę na niespełnienie wymagań minimalnych w zakresie uzupełnienia AKL o dodatkowe technologie opcjonalne, które mogłyby zostać zastąpione przez technologię wnioskowaną po uzyskaniu refundacji w Polsce. Pomimo braku randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujący tapentadol z buprenorfiną (tabl. podjęzykowe, system transdERalny), fentanylem (system transdERalny), metadonem (syrup; tylko dla wskazań ból nowotworowy), wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia dodatkowego porównania pośredniego z wyżej wymienionymi technologiami „Dodatkowo, na podstawie oceny zidentyfikowanych przeglądów systematycznych stwierdzono, że wykonanie dodatkowego porównania (tj. porównania pośredniego), opartego na porównaniu o znacznie niższej wiarygodności (brak randomizowanych badań head-to-head) nie mogły w jakikolwiek sposób zmienić czy wpłynąć na wnioski z analizy klinicznej. Zidentyfikowane dane (przeglądy systematyczne, artykuły/wtórne)

jednoznacznie wskazują, że TAP ER jest lekiem o porównanej analgezji oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa względem innych silnych opioidów”.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Dla większej czytelności rozdział zostanie podzielony na 2 części dotyczące obu wskazań. Jako pierwsze zostaną przedstawione wyniki odnalezionych badań dla zastosowania TAP ER w leczeniu bólu nowotworowego, a następnie wyniki dla zastosowania TAP ER w leczenie bólu pochodzenia nienowotworowego.

Należy zaznaczyć, że poza opublikowanym badaniami włączonymi do analizy głównej, wnioskodawca przedstawił również dodatkowe wyniki tych badań, odnalezione w rejestrze www.clinicaltrials.gov. Szczegółowe informacje w tym zakresie przedstawione są w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Tapentadol w leczeniu przewlekłego bólu pochodzenia nowotworowego

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania TAP ER w populacji pacjentów z bólem przewlekłym nowotworowym włączono 2 badania randomizowane:

- badanie Kress 2014 - TAP ER vs MOR CR w populacji osób dorosłych z przewlekłym bólem nowotworowym, o nasileniu od umiarkowanego do dużego ≥ 5 pkt. W badaniu uczestniczyli pacjenci, z nowotworem złośliwym: piersi i brodawek sutkowych, niedrobnokomórkowym nowotworem układu oddechowego, prostaty, okrężnicy, nerki, doodbytnicze, szyjki macicy, trzustki oraz układu oddechowego i nowotwory opłucnej
- badanie Imanaka 2013 - TAP ER vs OXY CR. W badaniu udział wzięli pacjenci z przewlekłym bólem nowotworowym o natężeniu od umiarkowanego do silnego. 92% pacjentów biorących udział w badaniu zdiagnozowany nowotwór z przerzutami co oznacza, że stopień zaawansowania choroby nowotworowej był duży. Najczęściej występujące u pacjentów włączonych do badania typy nowotworów to: nowotwory przewodu pokarmowego, nowotwór układu oddechowego i śródpiersia

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tapentadol vs morfina

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki badania Kress 2014 dla porównania TAP ER vs MOR w bólu nowotworowym.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności tapentadol vs morfina (zmienne dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNH (95% CI)
		TAP ER	MOR			
Odpowiedź na leczenie (faza miareczkowania, po 2 tyg.)	Kress 2014 Populacja per-protocol (PP)	174*/229 (76,0)	83*/100 (83,0)	0,65 (0,33;1,22)	-0,07 (-0,16;0,0)	-
	Kress 2014 Populacja full analysis (FAS)	214/335 (6,9)	107/157 (68,1)	0,85 (0,55;1,26)	-0,04 (-0,13;0,05)	-
Odpowiedź na leczenie (faza podtrzymująca, 4 tyg.)	Kress 2014	65/105 (61,9)	75/109 (68,8)	Nd	Nd	-
Brak odpowiedzi na leczenie (faza podtrzymująca, 4 tyg.)	Kress 2014	15/105 (14,3)	14/109 (12,8)	Nd	Nd	-
Zastosowanie terapii ratunkowej	Kress 2014 (faza miareczkowania, po 2 tygodniach)	241/335 (71,9)	91/157 (58,0)	1,86 (1,22; 2,82)	0,14 (-0,13; 0,05)	8 (5;21)
	Kress 2014 (faza podtrzymująca, po 4 tygodniach)	75/105 (71,4)	67/109 (61,5)	Nd	Nd	-

Nd – nie dotyczy. Brak randomizacji w grupie pacjentów przyjmujących morfinę. Pacjenci z fazy miareczkowania, otrzymujący morfinę kontynuowali leczenie tym lekiem.

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^] Obliczenia własne Agencji

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności tapentadol vs morfina (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	TAP ER		MOR		MD (95% CI)
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)*	
Ocena natężenia bólu [pkt.]	Kress 2014 (faza miareczkowania; ocena na początku i końcu fazy)^	331	-2,29 (2,41)	157	-2,57 (2,49)	0,28 (-0,18; 0,74)
	Kress 2014 (faza podtrzymująca)^	329	-3,09 (0,17)	156	-3,09 (0,19)	Nd
Średnia całkowita dzienna dawka terapii zastępczej [mg]	Kress 2014 (faza miareczkowania)^	335	13,31 (17,41)	157	8,87 (12,50)	4,44 (1,40; 7,48)
	Kress 2014 (faza podtrzymująca)^	335	11,20 (12,74)	157	8,91 (14,95)	Nd

^Populacja full analysis (FAS)

Nd – nie dotyczy. Brak randomizacji w grupie pacjentów przyjmujących morfinę. Pacjenci z fazy miareczkowania, otrzymujący morfinę kontynuowali leczenie tym lekiem.

W badaniu Kress 2014 wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść TAP ER (OR = 1,86 (1,22; 2,82)) w częstości zastosowania leczenia doraźnego w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu pomiędzy porównywanymi grupami. Stosowanie TAP ER zamiast MOR CR **zwiększyło ryzyko stosowania terapii ratunkowej o 14%**. Wykazano, iż **średnia całkowita dzienna dawka terapii zastępczej** była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących TAP ER w porównaniu do grupy pacjentów przyjmującej morfinę o kontrolowanym uwalnianiu, różnica była istotna statystycznie.

Analiza kliniczna nie wykazała istotnych statystycznych różnic dotyczących:

- Odpowiedzi na leczenie zarówno w fazie miareczkowania, po 2 tyg. jak i w fazie leczenia podtrzymującego po 4 tyg.
- Braku odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego, 4 tyg.
- Oceny natężenia bólu zarówno w fazie miareczkowania, po 2 tyg. jak i w fazie leczenia podtrzymującego po 4 tyg.

Oprócz wyników analiz przedstawionych w powyższych tabelach dla badania Kress 2014, analiza kliniczna wnioskodawcy zawierała dodatkowe wyniki dla punktów końcowych, przedstawionych w rejestrze www.clinicaltrials.gov (NCT00472303). W przedstawionych oszacowaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla poszczególnych kwestionariuszy:

- ogólna ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC) –w fazie leczenia podtrzymującego otrzymano podobne odsetki w obu grupach terapeutycznych (w grupie TAP ER łącznie 66/94 pacjentów (70,21%) uzyskało jakąkolwiek poprawę, a w grupie MOR CR -67/97 pacjentów (69,07%). Nie odnotowano zmian w grupie TAP ER i MOR CR u odpowiednio 10/94 pts (10,64%) oraz 12/97 pts (12,37%). Natomiast jakiegokolwiek pogorszenie w skali PGIC wystąpiło u 18 pacjentów w każdej z grup (TAP ER: 19,15% vs MOR CR: 18,56%).
- jakość życia zależna od zdrowia mierzona przy pomocy kwestionariusza EQ-5D;
- jakość życia mierzona przy pomocy kwestionariusza SF-36;
- ocena jakości snu za pomocą kwestionariusza SQ, w trakcie fazy miareczkowania.

Tapentadol vs Oksykodon

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki badania Imanaka 2013 dla porównania TAP ER vs MOR w bólu nowotworowym.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności tapentadol vs oksykodon (zmienne dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD^ (95% CI)	NNH (95% CI)
		TAP ER	OXY			
Odpowiedź na leczenie	Imanaka 2013 ≥30% poprawa	80/126 (63,5)	82/139 (59,0)	1,21 (0,71; 2,05)	0,04 (-0,07; 0,16)	-
	Imanaka 2013 ≥50% poprawa	63/126 (50,0)	59/139 (42,4)	1,36 (0,81; 2,27)	0,08 (-0,04; 0,20)	-
Ocena korzyści z leczenia (PGIC) (po 1. tygodniu leczenia)	Imanaka 2013 Poprawa (1-3 pkt)	102/126 (81,0)	100/139 (71,9)	1,66 (0,9; 3,1)	0,09 (-0,01; 0,19)	-
	Imanaka 2013 Znaczna poprawa (1,2 pkt)	53/126 (42,1)	57/139 (41,0)	1,04 (0,62; 1,75)	0,01 (-0,11; 0,13)	-
Ocena korzyści z leczenia (PGIC) (po 4. tygodniach)	Imanaka 2013 Poprawa (1-3 pkt)	113/126 (89,7)	115/139 (82,7)	1,81 (0,84; 4,08)	0,07 (-0,01; 0,15)	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNH (95% CI)
		TAP ER	OXY			
leczenia)	Imanaka 2013 Znaczna poprawa (1,2 pkt)	74/126 (58,7)	70/139 (50,4)	1,4 (0,84; ,35)	0,08 (-0,04, 0,20)	-
Zastosowanie terapii ratunkowej	Imanaka 2013	74/126 (74,6)	103/139 (74,1)	1,03 (0,57; 1,86)	-0,15 (-0,27, -0,04)	-

[^] Obliczenia własne Agencji

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił oszacowania dla oceny korzyści z leczenia wg kwestionariusza PGIC, dla braku zmian (4 pkt) oraz pogorszenia (5-7 pkt) pomiędzy porównywanymi grupami, jednakże w przeprowadzonej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie pogorszenia czy braku zmian zarówno po 1 tygodniu jaki po 4 tygodniach leczenia.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności tapentadol vs oksykodon (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	TAP ER		OXY		MD (95% CI)
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Ocena natężenia bólu ogółem [pkt]	Imanaka 2013 (populacja PP)	126	-2,69 (2,22)	139	-2,57 (2,03)	-0,06 (-0,21; 0,38)
	Imanaka 2013 (populacja FAS)	bd	bd	bd	bd	0,25 (-0,18; 0,68)
Średnia całkowita dzienna dawka terapii zastępczej [mg]	Imanaka 2013	126	7,0 (2,30)	139	6,7 (2,15)	0,3 (-0,24; 0,84)
Średnia liczba dawek terapii zastępczej (dzień)	Imanaka 2013	126	1,4 (0,46)	139	1,4 (0,43)	0,0 (-0,11; 0,11)
Średnia liczba dni stosowania terapii zastępczej [dzień]	Imanaka 2013	126	7,6 (7,73)	139	7,2 (7,84)	0,4 (-1,48; 2,28)

W badaniu Imanaka 2013 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania TAP ER vs OXY dla żadnego ocenianego punktu końcowego, tj. odpowiedzi na leczenie, oceny korzyści z leczenia ocenianej na podstawie kwestionariusza PGIC; zastosowania terapii ratunkowej, oceny natężenia bólu, średniej całkowitej dziennej dawki terapii zastępczej (w mg), średniej liczby dawek terapii zastępczej (dzień) jak i w średniej liczbie dni stosowania terapii zastępczej.

Ponadto nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi grupami TAP ER vs OXY w zakresie oceny natężenia bólu mierzonej za pomocą skali NRS w zależności od uwzględnionej metody dotyczącej uzupełnienia brakujących danych (BOCF, WOCF, OCA). Wyniki dla różnicy średnich zmian wyrażonych jako średnie zmiany względem wartości wyjściowych po 4 tygodniach leczenia, są zbliżone z danymi określonymi w tabeli dla populacji per protocol (metoda LOCF).

Szczegółowe dane przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy.

Ponadto, w analizie wnioskodawcy zawarto informację, iż przeprowadzona analiza w subpopulacjach w zależności od płci i wieku (< 65 r.ż. vs ≥ 65r.ż.), wyjściowej oceny bólu (umiarkowany vs duży) oraz rasy (Japończycy vs Koreańczycy) wykazują zbliżone wyniki do danych uzyskanych dla populacji PP (metoda LOCF) (analiza post hoc). Autorzy publikacji nie przedstawili wyników.

Tapentadol w leczeniu bólu przewlekłego pochodzenia nienowotworowego

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania TAP ER w populacji pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym włączono 4 badania randomizowane:

- badania Afilalo 2010, Buynak 2010, [] – populacja pacjentów z bólem o dużym nasileniu (80% chorych) oraz umiarkowanym (20% chorych) spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (w analizowanych próbach klinicznych wyniki podano dla 15 tyg. okresu leczenia tj. 3 tyg. faza miareczkowania oraz 12 tyg. faza podtrzymywania leczenia);
- badanie Wild 2010 – populacja pacjentów z bólem o natężeniu od umiarkowanego do silnego (średni wyjściowy poziom natężenia bólu w skali NRS wyniósł 7,6 punktu) spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów (stawu kolanowego lub biodrowego) lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa (okres obserwacji do 52 tyg.).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**

Tapentadol vs Oksykodon

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki 4 badań: Wild 2010, Afilalo 2010, Buynak 2010, KF5503/12 dla porównania TAP ER vs MOR.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności tapentadol vs oksykodon (zmienne dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Metaanaliza
		TAP ER	OXY			OR (95% CI)
Okres obserwacji 52 tygodnie						
Zastosowanie terapii ratunkowej	Wild 2010	54/894 (6,0)	9/22 (4,0)	1,53 (0,73; 3,39)	0,02 (-0,01; 0,05)	-
Poprawa leczenia wg pacjenta (PGA)	Wild 2010	616/820 (75,1)	128/177 (72,3)	1,16 (0,78; 1,69)	0,03 (-0,04; 0,10)	-
Poprawa leczenia wg badacza (IGA)	Wild 2010	635/821 (77,3)	128/177 (72,3)	1,31 (0,88; 1,97)	0,05 (-0,02; 0,12)	-
Ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC) - znaczna poprawa	Wild 2010	292/819 (35,7)	58/177 (32,8)	1,14 (0,8; 1,64)	0,03 (-0,05; 0,11)	-
Ocena korzyści z leczenia w ocenie pacjenta (PGIC) - bardzo duża lub znaczna poprawa	Wild 2010	394/819 (48,1)	73/177 (41,2)	1,32 (0,94; 1,86)	0,07 (-0,01; 0,15)	-
Okres obserwacji 15 tygodni						
Odpowiedź na leczenie ≥30%	Afilalo 2010	148/344 (43,0)	85/342 (24,9)	2,28 (1,65; 3,16)^	0,18 (0,11; 0,25)^	
	Buynak 2010	125/315 (39,7)	99/326 (30,4)	1,51 (1,09; 2,09)^	0,09 (0,02; 0,17)^	
Odpowiedź na leczenie ≥50%	Afilalo 2010	110/344 (32,0)	59/342 (17,3)	2,25 (1,57; 3,23)^	0,15 (0,08; 0,21)^	
	Buynak 2010	85/315 (27,0)	76/326 (23,3)	1,22 (0,85; 1,74)^	0,04 (-0,03; 0,10)^	
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Zdolność poruszania się*	Afilalo 2010	86 [^] /344 (25,0)	57 [^] /342 (16,7)	1,67 (1,13; 2,47)	0,08 (0,02; 0,14)^	-
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Samoopieka	Afilalo 2010	279 [^] /344 (81,1)	274 [^] /342 (80,1)	1,07 (0,72; 1,58)	0,01 (-0,05; 0,07)^	-
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Zwykła aktywność	Afilalo 2010	116 [^] /344 (33,7)	93 [^] /342 (27,2)	1,36 (0,97; 1,91)	0,07 (-0,00; 0,13)^	-
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Ból i dyskomfort**	Afilalo 2010	31[^]/344 (9,0)	16[^]/342 (4,7)	2,02 (1,05; 4,03)	0,04 (0,01; 0,08)^	-
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Niepokój i przynębienie	Afilalo 2010	244 [^] /344 (70,9)	238 [^] /342 (69,6)	0,9 (0,64; 1,27)	0,60 (0,54; 0,66)^	-

*NNT=12 (7; 45)**NNT = 24 (13;176)

^ obliczenia własne Agencji ^obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności tapentadol vs oksykodon (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	TAP ER		OXY		MD (95% CI)	Metaanaliza
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		WMD (95% CI)
Okres obserwacji 52 tygodnie (Wild 2010)							
Ocena natężenia bólu [pkt]	Wild 2010	821	-3,22 (2,66)+	178	-3,14 (2,41)+	-0,08 (-0,05; 0,34)	-
Okres obserwacji 15 tygodni							
Ocena natężenia bólu [pkt] zmiana średniego natężenia bólu z ostatniego tygodnia fazy maintenance względem baseline (LW)^	Afilalo 2010	344	-3,0 (2,39)#	342	-2,6 (2,38)#	-0,40 (-0,76; -0,04)	
	Buynak 2010	312±	-2,9 (2,66)	323±	-2,9 (2,52)	0,0 (-0,40; 0,40)	

Punkt końcowy	Badanie	TAP ER		OXY		MD (95% CI)	Metaanaliza
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		WMD (95% CI)
Ocena natężenia bólu [pkt] zmiana średniego natężenia bólu z całej 12-tygodniowej fazy <i>maintenance</i> (12W) względem wartości wyjściowych [^]	Buynak 2010	312±	-2,8 (2,50)	323±	-2,9 (2,36)	0,1 (-0,28; 0,48)	
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Health Status Index	Afilalo 2010	344	0,2 (0,37*)	342	0,1 (0,37*)	0,1 (0,04; 0,16)	
	Buynak 2010	315	0,2 (0,3)##	35	0,2 (0,33)##	0,0 (-0,05; 0,05)	
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Zdolność poruszania się							
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Samoopieka							
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Zwykła aktywność							
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Ból i dyskomfort							
Jakość życia [pkt] (formularz EQ-5D) Niepokój i przygnębienie							
Jakość życia [mm] (formularz EQ-5D) Health State (VAS)							
Jakość snu (SQ)	Afilalo 2010	339	0,2 (2,8)#	337	0,1 (1,81)#	0,1 (-0,26; 0,46)	
	Buynak 2010	311	-0,2 (3,08)##	324	-0,2 (2,32)##	0,0 (-0,42; 0,42)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

** Dane zaczerpnięte z rekordu ClinicalTrials CQVA149A1301 #Dane zaczerpnięte z rekordu ClinicalTrials NCT 00421928 ##Dane zaczerpnięte z rekordu ClinicalTrials NCT 00449176 +Dane zaczerpnięte z rekordu ClinicalTrials NCT 00361504

±Z analizy wyłączono po 3 pacjentów z każdej z grupy z uwagi na brak danych wyjściowych dotyczących oceny natężenia bólu;

[^] Z uwagi na brak zgodności w definicji pierwszorzędnego punktu końcowego pomiędzy różnymi organami regulacyjnymi (US; EU i inne) w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla tego punktu końcowego mierzonego w dwojaki sposób: zmiana średniego natężenia bólu z ostatniego tygodnia fazy *maintenance* względem *baseline* (LW) – pierwszorzędowy punkt końcowy dla US oraz zmiana średniego natężenia bólu z całej 12-tygodniowej fazy *maintenance* (12W) względem wartości wyjściowych (Buynak 2010, KF5503/12).

Okres obserwacji 52 tygodnie

W badaniu Wild 2010 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania TAP ER vs OXY dla żadnego ocenianego punktu końcowego

- zastosowania leków dodatkowych (tj. innych niż analgetyki, analgetyki nieopiodowe oraz inne analgetyki lub koanalgetyki),
- oceny natężenia bólu (jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych)
- subiektywnej oceny przeprowadzonej przez pacjentów w oparciu o kwestionariusz PGA, jak również obiektywnej oceny przeprowadzonej przez badaczy w oparciu o kwestionariusz IGA,
- subiektywnej oceny przeprowadzonej przez pacjentów w oparciu o kwestionariusz PGIC.

Okres obserwacji 15 tygodni

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań **wykazano istotną statystycznie przewagę** TAP ER nad oksykodonem odnośnie następujących punktów końcowych (metaanaliza 3 badań):

W wynikach pojedynczych badań **wykazano istotną statystycznie przewagę** TAP ER nad oksykodonom odnośnie następujących punktów końcowych:

- Jakość życia (EQ-5D) - w badaniu Afilalo 2010 wykazano istotną statystycznie różnicę średnich zmian wyników na korzyść ramienia z TAP ER względem OXY CR zdolność poruszania się (OR = 1,67 (95% CI: 1,13; 2,47)); ból i dyskomfort (OR = 2,02 (95% CI: 1,05-4,03)).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla punktów końcowych: ocena jakości życia (dla komponent: samoopieka, zwykła aktywność, niepokój i przygnębienie w badaniu Afilalo 2010; *Health Status Index* z badania Buynak 2010, oraz dla oceny natężenia bólu dla badania Buynak 2010.

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki:

- dotyczące zmiany natężenia bólu w skali WOMAC dla 4 domen: natężenie bólu, funkcjonowanie fizyczne, sztywność zajętych stawów oraz ogólna ocena wg WOMAC, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami;
- ogólnej oceny korzyści z leczenia w ocenie pacjenta wg kwestionariusza (PGIC). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy dla domeny: bardzo duża lub znaczna poprawa wg kwestionariusza PGIC, nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w zakresie omawianego punktu końcowego (OR=1,32 (0,84; 2,07)). Tylko z jednego badania, możliwe było wyekstrahowanie danych odnośnie poszczególnych wartości skali PGIC, ale istotność statystyczną wykazano tylko pod względem 1 domeny: minimalnego pogorszenia z leczenia (pozostałe różnice – brak istotności statystycznej), na korzyść TAP ER (OR=0,29 (0,11; 0,7));
- oceny jakości życia mierzonej przy użyciu kwestionariusza SF-36. Z uwagi na fakt, iż w analizowanych trzech badaniach wyniki zarówno dla grupy TAP ER, jak również oksykodonu CR przedstawiono względem grupy placebo (grupa niebędąca przedmiotem niniejszej analizy), niemożliwym było przeprowadzenie własnych, pełnych obliczeń statystycznych.

Szczegółowe dane przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym

Analizę bezpieczeństwa stosowania TAP ER w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym przeprowadzono w oparciu o 2 badania: badanie Kress 2014 (porównujące tapentadol z morfiną) oraz badanie Imanaka 2013 (porównujące tapentadol z oksykodonem).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa tapentadolu względem komparatorów w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym

Punkt końcowy	Badanie	TAP ER n/N (%)	MOR n/N (%)	OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Tapentadol vs Morfina (badanie Kress 2014)						
Zgon*	Kress 2014 Faza miareczkowania	4/338 (1,2)	2/158 (1,3)	0,93 (0,13; 10,43)	-0,00 (-0,02, 0,02)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	3/106 (2,8)	0/109 (0,0)	Nd	Nd	-
Zgon z powodu działań niepożądanych	Kress 2014 Faza miareczkowania	12/338 (3,6)	3/158 (1,9)	1,9 (0,5; 10,64)	0,02 (-0,01, 0,05)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	7/106 (6,6)	0/109 (0,0)	Nd	Nd	-
Przerwanie leczenia ogółem	Kress 2014 Faza miareczkowania	59/338 (17,5)	29/158 (18,4)	0,94 (0,56; 1,6)	-0,01 (-0,08, 0,06)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	17/106 (16,0)	16/109 (14,7)	Nd	Nd	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs)	Kress 2014 Faza miareczkowania	29/338 (8,6)	11/158 (7,0)	1,25 (0,59; 2,86)	0,02 (-0,03, 0,07)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	5/106 (4,7)	7/109 (6,4)	Nd	Nd	-
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia*	Kress 2014 Faza miareczkowania	10/338 (3,0)	0/158 (0,0)	10,13 (1,06; ∞)##	0,03 (0,01, 0,05)	34 (19; 89)**
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	2/106 (1,9)	2/109 (1,8)	Nd	Nd	-
Zdarzenia niepożądane ogółem ≥ 1 TEAEs	Kress 2014 Faza miareczkowania	169/338 (50)	101/158 (63,9)	0,56 (0,37; 0,58)	-0,14 (-0,23, -0,05)	8 (5; 22)
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	66/106 (62,3)	68/109 (62,4)	Nd	Nd	-
Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo jelitowymi ogółem	Kress 2014 Faza miareczkowania	100/338 (29,6)	74/158 (46,8)	0,48 (0,32; 0,72)	-0,17 (-0,26, -0,08)	6 (4; 13)
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	27/106 (25,5)	30/109 (27,5)	Nd	Nd	-
Zaparcia Występujące u ≥ 5%	Kress 2014 Faza miareczkowania	48#/338 (14,2)	28#/158 (17,7)	0,77 (0,45; 1,33)	-0,04 (-0,11, 0,04)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	12/106 (11,3)	12/109 (11,0)	Nd	Nd	-
Nudności Występujące u ≥ 5%	Kress 2014 Faza	42#/338 (12,4)	38#/158 (24,1)	0,45 (0,27; 0,75)	-0,12 (-0,19, -0,04)	9 (6; 23)

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Punkt końcowy	Badanie	TAP ER n/N (%)	MOR n/N (%)	OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	miareczkowania					
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	1/106 (15,1)	7/109 (10,1)	Nd	Nd	-
Wymioty Występujące u ≥ 5%	Kress 2014 Faza miareczkowania	18#/338 (5,3)	25#/158 (15,8)	0,3 (0,15; 0,59)	-0,10 (-0,17, -0,04)	10 (6;21)
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	8/106 (7,5)	6/109 (5,5)	Nd	Nd	-
Suchość w ustach Występujące u ≥ 5%	Kress 2014 Faza miareczkowania	4#/338 (1,2)	10#/158 (6,3)	0,18 (0,04; 0,63)	-0,05 (-0,09, -0,01)	20 (10; 54)
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	bd	bd	Nd	Nd	-
Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami ogółem i stanami w miejscu podania	Kress 2014 Faza miareczkowania	32/338 (9,5)	19/158 (11,4)	0,81 (0,43; 1,6)	-0,03 (-0,09, 0,03)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	15/106 (14,2)	21/109 (19,3)	Nd	Nd	-
Zmęczenie Występujące u ≥ 5%	Kress 2014 Faza miareczkowania	10#/338 (3,0)	8#/158 (5,1)	0,57 (0,2; 1,7)	-0,02 (-0,06, 0,02)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	4/106 (3,8)	6/109 (5,5)	Nd	Nd	-
Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami ze strony układu nerwowego ogółem	Kress 2014 Faza miareczkowania	46/338 (13,6)	25/158 (15,8)	0,84 (0,48; 1,49)	-0,02 (-0,09, 0,05)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	13/106 (12,3)	7/109 (6,4)	Nd	Nd	-
Zawroty głowy Występujące u ≥ 5%	Kress 2014 Faza miareczkowania	17#/338 (5,0)	10#/158 (6,3)	0,78 (0,33; 1,97)	-0,01 (-0,06, 0,03)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	3/106 (2,8)	6/109 (5,5)	Nd	Nd	-
Senność Występujące u ≥ 5%	Kress 2014 Faza miareczkowania	14#/338 (4,1)	10#/158 (6,3)	0,64 (0,26; 1,65)	-0,02 (-0,07, 0,02)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	bd	bd	bd	bd	-
Poważne działania niepożądane ogółem (TEAEs)	Kress 2014 Faza miareczkowania	25/338 (7,4)	6/158 (6,0)	2,02 (0,79; 6,15)	0,04 (-0,00, 0,08)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	12/106 (11,3)	6/109 (5,5)	Nd	Nd	-
Poważne działania niepożądane (TEAEs): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Kress 2014 Faza miareczkowania	7/338 (2,1)	2/158 (1,3)	1,65 (0,31; 16,44)	0,01 (-0,02, 0,03)	-
	Kress 2014 Leczenie podtrzymujące	5/106 (4,7)	1/109 (0,9)	Nd	Nd	-
Tapentadol vs Oksykodon (badanie Imanaka 2013)						
Punkt końcowy	TAP ER n/N (%)	OXY n/N (%)	OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
Zgony ogółem	30/168 (17,9)	30/172 (17,4)	1,03 (0,57; 1,87)	-0,03 (-0,11, 0,05)	-	
Zgony z powodu	23/168 (13,7)	24/172 (14,0)	0,98 (0,50; 1,90)	0,00	-	

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Punkt końcowy	Badanie	TAP ER n/N (%)	MOR n/N (%)	OR (95% CI)	RD ^A (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
progresji choroby					(-0,08, 0,07)	
Przerwanie leczenia ogółem	55/168 (32,7)	49/172 (28,5)		1,22 (0,75; 1,99)	0,04 (-0,06, 0,14)	-
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (AE)	12/168 (7,1)	14/172 (8,1)		0,87 (0,35; 2,1)	-0,01 (-0,07, 0,05)	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem TEAEs	22/168 (13,1)	29/172 (16,9)		0,74 (0,39; 1,41)	-0,04 (-0,11, 0,04)	-
Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby	9/168 (6,8)	15/172 (8,7)		0,59 (0,22, 1,50)	-0,03 (-0,09, 0,02)	-
Przerwanie leczenia z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych	5/168 (3,0)	9/17 (5,2)		0,56 (0,14; 1,9)	-0,02 (-0,06, 0,02)	-
Przerwanie leczenia z powodu wymiotów	3/168 (1,8)	3/172 (1,7)		1,02 (0,14; 7,76)	0,00 (-0,03, 0,03)	-
Przerwanie leczenia z powodu nudności	1/168 (0,6)	6/172 (3,5)		0,17 (0,004; 1,39)	-0,03 (-0,06, 0,00)	-
Przerwanie leczenia z powodu zapalenia płuc	3/168 (1,8)	0/172 (0,0)		7,66 (0,79; 74,13) ^{***}	0,02 (-0,01, 0,04)	-
Przerwanie leczenia z powodu śródmiąższowej choroby płuc	2/168 (1,2)	0/172 (0,0)		7,61 (0,47; 122,23) ^{***}	0,01 (-0,01, 0,03)	-
Przerwanie leczenia z powodu majaczenia	0/168 (0,0)	2/172 (1,2)		0,14 (0,009; 2,21) ^{***}	-0,01 (-0,03, 0,01)	-
Poważne zdarzenia niepożądane AE	78/168 (46,4)	69/172 (40,1)		1,29 (0,82; 2,04)	0,06 (-0,04, 0,17)	-
Progresja choroby	40/168 (23,8)	36/172 (20,9)		1,18 (0,69; 2,04)	0,03 (-0,06, 0,12)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)	147/168 (87,5)	155/172 (90,1)		0,77 (0,36; 1,6)	-0,03 (-0,09, 0,04)	-
Zdarzenia niepożądane TEAEs, związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem (występujące u ≥5%)	93/168 (55,4)	116/172 (67,4)		0,60 (0,38; 0,95)	-0,12 (-0,22, -0,02)	9 (5; 58)
Zaparcia	51/168 (30,4)	64/172 (37,2)		0,74 (0,46; 1,18)	-0,07 (-0,17, 0,03)	-
Nudności	48/168 (28,6)	61/172 (35,5)		0,73 (0,45; 1,18)	-0,07 (-0,17, 0,03)	-
Wymioty	42/168 (25,0)	41/172 (23,8)		1,07 (0,63; 1,8)	0,01 (-0,08, 0,10)	-
Biegunka	11/168 (6,5)	19/172 (11,0)		0,56 (0,23; 1,3)	-0,04 (-0,10, 0,01)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zaburzeniami ogółem i stanami w miejscu podania (występujące u ≥5%)	58/186 (34,5)	65/172 (37,8)		0,87 (0,54; 1,38)	-0,03 (-0,13, 0,07)	-
Progresja choroby	36/168 (21,4)	33/172 (19,2)		1,15 (0,65; 2,02)	0,20 (0,13, 0,26)	-
Gorączka	11/168 (6,5)	14/172 (8,1)		0,79 (0,31; 1,94)	-0,02 (-0,07, 0,04)	-
Złe samopoczucie	6/168 (3,6)	12/172 (7,0)		0,49 (0,15; 1,47)	-0,03 (-0,08, 0,01)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zaburzeniami układu nerwowego (występujące u ≥5%)	45/168 (26,8)	55/172 (32,0)		0,78 (0,47; 1,28)	-0,05 (-0,15, 0,04)	-
senność	29/168 (17,3)	36/172 (20,9)		0,79 (0,44; 1,4)	-0,04 (-0,12, 0,05)	-

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Punkt końcowy	Badanie	TAP ER n/N (%)	MOR n/N (%)	OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania (występujące u ≥5%)	32/168 (19,0)	34/172 (19,8)		0,96 (0,54; 1,69)	-0,01 (-0,09, 0,08)	-
Zmniejszenie apetytu	23/168 (13,7)	24/172 (14,0)		0,98 (0,5; 1,9)	-0,00 (-0,08, 0,07)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zaburzeniami psychicznymi (występujące u ≥5%)	28/168 (16,7)	18/172 (10,5)		1,71 (0,87; 3,43)	0,06 (-0,01, 0,13)	-
majaczenie	10/168 (6,0)	6/172 (3,5)		1,75 (0,56; 6,0)	0,02 (-0,02, 0,07)	-
bezsenna	9/168 (5,4)	11/172 (6,4)		0,83 (0,29; 2,27)	-0,01 (-0,06, 0,04)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zaburzeniami krwi i układu limfatycznego (występujące u ≥5%)	12/168 (7,1)	23/172 (13,4)		0,5 (0,22; 1,09)	-0,06 (-0,13, 0,00)	-
Anemia	4/168 (2,4)	12/172 (7,0)		0,33 (0,08; 1,11)	-0,05 (-0,09, -0,00)	-

Nd – nie dotyczy. Brak randomizacji w grupie pacjentów przyjmujących morfinę. Pacjenci z fazy miareczkowania, otrzymujący morfinę kontynuowali leczenie tym lekiem.

Bd – brak danych

TEAEs – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ostatniego leku

* Dane zaczerpnięte z rekordu ClinicalTrials NCT00472303; ** NNH;

[^] Obliczenia własne Agencji; ^{^^} Pacjenci, którzy ukończyli fazę miareczkowania i wyniku braku skuteczności leczenia, nie kontynuowali terapii w fazie podtrzymującej; ^{^^^} Obliczone metodą Peto

Obliczono na podstawie dostępnych danych; ## Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych

W AKL wnioskodawcy oprócz wyników analiz przedstawionych w powyższych tabelach, analiza bezpieczeństwa zawierała wyniki z podziałem na subpopulacje w zakresie rasy (Japończycy vs Koreańczycy), odnośnie:

- występowania działań niepożądanych ogółem: Japończycy OR=0,71 (0,17; 2,69); Koreańczycy OR=0,74 (0,28; 1,96),
- progresji choroby Japończycy OR:=1,24 (0,66; 2,34); Koreańczycy OR=0,63 (0,09; 3,45).

W badaniu Kress 2014 wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść w grupie ramienia TAP ER w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących MOR, dla 2 tygodniowego okresu obserwacji (faza miareczkowania):

- ogółem: OR=0,56 (0,37; 0,58), NN=8 (5; 22),
- związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem: OR=0,48 (0,32; 0,72); NNT=6 (4;13).

Analiza post hoc w grupie osób z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, wykazała istotność statystyczną przewagę na korzyść ramienia TAP ER w częstości występowania:

- nudności: OR=0,45 (0,27; 0,75), NNT=9 (6; 23)
- wymioty: OR=0,3 (0,15; 0,59); NNT=10 (6;21)
- suchość w ustach: OR=0,18 (0,04; 0,63); NNT=20 (10; 54)

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść TAP ER względem MOR dla jednego punktu końcowego: przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia OR=10,13 (1,06; ∞), NNT=34 (19; 189).

Ponadto, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi grupami TAP ER vs MOR podczas 2 tygodniowego okresu obserwacji dla punktów końcowych: zgon, zgon z powodu działań niepożądanych, przerwanie leczenia ogółem, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs), przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia, zaparcia występujące u ≥ 5%, zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami ogółem i stanami w miejscu podania, zmęczenie występujące u ≥ 5%, zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami ze strony układu nerwowego ogółem,

zawroty głowy występujące u $\geq 5\%$, senność występująca u $\geq 5\%$, poważne działania niepożądane ogółem (TEAEs), poważne działania niepożądane (TEAEs): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone.

Oprócz wyników analiz przedstawionych w powyższej tabeli, analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy zawierała dodatkowe wyniki dla punktów końcowych, przedstawionych w rejestrze clinicaltrials.gov (NCT00472303) (faza miareczkowania):

- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 0,85 (0,39; 1,93), nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia AEs
- Ocena ciężkości zaparć wg kwestionariusza PAC-SYM – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie względem wartości wyjściowych
- Kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów na podstawie kwestionariusza COWS - nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu objawów związanych z odstawieniem opioidów pomiędzy porównywanymi grupami.

W badaniu Imanaka 2013 wykazano istotną statystycznie przewagę grupie ramienia TAP ER w porównaniu do grupy OXY w czasie 4 tygodniowego okresu leczenia w częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych:

- ogółem: OR=0,60 (0,38; 0,95); NNT=9 (5,58).

Natomiast nie wykazano istotności statystycznej w częstości występowania:

- progresji choroby,
- zgonów ogółem, zgony z powodu progresji choroby
- zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami: ogółem i stanem w miejscu podania, żołądkowo – jelitowymi, układu nerwowego, metabolizmu i odżywiania, psychicznymi oraz krwi i układu limfatycznego.
- przerwania leczenia ogółem (OR=1,22 (0,75; 1,99); z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (AE) (OR=0,87 (0,35; 2,1), z powodu występowanie działań niepożądanych (TEAEs) ogółem (OR=0,74 (0,39; 1,41)) jak i z powodu poszczególnych TEAEs (powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych, wymiotów, nudności, zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, z powodu majaczenia) oraz z powodu progresji choroby (OR=0,59 (0,22, 1,50)).

Populacja pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym

Analizę bezpieczeństwa stosowania TAP ER w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym przeprowadzono w oparciu o cztery badania porównujące tapentadol z oksykodonem: badania Wild 2010 (okres obserwacji do 52 tyg.), Afilalo 2010, Buynak 2010, [redacted]).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa tapentadol vs oksykodon w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym (zmienne dichotomiczne)

Punkt końcowy	TAP ER n/N (%)	OXY n/N (%)	OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Okres obserwacji 52 tygodnie (Wild 2010)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	49/894 (5,5)**	9/223 (4,0)	1,38 (0,66;3,24)	0,01 (-0,02, 0,04)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem	766/894 (85,7)	202/223 (90,6)	0,62 (0,36; 1,02)	-0,05 (-0,09, -0,00)	-
Zdarzenia niepożądane TEAEs, związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem (występujące u $\geq 5\%$)	465/894 (52,0)	143/223 (64,1)	0,61 (0,44; 0,83)	-0,12 (-0,19, -0,05)	9 (6;21)
Zaparcia	202/894 (22,6)	86/223 (38,6)	0,47 (0,34; 0,64)	-0,16 (-0,23, -0,09)	7 (5; 11)
Nudności	162/894 (18,1)	74/223 (33,2)	0,45 (0,32; 0,63)	-0,15 (-0,22, -0,08)	7 (5; 12)
Wymioty	63/894 (7,0)	30/223 (13,5)	0,49 (0,3; 0,8)	-0,06 (-0,11, -0,02)	16 (9; 48)
Suchość w ustach	81/894 (9,1)	10/223 (4,5)	2,12 (1,07; 4,67)	0,05 (0,01, 0,08)	22 (14; 151)*
Biegunka	71/894 (7,9)	12/223 (5,4)	1,52 (0,8; 3,13)	0,03 (-0,01, 0,06)	-

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Punkt końcowy	TAP ER n/N (%)	OXY n/N (%)	OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zaburzeniami układu nerwowego (występujące u ≥5%)	406/894 (45,4)	89/223 (39,9)	1,25 (0,92; 1,71)	0,06 (-0,02, 0,13)	-
Zawroty głowy	132/894 (14,8)	43/223 (19,3)	0,73 (0,49; 1,09)	-0,05 (-0,10, 0,01)	-
Senność	133/894 (14,9)	25/223 (11,2)	1,38 (0,87; 2,28)	0,04 (-0,01, 0,08)	-
Bóle głowy	119/894 (13,3)	17/223 (7,6)	1,86 (1,08; 3,38)	0,06 (0,02, 0,10)	18 11; 100)*
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zakażeniami (infekcje) i zarażeniami pasożytniczymi (występujące u ≥5%)	261/894 (29,2)	51/223 (22,9)	1,39 (0,98; 2,0)	0,06 (0,00, 0,13)	-
Zapalenie zatok	33/894 (3,7)	13/223(5,8)	0,62 (0,31; 1,31)	-0,02 (-0,05, 0,01)	-
Zapalenie nosogardzieli	49/894 (5,5)	6/223 (2,7)	2,1 (0,88; 6,07)	0,03 (0,00, 0,05)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zaburzeniami psychicznymi (występujące u ≥5%)	192/894 (21,5)	30/223 (13,5)	1,76 (1,15; 2,77)	0,08 (0,03, 0,13)	13 (8;43)*
Bezsenność	60/894 (6,7)	9/223 (4,0)	1,71 (0,83; 3,98)	0,03 (-0,00, 0,06)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania (występujące u ≥5%)	184/894 (20,6)	43/223 (19,3)	1,08 (0,74; 1,61)	0,01 (-0,05, 0,07)	-
Zmęczenie	87/894 (9,7)	23/223 (10,3)	0,94 (0,57; 1,6)	-0,01 (-0,05, 0,04)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs) związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (występujące u ≥5%)	151/894 (16,9)	48/223 (21,5)	0,74 (0,51; 1,09)	-0,05 (-0,11, 0,01)	-
Świąd	48/894 (5,4)	23/223 (10,3)	0,49 (0,29; 0,87)	-0,05 (-0,09, -0,01)	21 (11; 84)
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs)	198/894 (22,1)	82/223 (36,8)	0,49 (0,35; 0,68)	-0,15 (-0,22, -0,08)	7 (5;13)
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	77/894 (8,6)	48/223 (21,5)	0,34 (0,23; 0,52)	-0,13 (-0,19, -0,07)	8 (6;14)
Przerwanie leczenia z powodu nudności	30#/894 (3,4)	27#/223 (12,1)	0,25 (0,14; 0,45)	-0,09 (-0,13, -0,04)	12 (8,21)
Przerwanie leczenia z powodu zaparcia	14#/894 (1,6)	16#/223 (7,2)	0,21 (0,09; 0,46)	-0,06 (-0,09, -0,02)	18 (11;37)
Przerwanie leczenia z powodu zawrotu głowy	27#/894 (3,0)	15#/223 (6,7)	0,43 (0,22; 0,89)	-0,04 (-0,07, -0,00)	27 (13,128)
Przerwanie leczenia z powodu wymiotów	23#/894 (2,6)	15#/223 (6,7)	0,37 (0,18; 0,77)	-0,04 (-0,08, -0,01)	25 (13; 79)
Przerwanie leczenia z powodu zmęczenia	16#/894 (1,8)	10#/223 (4,5)	0,39 (0,16; 0,97)	-0,03 (-0,06, 0,00)	38 (16; 251)
Przerwanie leczenia z powodu senności	30#/894 (3,4)	9#/223 (4,0)	0,83 (0,38; 2,01)	-0,01 (-0,04, 0,02)	-
Przerwanie leczenia z powodu świądu	5#/894 (0,6)	6#/223 (2,7)	0,2 (0,05; 0,81)	-0,02 (-0,04, 0,00)	47 (20; 187)
Zespół abstynencyjny	13/894 (1,5)	2/223 0,9)	1,52 (0,43; 5,44)**	0,01 (-0,01; 0,02)	-

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Punkt końcowy	TAP ER n/N (%)	OXY n/N (%)	OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
Zespół abstynencyjny leku	9/894 (1,0)	1/223 (0,4)	1.88(0,40; 8,90)**	0,01 (-0,01, 0,02)	-	
Przerwanie leczenia ogółem ^{^^}	481/894 (53,8)	145/223 (65,0)	0,63 (0,46; 0,86)	-0,11 (-0,18, -0,04)	9 (6; 26)	
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ^{^^} (AE)	203/894 (22,7)	82/223 (36,8)	0,51 (0,37; 0,7)	-0,14 (-0,21, -0,07)	8 (5; 14)	
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia ^{^^}	72/894 (8,1)	7/223 (3,1)	2,7 (1,22; 7,06)	0,05 (0,02, 0,08)	21 (14; 72)*	
Okres obserwacji 15 tygodni						
Punkt końcowy	Badanie	TAP ER n/N (%)	OXY n/N (%)	OR (95% CI)	Metaanaliza	
					OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Zgon	Afilalo 2010	0/344 (0,0)	1/342 (0,3)	0,13 (0,03; 6,78)	-	-
Przerwanie udziału w badaniu ogółem	Afilalo 2010	163/344 (42,7)	224/342 (64,6)	-		
	Buynak 2010	152/318 (47,8)	195/328 (59,5)	-		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (AE)	Afilalo 2010	61/344 (17,73)	140/342 (40,94)	-		
	Buynak 2010	51/318 (16,04)	107/328 (32,62)	-		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	Afilalo 2010	15/344 (4,36)	7/342 (2,05)	-		
	Buynak 2010	13/318 (4,09)	7/328 (2,13)	-		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs) ogółem występujących u ≥ 2% pacjentów	Afilalo 2010	66/344 (19,2)	146/342 (42,7)	-		
	Buynak 2010	53/318 (16,7)	104/328 (31,7)	-		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych	Afilalo 2010	25/344 (7,3)	92/342 (26,9)	-		
	Buynak 2010	17/318 (5,3)	60/328 (18,3)	-		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia nudności	Afilalo 2010	14/344 (4,1)	49/342 (14,3)	-		
	Buynak 2010	5/318 (1,6)	37/328 (11,3)	-		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zaparć	Afilalo 2010	6/344 (1,7)	32/342 (9,4)	-		
	Buynak 2010	4/318 (1,3)	14/328 (4,3)	-		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia wymiotów	Afilalo 2010	4/344 (1,2)	29/342 (8,5)	-		
	Buynak 2010	8/318 (2,5)	23/328 (11,3)	-		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zaburzeń układu nerwowego ogółem	Afilalo 2010	23/344 (6,7)	59/342 (17,3)	-		
	Buynak 2010	22/318 (6,9)	46/328 (14,0)	-		
Przerwanie udziału w	Afilalo 2010	3/344 (0,9)	22/342 (6,4)	-		

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Punkt końcowy	TAP ER n/N (%)	OXY n/N (%)	OR (95% CI)	RD [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
badaniu powodu wystąpienia senności	Buynak 2010	9/318 (2,8)	18/328 (5,5)	-	
	Afilalo 2010				
Przerwanie udziału w badaniu powodu wystąpienia zawrotów głowy	Afilalo 2010	18/344 (5,2)	32/342 (9,4)	-	
	Buynak 2010	7/318 (2,2)	21/328 (6,4)	-	
Przerwanie udziału w badaniu powodu wystąpienia bólu głowy	Afilalo 2010	4/344 (1,2)	7/342 (2,0)	-	
	Buynak 2010	1/318 (0,3)	9/328 (2,7)	-	
Przerwanie udziału w badaniu powodu zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej ogółem	Afilalo 2010	3/344 (0,9)	22/342 (6,4)	-	
	Buynak 2010	3/318 (0,9)	20/328 (6,1)	-	
Przerwanie udziału w badaniu powodu wystąpienia świądu	Afilalo 2010	0/344 (0,0)	10/342 (2,9)	-	
	Buynak 2010	1/318 (0,3)	12/328 (3,7)	-	
Przerwanie udziału w badaniu powodu wystąpienia nadmiernego pocenia się					
Przerwanie udziału w badaniu powodu zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania	Afilalo 2010	15/344 (4,4)	21/342 (6,1)	-	
Przerwanie udziału w badaniu powodu wystąpienia zmęczenia	Afilalo 2010	0/344 (1,7)	10/342 (3,2)	-	
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zaburzeń ucha i błędnika					
Przerwanie leczenia ogółem	Afilalo 2010	147/344 (42,7)	221/342 (64,6)	-	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AE)	Afilalo 2010	66/344 (19,2)	147/342 (43,0)	-	
	Buynak 2010	53/318 (16,7)	106/328 (32,3)	-	
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	Buynak 2010	18/318 (5,7)	9/328 (2,7)	-	
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)	Afilalo 2010	261/344 (75,9)	299/342 (87,4)	-	
	Buynak 2010	240/318 (75,5)	278/328 (84,8)	-	
Ciężkie zdarzenie niepożądane	Afilalo 2010	4/344 (1,2)	10/342 (2,9)	-	
	Buynak 2010	7/318 (2,2)	11/328 (3,4)	-	
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe ogółem występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	148/344 (43,0)	230/342 (67,3)	-	
	Buynak 2010	139/318 (43,7)	203/328 (61,9)	-	
Nudności występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	74/344 (21,5)	125/342 (36,5)	-	
	Buynak 2010	64/318 (20,1)	113/328 (34,5)	-	

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Punkt końcowy	TAP ER n/N (%)	OXY n/N (%)	OR (95% CI)		RD [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Zaparcia występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	65/344 (18,9)	126/342 (36,8)	-		
	Buynak 2010	44/318 (13,8)	88/328 (26,8)	-		
Wymioty występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	18/344 (5,2)	61/342 (17,8)	-		
	Buynak 2010	29/318 (9,1)	63/328 (19,2)	-		
Suchość w ustach występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	22/344 (6,4)	15/342 (4,4)	-		
	Buynak 2010	26/318 (8,2)	12/328 (3,7)	-		
Biegunka występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	16/344 (4,7)	17/342 (5,0)	-		
	Buynak 2010	19/318 (6,0)	8/328 (2,4)	-		
Niestrawność występujące u ≥ 5% pacjentów	Buynak 2010	16/318 (5,0)	6/328 (1,8)	2,84 (1,04; 8,98)		
Ból w nadbrzuszu występujące u ≥ 5% pacjentów						
Ból brzucha występujące u ≥ 5% pacjentów						
Zaburzenia układu nerwowego występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	138/344 (40,1)	164/342 (48,0)	-		
	Buynak 2010	126/318 (39,6)	147/328 (44,8)	-		
Senność występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	37/344 (10,8)	67/342 (19,6)	-		
	Buynak 2010	42/318 (13,2)	53/328 (16,2)	-		
Zawroty głowy występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	61/44 (17,7)	65/342 (19,0)	-		
	Buynak 2010	38/318 (11,9)	56/328 (17,)	-		
Ból głowy występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	51/44 (14,8)	50/342 (14,6)	-		
	Buynak 2010	63/318 (19,8)	55/328 (16,8)	-		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	50/344 (14,5)	71/342 (20,8)	-		
	Buynak 2010	45/318 (14,2)	91/328 (27,7)	-		
Świąd występujące u ≥ 5% pacjentów	Afilalo 2010	24/344 (7,0)	43/342 (12,6)	-		
	Buynak 2010	23/318 (7,2)	55/328 (16,8)	-		
Nadmierne pocenie się występujące u ≥ 5% pacjentów	Buynak 2010	12/318 (3,8)	17/328 (5,2)	-		

TEAEs – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po pierwszej dawce ostatniego leku

* obliczone metodą M-H bez korekty pól zerowych ** obliczone metodą Peto# obliczenia na podstawie dostępnych danych ^ obliczenia własne Agencji^^ dodatkowe dane pochodzące z rejestru *ClinicalTrials*(NCT00361504)

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa tapentadol vs okskodon(zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	TAP ER		OXY		MD (95% CI) [pkt]	Metaanaliza MD (95% CI)
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (ból nienowotworowy)							
Ocena ciężkości zaparcí ogółem (PAC-SYM)	Wild 2010 (52 tygodnie)	894	0,3 (0,05)	223	0,5 (0,14)	-0,2 (-0,44; 0,047)	-
Objawy odbytnicze	Wild 2010 (52 tygodnie)	894	0,2 (0,06)	223	0,5 (0,14)	-0,3 (-0,57; -0,03)	-
Objawy związane ze stolcem	Wild 2010 (52 tygodnie)	894	0,4 (0,07)	223	0,7 (0,17)	-0,3 (-0,62; 0,02)	-
Ocena ciężkich zaparcí ogółem* (PAC-SYM)	Buynak 2010	318	0,1 (0,89 [^])	328	0,3 (1,27 [^])	-0,2 (-0,37; -0,03)	
Objawy brzuszne* (PAC-SYM)	Buynak 2010	318	0,0 (1,07 [^])	328	0,1 (1,45 [^])	-0,1 (-0,3; 0,1)	
Objawy odbytnicze* (PAC-SYM)	Buynak 2010	318	0,1 (0,89 [^])	328	0,2 (1,27 [^])	-0,1 (-0,27; 0,07)	
Objawy związane ze stolcem* (PAC-SYM)	Buynak 2010	318	0,2 (1,25 [^])	328	0,5 (1,63 [^])	-0,3 (-0,52; -0,08)	

* W badaniu Afilalo 2010 przedstawiono jedynie wartości istotności statystycznej, odstąpiono od przedstawienia wyników w tabeli (ogółem: $p < 0,001$; objawy brzuszne: $p < 0,001$; odbytnicze: $p = 0,018$; związane ze stolcem: $p < 0,001$.)

[^] obliczono na podstawie dostępnych danych^{^^} Dodatkowe dane pochodzą z rejestru *ClinicalTrials* CQVA149A1301

Terapia trwająca 52 tygodnie(badanie Wild 2010)

Wykazano **istotną statystycznie różnicę** na korzyść TAP ER w odsetku pacjentów, u których:

- wystąpiły zdarzenia niepożądane (TEAEs występujące u $\geq 5\%$):
 - zaburzenia żołądkowo – jelitowe ogółem, OR= 0,61 (0,44; 0,83), NNT= 9 (9;61),
 - zaparcia, OR= 0,47 (0,34; 0,64), NNT=7 (5;11),
 - nudności, OR= 0,45 (0,32; 0,63), NNT=7 (5;12),
 - wymioty, OR= 0,49 (0,3; 0,8), NNT=16 (9;48),
 - świąd (zaburzenia skóry i tkanki podskórnej), OR= 0,49 (0,9; 0,87), NNT=21 (11;84),
- przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs):
 - ogółem, OR =0,49 (0,35; 0,68), NNT=(5,13)
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych, OR=0,34 (0,23; 0,52), NNT=8 (6;14)
 - oraz z powodu nudności, zaparcć, zawrotów głowy, wymiotów, zmęczenia, świądu.
- Przerwania leczenia ogółem OR=0,63 (0,46; 0,86), NNT=9 (6;26) oraz przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) OR=0,51 (0,37; 0,7), NNT=8 (5;14)

Analiza bezpieczeństwa wykazała **istotne statystycznie różnice na niekorzyść** TAP ER w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (występujące u $\geq 5\%$): suchość w ustach OR=2,12 (1,07, 4,67); NNH=22 (14; 151); bóle głowy OR=1,86 (1,08; 3,38), NNH=18 (11; 100), zaburzenia psychiczne OR=1,76

(1,15; 2,77); NNH=13 (8,43) oraz w częstości występowania przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia OR=2,7 (1,22; 7,06), NNH=21 (14; 72).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TAP vs OXY w częstości występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, biegunki, zaburzeń układu nerwowego ogółem (oraz zawroty głowy, senność), zakażeń i zarażeń pasożytami ogółem (oraz zapalenie zatok, nosogardzieli), bezsenność, zaburzeń związanych ze stanami w miejscu podania (oraz zmęczenie) a także zdarzeń niepożądanych związanych zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie kwestionariuszy:

- w zakresie wystąpienia objawów (brak/łagodne/umiarkowane) odstawienia opioidów według kwestionariusza COWS pomiędzy porównywanymi interwencjami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w obu analizowanych populacjach pacjentów. Wyniki uzyskane na podstawie samodzielnie wypełnionych przez pacjentów kwestionariuszy SOWS są zbieżne z wynikami uzyskanymi na podstawie kwestionariusza COWS.
- w zakresie oceny stopnia ciężkości zapań według kwestionariusza PAC-SYM (jako średnia zmiana względem wartości wyjściowych po 52-tyg. leczenia w zakresie poszczególnych domen, jak również prezentując całkowitą ocenę stopnia ciężkości zapań), leczenie TAP związane było z większą poprawą istotną statystycznie w zakresie oceny ciężkości zapań wg PAC-SYM ogółem, jak również w poszczególnych jego domenach (tj. objawów odbytничnych i objawów związanych ze stolcem), niż w przypadku stosowania OXY CR. **Znamienną statystycznie w zakresie omawianego punktu końcowego na korzyść technologii wnioskowanej uzyskano jedynie w przypadku oceny objawów odbytничnych.**
- w zakresie uzyskania przez pacjentów nabytej tolerancji. Uzyskana po 4 tygodniu stabilność średniej dobowej dawki TAP ER oraz utrzymujący się efekt analgetyczny wyraźnie pokazuje, że w analizowanym okresie obserwacji (52 tyg.) u pacjentów z przewlekłym bólem nie wytworzyła się nabyta tolerancja. Ponadto w analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano klinicznie istotnych zdarzeń związanych z zastosowaniem ocenianych leków w zakresie: parametrów laboratoryjnych, życiowych, jak również w zakresie jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG.

Terapia 15 tygodni

W analizowanej populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym odnotowano tylko 1 przypadek zgonu w grupie oksykodonu, który w opinii badacza nie został uznany za zgon związany z zastosowaniem leczenia OXY CR (Afilalo 2010).

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań **wykazano istotną statystycznie przewagę** TAP ER nad oksykodonem odnośnie następujących punktów końcowych (metaanaliza 3 badań):

[Redacted content]

Natomiast istotną statystycznie różnicę na niekorzyść TAP ER w wynikach pojedynczych badań (badanie Buynak 2010) wykazano dla punktu końcowego: niestrawność: OR=2,84 (1,04; 8,98);

W AKL wnioskodawca przedstawił także wyniki:

- metaanalizy (dla 3 badań) dla zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania ogółem i zmęczenie, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie,
- pojedynczych badań: Afilalo 2010: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (ogółem, bóle stawów, bóle pleców); Buynak 2010: zaburzenia psychiczne (ogółem, bezsenność), KF550/12: zaburzenia ucha i błędnika (ogółem, zawroty głowy); jednak otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie,

➤ Buynak 2010: dla domeny brak objawów oraz łagodne lub umiarkowane objawy, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami,

3.3.4. Analiza skuteczności praktycznej

Badanie Strick 2014

Wyniki dla skuteczności praktycznej produktu Palexia retard zostały przedstawione w długoterminowym badaniu Strick 2014 (do 12 miesięcy) (badanie wieloośrodkowe 230 specjalistów leczenia bólu w ośrodkach w Niemczech, prospektywne obserwacyjne bez grupy kontrolnej).

Do analizy skuteczności obejmującej okres pierwszych 3-miesięcy włączono 1457 pacjentów z ciężkim bólem przewlekłym (kohorta I). Dane dla 12-miesięcznego okresu obserwacji dostępne były dla 588 pacjentów (kohorta II). U zdecydowanej większości pacjentów zdiagnozowano ból dolnego odcinka kręgosłupa (82-82,5% - populacja skuteczności), z których u około połowy pacjentów raportowano korzeniowy ból promieniujący. Opioidy słabo działające przed rozpoczęciem leczenia tapentadolem stosowała ponad połowa pacjentów 34,8%, natomiast opioidy silnie działające 41,7%.

Średnia dawka TAP ER o przedłużonym uwalnianiu w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła 131,7 mg/dobę – kohorta I i 130, 8 mg/dobę – kohorta II w momencie zakończenia fazy miareczkowania 204,4 mg/dobę – kohorta I i 218,2 mg/dobę kohorta II. Średni okres leczenia w kohorcie I wyniósł $81,3 \pm 37,1$ dni. 71,1% pts kontynuowało leczenie. Średni okres leczenia w kohorcie II wyniósł $348,2 \pm 69,4$ dni. 80% pts kontynuowało leczenie po 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Badanie Schwittay 2013

Wyniki dla skuteczności praktycznej produktu Palexia retard zostały przedstawione w publikacji Schwittay 2013 (badanie wieloośrodkowe (1432, Niemcy), prospektywne obserwacyjne bez grupy kontrolnej).

Do badania zakwalifikowano 3134 pacjentów, w tym 1331 osób wcześniej leczonych silnymi opioidami (opioidy słabo działające przed rozpoczęciem leczenia tapentadolem stosowała ponad połowa pacjentów 55,9%). Nie zastosowano kryteriów włączenia i wykluczenia z badania, o zakwalifikowaniu pacjenta do badania decydował lekarz. Ból pleców głównie o charakterze promieniującym stanowił najczęstszą przyczynę, dla której konieczne było stosowanie analgetyków (ok. 80%). Ponad 60% pacjentów doświadczało bólu o innej etiologii, głównie związanej z chorobą zwyrodnieniową umiejscowioną w obrębie stawu kolanowego (25%) oraz biodrowego (20%). Spośród 3 134 pacjentów włączonych do badania, u 269 chorych wystąpił ból nowotworowy, z czego analiza danych dotyczących skuteczności praktycznej dostępna była dla 143 pacjentów. Mediana czasu leczenia wyniosła 92 dni.

Średnia dawka TAP ER o przedłużonym uwalnianiu w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła 131,6 mg/dobę, w momencie zakończenia fazy miareczkowania – 186,9 mg/dobę.

Ocenianymi punktami końcowymi w badaniach Strick 2014 i Schwittay 2013 były: ocena natężenia bólu w skali numerycznej NRS, odpowiedź na leczenie, jakość życia, jakość snu, redukcja/wzrost podaży innych analgetyków, uzyskanie indywidualnego celu terapeutycznego, bezpieczeństwo. zmiany natężenia bólu mierzone w skali numerycznej NRS, odpowiedź na leczenie definiowaną jako redukcję natężenia bólu o 50%, jakość życia (jakość snu, codzienną aktywność społeczną oraz samowystarczalność jak również jakość życia seksualnego), redukcję podaży innych leków przeciwbólowych oraz osiągnięcie przez pacjenta indywidualnie założonego celu leczenia (w badaniu Schwittay 2013 tj. redukcji liczby punktów w NRS a priori o średnio 2,8 pkt. – populacja ogółem; w badaniu Strick 2014 tj. redukcja liczby punktów w NRS a priori do $3,0 \pm 1,3$ (kohorta I) oraz do średniej liczby punktów $2,93 \pm 1,2$ (kohorta II), oraz dodatkowy indywidualny cel leczenia w ramach jakości życia, funkcjonowanie fizycznego, psychicznego stanu zdrowia oraz innych ocenionych przez pacjenta na końcu terapii.

Tabela 25. Nasilenie bólu w skali NRS [pkt]

Badanie	Populacja	TAP ER			
		N	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Średnia zmiana
Strick 2014	Kohorta I 3 – miesiące obserwacji	1351	6,8	4,4 (2,2)*	2,4
	Kohorta II 12 – miesiące obserwacji	565	6,7	3,5 (2,1)*	3,2
Schwitay 2013	Ogółem	3008	7,0 (1,5)	3,1 (1,9)*	3,9
	Pacjenci wcześniej leczeni silnymi opioidami	1283	7,0 (1,6)	3,35 (1,9)*	3,7
	Subpopulacja pacjentów z bólem nowotworowym	143	7,1 (1,4)	3,3 (1,9)	3,8

*p≤ 0,001 względem wartości wyjściowych

Wyniki dla pojedynczych badań dla nasilenia bólu w skali NRS wykazały istotną redukcję natężenia bólu we wszystkich analizowanych grupach. Leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazała znaczącą redukcję bólu.

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie (jako ≥50% poprawa w zakresie natężenia bólu)

Badanie	Populacja	TAP ER	
		N	%
Strick 2014	Kohorta I 3 – miesiące obserwacji	1351	38,1%
	Kohorta II 12 – miesiące obserwacji	565	56,5%
Schwitay 2013	Ogółem	3134	71,2%
	Pacjenci wcześniej leczeni silnymi opioidami	1283	67,2%
	Subpopulacja pacjentów z bólem nowotworowym	143	67,4%

W badaniach oceniających skuteczność praktyczną stosowania TAP ER, oceniano także odpowiedź na leczenie momencie zakończenia obserwacji zdefiniowaną jako co najmniej 50% poprawę w zakresie natężenia bólu. U 71,2% uczestników badania ogółem uzyskano odpowiedź na leczenie (Schwitay 2013), natomiast w badaniu Strick 2014 u 56,5%, u których okres obserwacji wyniósł ok. 12 miesięcy.

Tabela 27. Redukcja podaży innych leków przeciwbólowych [%]

Badanie	Parametr		Okres obserwacji	TAP ER	
				Odsetek pacjentów na początku badania [%]	Odsetek pacjentów na końcu obserwacji [%]
Strick 2014	Podaż innych leków przeciwbólowych	Leczenie przeciwbólowe ogółem	Kohorta I 3 – miesiące	47,8	35,7
		Słabe opioidy		3,6	2,8
		Silne opioidy		6,5	7,4
		Inne leki nieopiodowe	Kohorta II od 3 do 12miesiąca	43	31,6
		ogółem		35,7	31,1
		Silne opioidy		7,4	3,2
Schwitay 2013	Podaż innych leków przeciwbólowych	Leczenie przeciwbólowe ogółem	3 miesiące	67,3	48,4
		Słabe opioidy		12,3	6,4
		Silne opioidy		4,7	3,6
		Inne leki nieopiodowe		61,8	44,7

Kolejnym ocenianym parametrem była podaż innych leków przeciwbólowych po 3 i 12 miesiącach terapii TAP ERentadolem, względem odsetka pacjentów przed rozpoczęciem terapii. Leczenie TAP ER związane było ze spadkiem konieczności stosowania innych leków przeciwbólowych (jedyne wzrost zaobserwowano u pacjentów przyjmujących silne opioidy w badaniu Strick 2014).

Tabela 28. Jakość życia [pkt]

Parametr	Okres obserwacji	Strick 2014		Schwitay 2013	
		N	średnia zmiana (SD) [pkt]	N	średnia zmiana (SD) [pkt]
Jakość snu	3 miesiące	1351	2,1	2904	3,2
	12 miesięcy	531	3,1	Nd	Nd
Jakość życia	3 miesiące	1351	2,2	2912	3,5
	12 miesięcy	538	3,4	Nd	Nd
Codzienna aktywność	3 miesiące	1351	2,2	2733	3,5

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

społeczna	12 miesięcy	528	3,5	Nd	Nd
Samowystarczalność	3 miesiące	1351	1,7	2726	2,8
	12 miesięcy	523	2,6	Nd	Nd
Jakość życia seksualnego	3 miesiące	1351	1,2	2537	2,0
	12 miesięcy	442	2,6	Nd	Nd

Nd – nie dotyczy. Okres obserwacji dla badania Schwittay 2013 wyniósł 3 miesiące.

W badaniach oceniano także jakość życia. Wyniki dla tego parametru wśród pacjentów poddanych terapii tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu uległa istotnej poprawie, zwłaszcza w zakresie komponenty opisującej codzienną aktywność społeczną oraz samowystarczalność jak również jakość życia seksualnego w obu analizowanych badaniach. Największą poprawę obserwowano w zakresie komponenty: codzienna aktywność społeczna, gdzie redukcja liczby punktów wynosiła 3,5 pkt (Schwittay 2013) oraz 2,2 pkt i 3,5 pkt odpowiednio dla kohorty I – 3 m-ce obserwacji i kohorty II – 12 m-cy obserwacji (Strick 2014).

Tabela 29. Uzyskanie indywidualnego celu leczenia

Badanie	Populacja	Cel indywidualny Wartość w skali NRS [pkt]	TAP ER	
			N	%*
Strick 2014	Kohorta I 3 – miesiące obserwacji	3,0± 1,3	1351	38,3
	Kohorta II 12 – miesiące obserwacji	2,93 ± 1,2	565	54,3
Schwittay 2013	Ogółem	2,8	3134	65,8
	Pacjenci wcześniej leczeni silnymi opioidami	2,95	1283	63,5

* Odsetek pacjentów u których osiągnięto redukcję w natężeniu bólu.

Przeprowadzona analiza dwóch badań wykazała, że większość pacjentów pozwoliło osiągnąć pożądaną redukcję natężenia bólu do średniego poziomu założonego na początku badania a priori przez pacjentów poprzez przeprowadzone leczenie TAP ER.

Ponadto w badaniu Strick 2014 oceniano dodatkowy indywidualny cel terapeutyczny z obszarów m.in. jakość życia, funkcjonowania fizycznego, psychicznego samopoczucia. Leczenie pozwoliło większości pacjentów ma uzyskanie dodatkowych indywidualnych celów terapeutycznych, przede wszystkim w zakresie jakości życia oraz funkcjonowania fizycznego zarówno kohorty I jak i II. Szczegółowe wyniki zawarte są w analizie klinicznej wnioskodawcy.

3.3.5. Analiza bezpieczeństwa praktycznego

Tabela 30. Działania niepożądane związane z leczeniem tapentadolem (rodzaj ADR wg MedDRA)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Liczba zdarzeń (n), populacja u której wystąpiło zdarzenie (%)
Niepożądane działania leku ogółem	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	737 (21,5)
		Kohorta II 12m. N=588	94 (9,0)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	446 (6,7)
Niepożądane działanie leku związane z leczeniem	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	582 (79,0)
		Kohorta II 12m. N=588	457 (77,7)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	378 (84,8)
Niepożądane działanie leku: związek nieznan	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	155 (79,0)
		Kohorta II 12m. N=588	131 (22,3)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	68 (15,2)
Inne niż ciężkie działania niepożądane	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	707 (95,9)
		Kohorta II 12m. N=588	576 (97,9)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	406 (91,0)
Ciężkie działania niepożądane	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	bd
		Kohorta II 12m. N=588	bd

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

	Schwittay 2013	Ogółem N=322	40 (9,0)
ADR zagrażające życiu	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	bd
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	0
ADR prowadzące do zgonu	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	bd
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	0

W badaniach Strick 2014 oraz Schwittay 2013 przedstawiony został profil bezpieczeństwa stosowania TAP ER. Analizowano częstość występowania niepożądanego działania leku (ADR). Wśród 1537 analizowanych w badaniu Strick 2014 pacjentów, u 331 pts (21,5%) wystąpiło 737 ADRs podczas 3 miesięcznego okresu leczenia tapentadolem. W 95,9% przypadkach, działania niepożądane nie były ciężkie, a u 79% populacji zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem. W przypadku Kohorty II u 53 osób (9%) wystąpiły 94 zdarzenia niepożądane z czego w grupie 77,7% pacjentów zdarzenia miały związek z leczeniem. W opracowaniu Schwittay 2013 u 22 pacjentów (6,7 %) udokumentowano 446 zdarzeń niepożądanych, z których 406 (91,0%) nie było ciężkich a 378 zdarzeń była określona jako występujące podczas leczenia TAP ER ER.

Tabela 31. Działania niepożądane związane z leczeniem tapentadolem (rodzaj ADR, występujące u ≥ 10 pacjentów)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Liczba pacjentów, n(%)
Nudności	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	96 (6,3)
		Kohorta II 12m. N=588	9 (1,5)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	81 (2,5)
Zawroty głowy	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	58 (3,8)
		Kohorta II 12m. N=588	6 (1,1)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	51 (1,6)
Wymioty	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	31 (2,0)
		Kohorta II 12m. N=588	(bd)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	22 (0,7)
Biegunka	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	15 (1,0)
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	15 (0,5)
Zaparcia	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	20 (1,3)
		Kohorta II 12m. N=588	7 (1,2)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	13 (0,4)
Zaburzenia snu	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	11 (0,7)
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	13 (0,4)
Niepokój	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	19 (1,2)
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	13 (0,4)

Tabela 32. Niepożądane działanie leku (rodzaj ADRs wg MedDRA)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Liczba zdarzeń, n (%)
Senność	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	20 (1,3)
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Liczba zdarzeń, n (%)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	12 (0,4)
Ból głowy	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	21 (1,4)
		Kohorta II 12m. N=588	5 (0,9)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	11 (0,3)
Zmęczenie	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	44 (2,9)
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	11 (0,3)
Zaburzenia widzenia	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	bd
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	10 (0,3)
Nadmierne pocenie się	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	32 (2,1)
		Kohorta II 12m. N=588	5 (0,9)
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	Bd
Ból nadbrzusza	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	17 (1,1)
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	bd
Świąd	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	16 (1,0)
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	bd
Drżenie	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	13 (0,9)
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	bd
Suchość w ustach	Strick 2014	Kohorta I 3m. N=1537	12 (0,8)
		Kohorta II 12m. N=588	bd
	Schwittay 2013	Ogółem N=322	bd

Do najczęściej raportowanych ADRs należały: nudności, zawroty głowy oraz wymioty. Częstość występowania pozostałych ADRs w badaniu tj. biegunki, zaparc, zaburzeń snu, niepokoju nie przekraczała 0,5% w badaniu Schwittay 2013 oraz 2,9% w badaniu Strick 2014.

3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa wnioskodawca uzupełnił o badania: obserwacyjne (bez grupy kontrolnej), długoterminowe badanie typu *extension* (bez grupy kontrolnej), jak i randomizowane badania kliniczne porównujące TAP ER z placebo, które nie zostały włączone do analizy głównej.

Szczegółowe dane dotyczące dodatkowej analizy bezpieczeństwa znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 13. *Poszerzona analiza bezpieczeństwa*.

CHPL Palexia retard

W ChPL Palexia retard wymieniono 2 działania niepożądane określone jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$):

- zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy, senność, bóle głowy),
- zaburzenia żołądka i jelit (nudności, zaparcia).

Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą zaburzenia:

- metabolizmu i odżywiania (zmniejszenie apetytu),

- psychiczne (lęk, nastrój depresyjny, zaburzenia snu, nerwowość, niepokój ruchowy),
- układu nerwowego (zaburzenia uwagi, drżenie, mimowolne skurcze mięśni),
- naczyniowe (nagłe zaczerwienienie twarzy),
- układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia (duszność),
- żołądkowo – jelitowe (wymioty, biegunka, dyspesja),
- skóry i tkanki podskórnej (świąd, nadmierne pocenie się, wysypka),
- ogólne i stany w miejscu podania (astenia, zmęczenie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość błon śluzowych obrzęki).

Wśród rzadziej występujących działań niepożądanych ChPL wymieniane są inne działania niepożądane wymienionych zaburzeń oraz zaburzenia: ze strony układu immunologicznego (anafilakcja i wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia oka, serca, nerek i dróg moczowych oraz układu rozrodczego i piersi.

Działania niepożądane związane z nagłym odstawieniem leku Palexia retard u pacjentów leczonych do 1 roku, zostały sklasyfikowane jako łagodne.

Źródło: ChPL Palexia retard

Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

Na stronach EMA URPL oraz FDA nie znaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Palexia retard (tabletki; tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję dla dwóch wskazań: nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach odnaleziono łącznie 7 badań randomizowanych.

W wyniku przeprowadzonego kontrolnego wyszukiwania Agencji nie zidentyfikowano dodatkowych badań, poza włączonymi do analizy wnioskodawcy, w tym badań w których technologia wnioskowana porównywana byłaby z oksykodonem i naloksonem (produkt leczniczy Targin).

Skuteczność tapentadolu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oceniano na podstawie dwóch badań: Imanaka 2013 – porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu, Kress 2014 - porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z morfiną o przedłużonym uwalnianiu. Skuteczność tapentadolu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym oceniano na podstawie 5 badań: Afilalo 2010, Buynak 2010, [Redacted], Etropolski 2011 – badanie porównujące leczenie preparatami o przedłużonym uwalnianiu: tapentadol z oksykodonem (TAP ER vs OXY CR), w okresie 15 tygodni (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub ból dolnego odcinka kręgosłupa), Wild 2010 – badanie porównujące Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu

z oksykodonem o kontrolowanym uwalnianiu (TAP ER vs OXY CR), w okresie 52 tygodni (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów lub ból dolnego odcinka kręgosłupa).

Agencja nie włączyła do analizy weryfikacyjnej badania Etropolski 2011, ponieważ w opinii Agencji włączenie powyższego badania jest niezasadne, ze względu na niespełnienie kryterium dot. interwencji tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu).

Ból nowotworowy

W badaniu Kress 2014 wykazano istotną statystycznie różnicę na **niekorzyść** tapentadolu vs MOR CR w częstości zastosowania leczenia doraźnego w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu.

Analiza kliniczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic między TAP ER a MOR CR, dotyczących odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie oceny natężenia bólu.

W badaniu Imanaka 2013 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania TAP ER vs OXY CR dla żadnego ocenianego punktu końcowego, tj. odpowiedzi na leczenie, oceny korzyści z leczenia; zastosowania terapii ratunkowej, oceny natężenia bólu, średnich dawek oraz liczby dni stosowanych terapii zastępczych.

Ból nienowotworowy

W badaniu Wild 2010 (o najdłuższym okresie obserwacji 52 tygodnie) nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania TAP ER vs OXY dla żadnego ocenianego punktu końcowego, tj. zastosowania leków dodatkowych, oceny natężenia bólu, subiektywnej oceny korzyści z leczenia w ocenie pacjenta oraz badaczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Ból nowotworowy

W badaniu Kress 2014 wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść TAP ER vs MOR CR w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem.

Analiza *post hoc* w grupie osób z zaburzeniami żołądkowo – jelitowymi, wykazała istotność statystyczną przewagę na korzyść ramienia TAP ER vs MOR CR w częstości występowania: nudności, wymiotów, suchości w ustach.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść TAP ER względem MOR CR dla punktu końcowego tj. przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia.

W badaniu Imanaka 2013 wykazano istotną statystycznie przewagę TAP ER vs OXY CR w częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. Nie wykazano istotności statystycznej w częstości występowania: progresji choroby, zgonów ogółem, zgonów z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych związanych z: zaburzeniami ogółem oraz stanem w miejscu podania, zdarzeniami żołądkowo – jelitowymi, układu nerwowego, metabolizmu i odżywiania, psychicznymi oraz krwi i układu limfatycznego, przerwania leczenia ogółem; z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (AE), z powodu występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) ogółem jak i z powodu poszczególnych TEAEs oraz z powodu progresji choroby.

Ból nienowotworowy

W badaniu Wild 2010 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TAP ER vs OXY CR dla punktów końcowych: zdarzenia niepożądane (TEAEs występujące u $\geq 5\%$), tj: zaburzenia żołądkowo – jelitowe ogółem, zaparcia, nudności, wymioty, świąd, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, a także dla punktów końcowych dotyczących przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs).

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść TAP ER vs OXY CR w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w zakresie: suchość w ustach, bóle głowy, zaburzenia psychiczne oraz w częstości występowania przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia.

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo w populacji chorych z bólem nowotworowym oraz nienowotworowym

Dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności preparatu tapentadolu na podstawie dwóch badań: Strick 2014 i Schwittay 2013 wykazały, iż większość pacjentów po zastosowaniu TAP ER osiągnęła pożądaną redukcję natężenia bólu.

Profil bezpieczeństwa oceniany w badaniach dotyczących skuteczności praktycznej stosowania TAP ER wykazał, iż do najczęściej raportowanych ADRs należały: nudności, zawroty głowy oraz wymioty. Częstość występowania pozostałych ADRs w badaniu tj. biegunki, zaparć, zaburzeń snu, niepokoju nie przekraczała 0,5% w badaniu Schwittay 2013 oraz 2,9% w badaniu Strick 2014.

4. Ocena analizy ekonomicznej

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

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dotyczące stosowania TAP ER w leczeniu silnego bólu nienowotworowego: Obradovic 2012, Ikenberg 2012, Coluzzi 2014 oraz Neil 2012. Szczegółowy opis odnalezionych publikacji przedstawiono w tabeli poniżej. 3 z opisanych publikacji były finansowane przez podmiot odpowiedzialny – firmę Grünenthal GmbH, Aachen, GERany. Jedna z publikacji była finansowana przez firmę Janssen Global Services posiadającą licencję na substancję tapentadol w USA.

Nie odnaleziono opracowań dotyczących leczenia silnego bólu nowotworowego.

Tabela 33. Opublikowane analizy ekonomiczne (z wykorzystaniem informacji zawartych w tabeli 79. AE wnioskodawcy)

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Obradovic 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grünenthal GmbH, Aachen, GERany</p>	<p>Hiszpania, perspektywa płatnika publicznego (<i>National Spanish Health System</i>)</p>	<p>Porównanie TAP ER z opioidami stosowanymi jako I linia leczenia bólu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w bólu nienowotworowym (LBP i/lub OA):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (całkowita dzienna dawka: 240 mg podczas miareczkowania, 350 mg w fazie podtrzymującej); 2. oksykodon CR (całkowita dzienna dawka: 40 mg podczas miareczkowania; 65 mg w fazie podtrzymującej); 3. morfina (całkowita dzienna dawka: 80 mg podczas miareczkowania; 130 mg w fazie podtrzymującej); 4. fentanyl w postaci systemu transdERalnego (całkowita dzienna dawka: 0,8 mg podczas miareczkowania; 1,3 mg w fazie podtrzymującej). <p><i>versus</i></p> <p>W przypadku wystąpienia przerwania leczenia z powodu ciężkiego działania niepożądanego bądź z powodu braku skuteczności leczenia I linii stosowane jest leczenie II linii z udziałem alternatywnych opioidów. Podobnie w przypadku przerwania leczenia z powodu ciężkiego działania niepożądanego bądź z powodu braku skuteczności leczenia II linii stosowane jest leczenie III linii z udziałem alternatywnych opioidów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - analiza użyteczności kosztów (CUA), - model Markova, - horyzont: 1 rok, długość cyklu 4 tygodnie - probabilistyczna analiza wrażliwości, detERinistyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości, dodatkowe scenariusze w zakresie alternatywnej metody ekstrapolacji prawdopodobieństw, - dane dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie 3 badań RCT, pod uwagę brane były ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych, tj. nudności, wymioty i/lub zaparcia mogące warunkować zmianę leczenia. 	<p>TAP ER vs oksykodon CR: TAP ER jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne, a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonom.</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni koszt/pacjent: TAP ER: €1884,46; oksykodon CR: €1928,65 • efekt (QALY): TAP ER: 0,6298; oksykodon CR: 0,6095 <p>TAP ER vs morfina: TAP ER jest strategią droższą lecz przynoszącą lepsze efekty zdrowotne w porównaniu do leczenia morfina. ICER=€2656/QALYG</p> <p>TAP ER vs fentanyl (system transdERalny): TAP ER jest strategią droższą lecz przynoszącą lepsze efekty zdrowotne w porównaniu do leczenia z udziałem fentanylu (system transdERalny). ICER=€2069/QALYG</p> <p>Biorąc pod uwagę krzywą akceptowalności kosztowej efektywności, TAP ER stosowany w I linii jest strategią kosztowo-efektywną w porównaniu do leczenia z udziałem morfiny, oksykodonu i fentanylu w I linii w ponad 90% symulacji uwzględniających powszechnieakceptowalne progi opłacalności kosztowej (€20 000-€30 000/QALYG).</p> <p>Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż wyniki modelowania są wrażliwe na zmiany kosztów regularnego leczenia oraz kosztów leczenia działań niepożądanych.</p>
<p>Ikenberg 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grünenthal GmbH, Aachen, GERany</p>	<p>U.K., perspektywa płatnika publicznego (<i>National Health Service</i>)</p>	<p>Leczenie w ramach II linii (w przypadku braku tolerancji lub braku skuteczności uprzednio stosowanej morfiny o przedłużonym uwalnianiu) u pacjentów z przewlekłym silnym bólem nienowotworowym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TAP ERentadol o przedłużonym uwalnianiu (całkowita dzienna dawka populacja całkowita/subpopulacja: 240 mg/252 mg podczas miareczkowania, 350 mg /392 mg w fazie podtrzymującej) 2. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (całkowita dzienna dawka populacja całkowita/subpopulacja: 40 mg/47 mg podczas miareczkowania; 65 mg/75 mg w fazie podtrzymującej). <p><i>versus</i></p> <p>W przypadku wystąpienia przerwania leczenia z powodu ciężkiego działania niepożądanego bądź z powodu braku skuteczności leczenia II linii stosowane jest leczenie III linii z udziałem alternatywnych opioidów (dla ramienia TAP ER: oksykodon, fentanyl w systemie transdERalnym,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - analiza użyteczności kosztów (CUA), - model Markova, - horyzont: 1 rok, długość cyklu 4 tygodnie - probabilistyczna analiza wrażliwości, detERinistyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości, dodatkowe scenariusze w zakresie alternatywnej metody ekstrapolacji prawdopodobieństw, - dane dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie 3 badań RCT, pod uwagę brane były ryzyka wystąpienia zdarzeń 	<p>TAP ERentadol ER jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonom CR. Dotyczy to zarówno wyników odnoszących się do całkowitej populacji włączonych do badań RCT dla TAP ER jak i wyników dla subpopulacji z bólem o dużym nasileniu po niepowodzeniu terapii morfina włączonych do ww. badań.</p> <p>Wyniki dla danych z całkowitej populacji:</p> <p><u>średni koszt/pacjent:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TAP ERentadol ER: £3542,83; - oksykodon CR: £3656,23; <p><u>efekt (QALY):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TAP ERentadol ER: 0,6371; - oksykodon CR: 0,6237; <p>Wyniki dla danych z subpopulacji:</p> <p><u>średni koszt/pacjent:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TAP ERentadol ER: £3702,68;

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
		<p>buprenorfina w systemie transdermalnym lub połączenie oksykodonu i naloksonu). Podobnie w przypadku przerwania leczenia z powodu ciężkiego działania niepożądanego bądź z powodu braku skuteczności leczenia III linii stosowane jest leczenie IV linii (stan pochlaniający, któremu przypisano uśredniony koszt terapii opioidami).</p> <p>Wyniki przedstawiono dla danych klinicznych dla całkowitej populacji chorych włączonych do badań RCT dla TAP ER oraz danych dla subpopulacji z bólem o dużym nasileniu po niepowodzeniu terapii morfiną włączonych do ww. badań.</p>	<p>niepożądanych żołądkowo-jelitowych, tj. nudności, wymioty i/lub zaparcia mogące warunkować zmianę leczenia</p>	<p>- oksykodon CR: £3754,10; <u>efekt (QALY):</u> - TAP ER: 0,5658; - oksykodon CR: 0,5587.</p> <p>Biorąc pod uwagę krzywą akceptowalności kosztowej efektywności, TA ER stosowany w II linii jest strategią dominującą nad leczeniem z udziałem oksykodonu CR w II linii w ponad 90% i ponad 80% symulacji uwzględniających próg opłacalności kosztowej (£20 000/QALYG), odpowiednio, dla populacji całkowitej oraz subpopulacji.</p> <p>Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy dodatkowych scenariuszy potwierdziły wnioski z analizy podstawowej o dominacji TAP ER w II linii leczenia nad oksykodonem CR w II linii leczenia zarówno dla danych z populacji całkowitej jak i danych z subpopulacji.</p>
<p>Coluzzi 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grünenthal GmbH</p>	<p>Włochy, perspektywa płatnika publicznego (<i>Italian National Health System</i>)</p>	<p>Leczenie z udziałem opioidów u pacjentów z przewlekłym bólem mięśniowo-kostnym (nienowotworowym). Celem analizy było pośrednie porównanie TAP ER o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem/naloksonem o przedłużonym uwalnianiu poprzez oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - analiza użyteczności kosztów (CUA), - model Markova, - horyzont 1 rok, - probabilistyczna analiza wrażliwości, deterministyczna analiza wrażliwości; - porównanie pośrednie przez oksykodon CR, - dane kliniczne pochodzące z badań klinicznych, - dyskontowanie 3% dla kosztów i konsekwencji 	<p>TAP ER vs oksykodon CR: TAP ER jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne, a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonem.</p> <p>Biorąc pod uwagę krzywą akceptowalności kosztowej efektywności, TAP ER jest strategią dominującą w porównaniu do leczenia z udziałem oksykodonu CR w 65% symulacji uwzględniającej hipotetyczny próg opłacalności kosztowej (€30 000/QALY).</p> <p>Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż wyniki modelowania są stabilne w przypadku zmian parametrów skuteczności i bezpieczeństwa.</p>
<p>Neil 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen Global Services, LLC</p>	<p>USA, perspektywa płatnika publicznego</p>	<p>Leczenie z udziałem opioidów pacjentów z bólem nienowotworowym: 1. TAP o przedłużonym uwalnianiu versus 2. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - analiza użyteczności kosztów (CUA), - symulacja Monte-Carlo, - horyzont 1 rok, - jednokierunkowa analiza wrażliwości, - dane kliniczne pochodzące z badań klinicznych 	<p><u>średni koszt na 1 pacjenta:</u> TAP ER: \$5935 oksykodon CR: \$5806</p> <p><u>średni efekt (QALD – ang. Quality Adjusted Life Days, Dni życia skorygowane o jakość):</u> TAP ER: 295 QALD oksykodon CR: 284 QALD</p> <p>TAP ER jest strategią przynoszącą lepsze efekty zdrowotne, ale także niewiele droższą. Analiza wrażliwości wskazuje, iż TAP ER jest strategią dominującą nad oksykodonem CR przy uwzględnieniu praktycznie stosowanych schematów dawkowania.</p>

4.2. Ocena analizy ekonomicznej – ból nowotworowy

4.2.1. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności stosowania TAP ER o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w porównaniu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu.

Technika analityczna

Analiza koszty-konsekwencje

Analiza koszty-użyteczność (CUA, miara efektu zdrowotnego – QALY)

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Porównywane interwencje

TAP o przedłużonym uwalnianiu (TAP ER) vs oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY CR)

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ+pacjent)

Horyzont czasowy

4-tygodniowy horyzont czasowy

Dyskontowanie

Nie uwzględniono dyskontowania ze względu na nieprzekraczający roku horyzont czasowy analizy.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty leczenia z udziałem TAP ER,
- koszty leczenia z udziałem oksykodonu,
- koszty kolejnej linii leczenia z udziałem refundowanych opioidów: buprenorfina w postaci systemu transdERalnego i tabletek podjęzykowych, fentanyl w postaci systemu transdERalnego, metadon w postaci syropu, morfina w postaci tabletek o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań,
- koszty opieki nad pacjentem, tj. koszty leczenia hospicyjnego, koszty leczenia ambulatoryjnego, koszty świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ),
- koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych (koszty leków, koszty ambulatoryjnej opieki nad pacjentem z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi).

Model

Model ekonomiczny został skonstruowany w programie TreeAge Pro 2013 (struktura drzewa decyzyjnego).

W analizie wnioskodawcy założono, iż „skuteczność tapentadolu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu (...) jest porównywalna” z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych efektów zdrowotnych dotyczących skuteczności. W modelu uwzględniono dane dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę dla porównania TAP ER vs OXY oraz które wpływają na jakość życia pacjentów (prawdopodobieństwa wyznaczono na podstawie badania Imanaka 2013).

Ze względu na brak istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do przerwania leczenia oraz zgonu dla TAP ER vs OXY (badanie Imanaka 2013) wyznaczono wspólne dla obu grup prawdopodobieństwo przerwania leczenia oraz zgonu i założono, iż mają one miejsce w połowie horyzontu analizy. Po

przerwaniu leczenia terapia przeciwbólowa prowadzona jest w ramach kolejnej linii leczenia. W odniesieniu do pacjentów, którzy zmarli uwzględniono średnio połowę kosztów rozważanych w modelu.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia wartości użyteczności stanów zdrowia dla przewlekłego, kontrolowanego bólu oraz obniżenia użyteczności związanych z wystąpieniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Za podstawową użyteczność przyjęto użyteczność stanu „kontrolowanego przewlekłego bólu bez występowania zdarzeń niepożądanych bądź przerwania leczenia” wynoszącą 0,695. Użyteczność ta została zaczerpnięta z opublikowanych analiz ekonomicznych Ikenberg 2012 i Obradovic 2012 dla populacji pacjentów z bólem nienowotworowym.

Wartość obniżenia użyteczności z powodu zapań wyznaczono na podstawie badania Penning-van Best 2010 wynoszącą dla przewlekłego bólu nowotworowego 0,2. Natomiast wartość obniżenia użyteczności związanej z wystąpieniem nudności i/lub wymiotów została zaczerpnięta z analizy ekonomicznej Greiner 2006. Przyjęta wartość 0,113 została wyznaczona za pomocą kwestionariusza SF-36 u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym. W celu wyznaczenia obniżenia użyteczności w wyniku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem skalkulowano wagi dla wyżej wymienionych wartości (zapań oraz nudności/wymiotów) w oparciu o liczebność pacjentów doświadczających ww. zdarzeń w badaniu Imanaka 2013. Wynikiem kalkulacji jest średnia ważona wartość obniżenia użyteczności z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych wynosząca 0,169.

W analizie wnioskodawcy skalkulowano także średnią ważoną użyteczności stanu przerwania leczenia (z uwzględnieniem użyteczności stanów przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia) na podstawie danych z analiz Ikenberg 2012 oraz Obradovic 2012 wynoszącą 0,489.

Dyskusja założeń oraz zidentyfikowanych błędów dotyczących przyjętych użyteczności została przedstawiona w rozdziale 4.4 *Ocena Modelu Wnioskodawcy*.

Dzienne zużycie porównywanych interwencji przyjęto na podstawie zużycia leków w badaniu Imanaka 2013 w postaci mediany wartości średnich całkowitych dziennych dawek. Wnioskodawca założył także, iż dawki wyznaczone w taki sposób uwzględniają współczynnik *compliance*. Dawkowanie silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia przyjęto jako ekwianalgetyczne w stosunku do wcześniej stosowanych TAP ER lub OXY (w oparciu o wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta medycznego).

Przyjęto, iż opieka nad pacjentem z bólem nowotworowym może odbywać się w ramach świadczeń w: oddziale opieki paliatywnej, hospicjum stacjonarnym, hospicjum domowym, poradni leczenia bólu i poradni onkologicznej. Odsetki pacjentów objętych poszczególnymi rodzajami opieki zostały określone na podstawie badania ankietowego wśród ekspertów.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż koszty opioidów, koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym oraz koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych wliczone są w koszt osobodnia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym przebywającego w hospicjum stacjonarnym, zaś doliczono je dodatkowo w przypadku chorych korzystających ze świadczeń ambulatoryjnych oraz świadczeń lekarza POZ. W odniesieniu do pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym, leczonych w ramach hospicjum domowego, nie uwzględniono dodatkowo kosztów opieki nad pacjentem ze zdarzeniami niepożądanymi przyjmując, iż otrzyma on odpowiednią opiekę w ramach świadczeń hospicjum domowego. Natomiast z uwagi na fakt, iż koszty analgetyków oraz leków stosowanych w profilaktyce i leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych nie są zapewniane pacjentowi w ramach kosztu osobodnia w hospicjum domowym, zostały one doliczone takiemu pacjentowi.

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe parametry modelu wnioskodawcy dla bólu nienowotworowego.

Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy dla bólu nowotworowego

Parametr		Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwa zdarzeń			
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych*	TAP ER	0,55	Imanaka 2013, AKL wnioskodawcy
	OXY	0,67	Imanaka 2013, AKL wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia ogółem*	TAP ER	0,31	Imanaka 2013, AKL wnioskodawcy
	OXY		Imanaka 2013, AKL wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu*	TAP ER	0,18	Imanaka 2013, AKL wnioskodawcy
	OXY		Imanaka 2013, AKL wnioskodawcy
Użyteczność stanów zdrowia			
Stan kontrolowanego bólu przewlekłego		0,695	Obradovic 2012, Ikenberg 2012
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem		0,169	Imanaka 2013, Greiner 2006, Penning-van Beest 2010
Stan przerwania leczenia		0,489	Obradovic 2012, Ikenberg 2012
Koszty			
Koszt interwencji TAP ER (koszt 4-tygodniowej terapii)	Perspektywa NFZ z RSS		Imanaka 2013, Obwieszczenie MZ, komunikaty NFZ dotyczące wartości refundacji maj 2013-kwiecień 2014, dane podmiotu
	Perspektywa NFZ bez RSS		
	Perspektywa wspólna z RSS		
	Perspektywa wspólna bez RSS		
Koszt interwencji OXY (koszt 4-tygodniowej terapii)	Perspektywa NFZ	34,93 PLN	
	Perspektywa wspólna	39,87 PLN	
Koszt kolejnej linii leczenia z udziałem silnych opioidów (koszt 4 tygodniowej terapii/pacjenta z uwzględnieniem dawek ekwianalgetycznych)	Perspektywa NFZ TAP ER	5,30 PLN	Jarosz 2013, Caraceni 2012, Interna Szczeklika 2013, Mercadante 2013, serwis <i>Opieka w domu</i> , <i>Pharmacology book</i> , Ciałkowska-Rysz 2014, badanie ankietowe wśród ekspertów 2014, Imanaka 2013, Obwieszczenie MZ, komunikaty NFZ dotyczące wartości refundacji maj 2013-kwiecień 2014, opinia eksperta medycznego
	Perspektywa NFZ OXY	5,61 PLN	
	Perspektywa wspólna TAP ER	5,73 PLN	
	Perspektywa wspólna OXY	6,07 PLN	
Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym (w horyzoncie 28 dni)		1 783,33 PLN	badanie ankietowe wśród ekspertów 2014, Imanaka 2013, Katalog Świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej (Zarządzenie Prezesa NFZ nr 73/2013/DSOZ z dnia 9 grudnia 2013 r.), Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie Prezesa NFZ nr 82/2013/DSOZ z dnia 17 grudnia 2013 r.), Zarządzenie Prezesa NFZ nr 69/2013/DSOZ z dnia 27 listopada 2013 r.), Informator o umowach NFZ, opinia eksperta medycznego
Koszt profilaktyki zdarzeń niepożądanych (14 dni)	Perspektywa NFZ	0,00 PLN	badanie ankietowe wśród ekspertów 2014, portal Medycyna Praktyczna
	Perspektywa wspólna	17,39 PLN	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (14 dni)	Perspektywa NFZ	21,93 PLN	serwis <i>Opieka w domu</i> , badanie ankietowe wśród ekspertów 2014, Imanaka 2013, Katalog Świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej (Zarządzenie Prezesa NFZ nr 73/2013/DSOZ z dnia 9 grudnia 2013 r.), Informator o umowach NFZ, , portal Medycyna Praktyczna
	Perspektywa wspólna	44,02 PLN	
Inne			
Dawkowanie TAP ER (dzienna dawka)		64,5 mg	Imanaka 2013

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie oksykodonu CR (dzienna dawka)	13,8 mg	Imanaka 2013
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu korzystających ze świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu korzystających ze świadczeń w ramach hospicjum domowego	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu korzystających ze świadczeń w ramach poradni leczenia bólu	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu korzystających ze świadczeń w ramach poradni onkologicznej	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu korzystających ze świadczeń w ramach POZ	[redacted]	[redacted]

*prawdopodobieństwo braku wystąpienia danego zdarzenia skalkulowano jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego

Ograniczenia według wnioskodawcy

- w analizie przyjęto 4-tygodniowy horyzont ze względu na horyzont badania klinicznego Imanaka 2013 wynoszący właśnie 4 tygodnie ze względu na małą wiarygodność potencjalnej ekstrapolacji wyników badania w dłuższym okresie,
- brak odnalezionych wiarygodnych danych na temat użyteczności pacjentów z przewlekłym kontrolowanym bólem nowotworowym – wykorzystanie wartości użyteczności wyznaczonych w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym zaczerpniętych z analiz Ikenberg 2012 oraz Obradovic 2012.

4.2.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej dla bólu nowotworowego

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Brak uwag do przyjętego porównania TAP ER vs OXY. W analizie nie przedstawiono zestawienia kosztów dla pozostałych technologii opcjonalnych. Szczegóły w rozdziale 4.2.3. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza kosztów-użyteczności
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	NFZ i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej	?	Uwagi opisano w rozdziale 4.2.3. Ocena modelu wnioskodawcy

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
(w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag, uzasadniono przyjęcie 4 tyg. horyzontu czasowego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	Wnioskodawca wskazał i opisał ograniczenia związane z wyborem użyteczności. Uwagi Agencji opisano w rozdziale 4.2.3. Ocena modelu wnioskodawcy
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	W modelu zidentyfikowano błędy obliczeniowe - uwagi opisano w rozdziale 4.2.3. Ocena modelu wnioskodawcy

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.2.3. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modeli oraz walidację konwergencji. Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych obserwacyjnych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo komparatora z ocenianą interwencją w analizowanej populacji.

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Zidentyfikowane błędy

W wyniku przeprowadzenia oceny prawidłowości konstrukcji modelu zidentyfikowano błędy obliczeniowe w kalkulacji średniej ważonej wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. W kalkulacji średniej ważonej, w mianowniku nie uwzględniono sumy odsetków pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych, względem których ważne były użyteczności (odsetki nie sumują się do jedności). Korekta błędu nie prowadziła do zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności wnioskowanego leku. Wartości ICUR uzyskane w wyniku skorygowania błędu wynosiły:

- dla perspektywy NFZ: ████████ PLN/QALYG z RSS oraz 63 184 PLN/QALYG bez RSS (zamiast ████████ z RSS oraz 58 953 bez RSS);
- dla perspektywy wspólnej: ████████ PLN/QALYG z RSS oraz 54 123 PLN/QALYG bez RSS (zamiast ████████ z RSS oraz 50 498 bez RSS).

Agencja nie zidentyfikowała znaczących błędów w opisie analizy wnioskodawcy, które istotnie utrudniałyby analizę przedstawionych dokumentów, jak również ograniczały ich wiarygodność

W związku z opublikowaniem dnia 5 listopada Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012, uległa zmianie wysokość proggu opłacalności do wartości 119 577 PLN. Z tego względu obliczenia własne Agencji zostały przeprowadzone z uwzględnieniem nowej wartości proggu. Skorygowane wartości ICUR zmieniły się o kilka tys. PLN i nie spowodowały przekroczenia proggu opłacalności, tym samym obliczona cena progowa była w dalszym ciągu wyższa od wnioskowanej – wyznaczone ceny progowe przedstawiono w rozdziale 4.2.7 Obliczenia własne Agencji – ból nowotworowy).

Użyteczności

W analizie wnioskodawcy za **podstawową użyteczność** w modelu dotyczącym bólu nowotworowego przyjęto użyteczność stanu „kontrolowany przewlekły ból bez występowania zdarzeń niepożądanych bądź przerwania leczenia” wynoszącą 0,695. Użyteczność ta została zaczerpnięta z opublikowanych analiz ekonomicznych Ikenberg 2012 i Obradovic 2012 dla populacji pacjentów z bólem nienowotworowym. Powyższe założenie wnioskodawca uzasadnił „brakiem wiarygodnych danych na temat użyteczności dotyczącej kontrolowanego bólu badanej w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu”. Zaznaczono także, iż podobne założenie zostało przyjęte w analizie ekonomicznej przygotowanej dla NICE (NICE 2012). Jakkolwiek, w przytoczonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej NICE 2012¹ przyjęto bazową użyteczność wyznaczoną w badaniu Goosens 1999 na populacji pacjentów z bólem nienowotworowym, tak jej wartość wynosiła 0,592. Wpływ przyjęcia tej wartości jest jednakże testowany w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

Wartość **obniżenia użyteczności z powodu zapań** wyznaczono na podstawie badania Penning-van Best 2010 wynoszącą 0,2 dla subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym. Należy jednak zaznaczyć, iż w wyżej wspomnianej analizie NICE 2012, na którą powoływał się wnioskodawca, przyjęto znacznie niższą wartość obniżenia użyteczności z powodu zapań równą 0,072. Wartość ta została zaczerpnięta z publikacji Belsey 2010, w której przeprowadzono przegląd systematyczny badań jakości życia dzieci i dorosłych z zaparciami w populacji ogólnej. Przyjęta w analizie wnioskodawcy wartość pochodząca z badania Penning-van Best 2010 została w analizie NICE 2012 uwzględniona w analizie wrażliwości. Z uwagi na to, iż przyjęta przez wnioskodawcę wartość obniżenia użyteczności z powodu zapań wyznaczona została w populacji zbliżonej do wnioskowanej, wydaje się ona być najbardziej odpowiednia. Uwzględnienie w analizie alternatywnej wartości obniżenia użyteczności z powodu zapań równej 0,072 przyjętej w analizie NICE 2012 nie prowadziło do zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności wnioskowanego leku. W obliczeniach Agencja zastosowała skorygowany wzór na obliczenie średniej ważonej obniżenia użyteczności. Skorygowane przez Agencję wartości ICUR nie przekraczały proggu opłacalności, tym samym obliczona cena progowa była w dalszym ciągu wyższa od wnioskowanej). Wartości ICUR uzyskane w wyniku skorygowania błędu wynosiły:

- dla perspektywy NFZ: ██████████ PLN/QALYG z RSS oraz 108 339 PLN/QALYG bez RSS (zamiast ██████████ z RSS oraz 58 953 bez RSS);
- dla perspektywy wspólnej: ██████████ PLN/QALYG z RSS oraz 92 802 PLN/QALYG bez RSS (zamiast ██████████ z RSS oraz 50 498 bez RSS).

Z uwagi na powyższe nie przedstawiono obliczeń własnych dotyczących uwzględnienia alternatywnej wartości obniżenia użyteczności.

Należy także podkreślić, iż wartość **obniżenia użyteczności związanej z wystąpieniem nudności i/lub wymiotów** została zaczerpnięta z analizy ekonomicznej Greiner 2006 i została wyznaczona za pomocą kwestionariusza SF-36 u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym. Podobnie, przyjęta w analizie wnioskodawcy dla bólu nowotworowego użyteczność stanu przerwania leczenia została wyznaczona na podstawie danych z analiz Ikenberg 2012 oraz Obradovic 2012

¹Analiza NICE 2012 dotyczyła bólu nowotworowego i nie uwzględniono w niej tapentadolu, dlatego nie została opisana w tabeli z odnalezionymi analizami ekonomicznymi.

przeprowadzonych dla bólu nienowotworowego. Przyjęcie danych dla populacji z bólem nienowotworowym może być potencjalnym ograniczeniem analizy, jednakże są to najlepsze dostępne dane.

Wyznaczenie podstawy limitu

Na str. 54 analizy wnioskodawcy opisano, iż za podstawę limitu w nowej grupie limitowej przyjęto opakowanie preparatu Palexia retard o najniższej cenie hurtowej/DDD, który wg prognoz będzie najczęściej stosowany spośród opakowań o najniższej cenie hurtowej/DDD, tj. Palexia retard 100 mg, 60 tabl. Jednakże w Tabeli 22 na str. 53 AE wnioskodawcy w prognozowanych uśrednionych udziałach poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard jako najczęściej stosowane wskazano opakowanie Palexia retard 150 mg, 60 tabl (29,00%). Dla opakowania wskazanego jako podstawa limitu – Palexia retard 100 mg, 60 tabl – oszacowano udziały na poziomie 26,00%.

Z uwagi na to, iż Ustawa o refundacji nie precyzuje postępowania odnośnie wyboru opakowania, które ma stanowić podstawę limitu w grupie limitowej w przypadku, gdy dla wszystkich opakowań w grupie cena hurtowa/DDD jest równa, nie jest możliwe wskazanie jednego słusznego rozwiązania odnośnie wyboru opakowania stanowiącego podstawę limitu dla proponowanej grupy limitowej dla preparatu Palexia retard. Agencja, na podstawie własnych obliczeń, wyznaczyła iż przyjęcie jako podstawy limitu każdego innego niż najmniejsze opakowanie preparatu (tj. 50 mg, 60 tabl.) będzie powodowało wyższą odpłatność pacjenta. Koszty w perspektywie wspólnej nie ulegną zmianie, ponieważ cena detaliczna brutto będzie stała niezależnie od wyboru opakowania stanowiącego podstawę limitu.

Wykazanie wyższości TAP ER nad technologiami alternatywnymi oraz wybór komparatorów do analizy ekonomicznej

W uwagach dotyczących spełnienia wymagań minimalnych Agencja zgłosiła zastrzeżenia dotyczące zachodzenia art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji tj. wykazania wyższości terapeutycznej wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem. Wątpliwości dotyczyły dodatkowo ocenianego w badaniu klinicznym Imanaka 2013 punktu końcowego: częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych, dla którego wykazano istotną statystycznie przewagę TAP ER nad OXY. W związku z tym, Agencja wskazała na konieczność przeprowadzenia dodatkowych obliczeń analizy ekonomicznej, pozwalających na wskazanie opcjonalnej technologii medycznej, dotychczas refundowanej w danym wskazaniu, o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do efektów zdrowotnych. W uzupełnieniach do wymagań minimalnych wnioskodawca odnosząc się do zastrzeżeń Agencji wyjaśnił: „Należy mieć na uwadze, iż w przedstawionej analizie ekonomicznej porównywaną technologię opcjonalną stanowił oksykodon tabl. o przedłużonym uwalnianiu. W odniesieniu do wskazania „nowotwory złośliwe” analiza zawiera 1 randomizowane badanie kliniczne (Imanaka 2013) porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu, zgodnie z którym wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad omawianą technologią opcjonalną (tj. oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu) w zakresie wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. Powyższe zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia opioidami w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, co potwierdzili członkowie polscy eksperci medyczni uczestniczący w przeprowadzonym badaniu ankietowym oraz eksperci medyczni ankietowani w ramach oceny leku Targin (AOTM-OT-4350-27/2013). W przedmiotowej analizie odstąpiono od przeprowadzenia porównania technologii wnioskowanej z morfiną (tabl. powł. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu) z uwagi na krótki okres obserwacji włączonego do analizy efektywności klinicznej badania Kress 201. Należy jednak podkreślić, iż przytoczona próba stanowi randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad morfiną o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu w zakresie częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zarówno ogółem, tych ze strony przewodu pokarmowego (ogółem, nudności, wymioty, suchość w ustach). A zatem art. 13 Ustawy refundacyjnej również nie ma zastosowania w odniesieniu do porównania tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs. morfina (tabl. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu). Należy podkreślić, iż zgodnie z §4. ust 3 pkt 1 Rozporządzenia przegląd systematyczny, którego wyniki stanowią podstawę analizy ekonomicznej, powinien zawierać co najmniej jedną refundowaną technologię opcjonalną. Rozporządzenie nie nakłada zatem konieczności przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi możliwymi technologiami opcjonalnymi. W konsekwencji nie ma podstaw do naruszenia wymagań, o których mowa w cytowany wyżej Piśmie MZ (pkt. 3 a oraz b) dotyczących porównania wnioskowanej technologii z buprenorfiną (tabl. podjęzykowe, system transdERalny), fentanylem (system transdERalny) metadonem (syrup).” Wnioskodawca zaznacza także, iż „w Ustawie refundacyjnej, nie ma wskazania jakie punkty końcowe mają dowodzić wyższości ocenianej

interwencji nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu. Dodatkowo, należy podkreślić, iż wykazanie istotności statystycznej w ocenie drugorzędowych punktów końcowych (tj. dodatkowych), dla których nie została oszacowana wielkość próby oraz moc statystyczna badania, świadczy i dużej sile omawianego efektu. (...) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowoderek oksykodonu+chlorowoderek naloksonu) we wskazaniu: nowotwory złośliwe w uzasadnieniu swojej pozytywnej rekomendacji stwierdza jednoznacznie, że występowanie zaparć u chorych leczonych silnymi opioidami takimi jak morfina czy oksykodon stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Biorąc powyższe pod uwagę należy uznać, iż w przypadku przedłożonej analizy ekonomicznej nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej.”

Agencja uznała wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę, tj. wykazanie wyższości terapeutycznej wnioskowanego leku nad OXY CR oraz niezachodzenie wymagań art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji.

Niemniej jednak, mając na uwadze zastrzeżenia związane z wyborem komparatorów w analizie wnioskodawcy (uwagi szczegółowo opisane zostały w rozdziale 3.1.2 *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy str. 33*) Agencja podtrzymała stanowisko dotyczące zasadności przeprowadzenia zestawienia oszacowań kosztów stosowania wnioskowanej technologii oraz kosztów stosowania każdej z technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, zgodnie z art. 5 ust 2 pkt 1 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych (szczegółowo opisano poniżej).

Zestawienie oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych

Agencja zwróciła uwagę, iż analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę nie spełnia wymagań minimalnych dotyczących przedstawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, tj. nie przedstawiono ww. zestawienia dla wszystkich komparatorów, które mogą zostać zastąpione przez tapentadol: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdERalny), fentanyl (system transdERalny), metadon (syrop) oraz morfina (tabl. o przedłużonym uwalnianiu, tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań). W odpowiedzi na pismo informujące o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca zaznaczył, iż nie przedstawiono przedmiotowego zestawienia dla wymienionych komparatorów, gdyż nie stanowiły one porównywanych technologii opcjonalnych w ramach analizy ekonomicznej. Leki te zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej ramach kolejnej linii leczenia. Wnioskodawca zaznaczył również, iż „zgodnie z §4. ust 3 pkt 1 Rozporządzenia przegląd systematyczny, którego wyniki stanowią podstawę analizy ekonomicznej, powinien zawierać co najmniej jedną refundowaną technologię opcjonalną. Rozporządzenie nie nakłada zatem konieczności przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi możliwymi technologiami opcjonalnymi.” Należy jednak zaznaczyć, iż uwaga o niespełnieniu wymagań minimalnych nie dotyczyła przeglądu systematycznego czy przeprowadzenia porównania, ale przedstawienia zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych dla wszystkich technologii opcjonalnych. Z uwagi na niezuzupełnienie powyższego braku oraz niespełnienie wymagań minimalnych, w obliczeniach własnych Agencja przedstawiła zestawienie kosztów stosowania technologii wnioskowanej oraz wszystkich refundowanych technologii opcjonalnych (w rozdziale 4.2.7. *Obliczenia własne Agencji – ból nowotworowy*).

Aktualność danych kosztowych

Koszty analgetyków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy zostały oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. i są aktualne na dzień złożenia wniosku. W toku prac nad analizą weryfikacyjną zostały opublikowane dwa kolejne Obwieszczenia MZ: z dnia 22 sierpnia 2014 r. oraz z dnia 22 października 2014 r. W Obwieszczeniu z dnia 22 sierpnia 2014 r. zidentyfikowano zmianę cen odnośnie preparatów zawierających morfinę, której koszty zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy, jednakże w obowiązującym na dzień zakończenia prac nad analizą weryfikacyjną Obwieszczeniu z dnia 22 października, wszystkie ceny powróciły do wartości z poprzedniego Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2014 r., w związku z czym wszystkie ceny są spójne z cenami uwzględnionymi pierwotnie w analizie wnioskodawcy. W związku z powyższym nie zachodziła konieczność aktualizacji obliczeń wnioskodawcy.

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z aktualnym Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 r., od 1 listopada 2014 we wskazaniu: *ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe* objęty refundacją został lek Targin (oksykodon + nalokson), będący komparatorem dla wnioskowanej technologii medycznej. W związku z powyższym, w obliczeniach

własnych Agencji we wskazaniu ból nowotworowy uwzględniono także koszt stosowania refundowanego od 1 listopada 2014 r. leku Targin.

W związku z opublikowaniem dnia 5 listopada Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012, uległa zmianie wysokość progu opłacalności do wartości 119 577 PLN. Z tego względu obliczenia własne Agencji, w tym zaktualizowane ceny progowe, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem nowej wartości progu.

4.2.4. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy – ból nowotworowy

Tabela 36. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania TAP ER z oksykodonem w 4-tygodniowym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	TAP ER	OXY
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,04320	0,04249

Tabela 37. Zestawienie kosztów dla porównania TAP ER z oksykodonem w 4-tygodniowym horyzoncie czasowym (PLN)

Kategoria kosztów	TAP ER		OXY
	Z RSS	Bez RSS	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszty leków łącznie			26,94
Koszty kolejnej linii leczenia	0,74		0,78
Koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	1 624,30		1 624,30
Koszty profilaktyki zdarzeń niepożądanych	0,00		0,00
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	11,06		13,47
Koszty łączne			1 665,50
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszty leków łącznie			30,74
Koszty kolejnej linii leczenia	0,80		0,85
Koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	1 624,30		1 624,30
Koszty profilaktyki zdarzeń niepożądanych	15,84		15,84
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	22,20		27,04
Koszty łączne			1 698,77

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	TAP ER vs OXY	
	Z RSS	Bez RSS
Różnica wyników zdrowotnych QALYG	0,00072	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Różnica kosztów [PLN]		42,17
ICUR [PLN/QALYG]		58 953
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [PLN]		36,13
ICUR [PLN/QALYG]		50 498

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla bólu nowotworowego wykazano, iż tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu jest technologią bardziej skuteczną oraz droższą. Oszacowane wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: ████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 58 953 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS oraz,
- w perspektywie wspólnej: ████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 50 498 PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

i są niższe od określonego progu opłacalności kosztowej wynoszącego 111 381 PLN/QALYG w 2014 r. oraz zaktualizowanego progu opłacalności wynoszącego 119 577 PLN. W związku z powyższym tapentadol jest technologią opłacalną kosztowo w porównaniu do oksykodonu.

4.2.5. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy – ból nowotworowy

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej poniżej progu opłacalności wynoszącym na dzień złożenia wniosku 111 381 PLN, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych. Szczegółowe ceny dla poszczególnych opakowań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Opakowanie	Cena wnioskowana [PLN]	Cena progowa [PLN] Perspektywa NFZ		Cena progowa [PLN] Perspektywa wspólna	
		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Palexia retard 60 tabl. a 50 mg	██████	██████	██████	██████	██████
Palexia retard 60 tabl. a 100 mg	██████	██████	██████	██████	██████
Palexia retard 60 tabl. a 150 mg	██████	██████	██████	██████	██████
Palexia retard 60 tabl. a 200 mg	██████	██████	██████	██████	██████
Palexia retard 60 tabl. a 250 mg	██████	██████	██████	██████	██████

4.2.6. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy – ból nowotworowy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której oceniono wpływ zmian poniższych parametrów na wyniki analizy użyteczności kosztów dla TAP ER stosowanego w bólu nowotworowym:

- prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- przyjęte użyteczności stanów kontrolowanego bólu przewlekłego oraz obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- dawkowanie leków wyrażonych w postaci median wartości modalnych,
- odsetki pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym oraz poradni medycyny paliatywnej,
- liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności kosztowej TAP ER w porównaniu do oksykodonu w bólu nowotworowym wystąpiła tylko w przypadku przyjęcia maksymalnego prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP ER w badaniu Imanaka 2013. Zmiana wnioskowania, tj. technologia z opłacalnej stała się nieopłacalna względem progu aktualnego na dzień złożenia wniosku 111 381 PLN, wystąpiła zarówno w perspektywie płatnika, jak i w wspólnej w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS.

Duże obniżenie procentowe ICUR w stosunku wartości w analizie podstawowej (od -45% do -50%), które nie prowadzi do zmiany wnioskowania nastąpiło natomiast w przypadku przyjęcia minimalnego prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP ER w badaniu Imanaka 2013. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

W przypadku zmiany pozostałych parametrów wyniki analizy ekonomicznej były stabilne i nie prowadziły do zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności kosztowej TAP ER vs OXY (względne zmiany procentowe wartości ICUR w granicach od -21,1% do +14,5%).

Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wnioskowania z analizy oraz, w przypadku których wystąpiła duża zmiana ICUR

Perspektywa/wariant RSS	ICUR [PLN/QALYG]	Względna zmiana wartości ICUR [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [PLN/opakowanie]				
			Palexia retard 60 tabl. a 50 mg	Palexia retard 60 tabl. a 100 mg	Palexia retard 60 tabl. a 150 mg	Palexia retard 60 tabl. a 200 mg	Palexia retard 60 tabl. a 250 mg
Zmieniony parametr: maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP ER w badaniu Imanaka 2013:							
Perspektywa NFZ z RSS							
Perspektywa NFZ bez RSS	396 160	572,0	85,88	171,75	257,63	343,50	429,38
Perspektywa wspólna z RSS							
Perspektywa wspólna bez RSS	360 354	613,6	94,97	189,94	284,91	379,89	474,86
Zmieniony parametr: minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP ER w badaniu Imanaka 2013:							
Perspektywa NFZ z RSS							
Perspektywa NFZ bez RSS	32 542	-44,8	378,61	757,22	1 135,82	1 514,43	1 893,04
Perspektywa wspólna z RSS							
Perspektywa wspólna bez RSS	26 230	-48,1	396,41	792,82	1 189,24	1 585,65	1 982,06

4.2.7. Obliczenia własne Agencji – ból nowotworowy

W związku z opublikowaniem dnia 5 listopada Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012, uległa zmianie wysokość progu opłacalności do wartości 119 577 PLN. Z tego względu obliczenia własne Agencji zostały przeprowadzone z uwzględnieniem nowej wartości progu.

W związku z opisanymi w rozdziale 4.2.3. *Ocena modelu wnioskodawcy* uwagami Agencji dotyczącymi przyjętych użyteczności oraz błędów obliczeniowych, Agencja skalkulowała, iż ich korekta spowoduje nieznaczną zmianę wartości ICUR.

Wartości ICUR, będące wynikiem skorygowania błędu obliczeniowego w średniej ważonej, zmieniły się o kilka tys. PLN i nie spowodowały przekroczenia progu opłacalności, tym samym obliczona cena progowa była w dalszym ciągu wyższa od wnioskowanej. Wartości ICUR uzyskane w wyniku skorygowania błędu wyniosły:

- dla perspektywy NFZ: [] PLN/QALYG z RSS oraz 63 184 PLN/QALYG bez RSS (zamiast [] z RSS oraz 58 953 bez RSS);
- dla perspektywy wspólnej: [] PLN/QALYG z RSS oraz 54 123 PLN/QALYG bez RSS (zamiast [] z RSS oraz 50 498 bez RSS).

W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe wyznaczone w wyniku korekty zidentyfikowanego błędu obliczeniowego oraz z uwzględnieniem zmienionego progu opłacalności. Przy wartościach ICUR

oszacowanych w analizie podstawowej poniżej aktualnego progu opłacalności wynoszącego 119 577 PLN, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe wyznaczone w wyniku korekcji błędu obliczeniowego i z uwzględnieniem nowego progu opłacalności

Opakowanie	Cena wnioskowana [PLN]	Cena progowa [PLN] Perspektywa NFZ		Cena progowa [PLN] Perspektywa wspólna	
		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Palexia retard 60 tabl. a 50 mg	██████	██████	██████	██████	██████
Palexia retard 60 tabl. a 100 mg	██████	██████	██████	██████	██████
Palexia retard 60 tabl. a 150 mg	██████	██████	██████	██████	██████
Palexia retard 60 tabl. a 200 mg	██████	██████	██████	██████	██████
Palexia retard 60 tabl. a 250 mg	██████	██████	██████	██████	██████

Wartości ICUR, będące wynikiem uwzględnienia alternatywnej wartości obniżenia użyteczności z powodu zapań z analizy NICE 2012, zmieniły się o kilkadziesiąt tys. PLN i nie spowodowały przekroczenia progu opłacalności, tym samym obliczona cena progowa była w dalszym ciągu wyższa od wnioskowanej). Wartości ICUR uzyskane w wyniku uwzględnienia alternatywnej wartości obniżenia użyteczności wynosiły:

- dla perspektywy NFZ: ██████ PLN/QALYG z RSS oraz 108 339 PLN/QALYG bez RSS (zamiast ██████ z RSS oraz 58 953 bez RSS);
- dla perspektywy wspólnej: ██████ PLN/QALYG z RSS oraz 92 802 PLN/QALYG bez RSS (zamiast ██████ z RSS oraz 50 498 bez RSS).

Zestawienie kosztów stosowania

W nawiązaniu do dyskusji przedstawionej w rozdziale 4.2.3. *Ocena modelu wnioskodawcy*, dotyczącej opcjonalnych technologii medycznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej, poniżej przedstawiono obliczenia własne Agencji, będące zestawieniem kosztów stosowania dla wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych oraz refundowanych w bólu nowotworowym, tj. buprenorfina (system transdermalny, tabl. podjęzykowe), fentanyl (system transdermalny), metadon (syrup), morfina (tabletki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu, roztwór do wstrzykiwań) oraz oksykodon z naloksonem.

Zestawienie kosztów nabycia leku w populacji pacjentów z bólem nowotworowym przedstawiono w perspektywie płatnika oraz w perspektywie wspólnej w horyzoncie czasowym analizy tj. 4 tygodni. W obliczeniach własnych Agencji uwzględniono parametry oszacowane w analizie wnioskodawcy:

- średni ważony koszt 1 mg rozważanych silnych opioidów ważony udziałami opakowań preparatów zawierających ww. postacie farmaceutyczne substancji czynnych w łącznej refundacji każdej z wymienionych postaci farmaceutycznych tych leków (na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, zawierających daną substancję czynną, w okresie maj 2013 – kwiecień 2014 roku, na podstawie Komunikatów DGL zamieszczonych na stronie internetowej NFZ),
- wyznaczone dzienne dawki ekwianalgetyczne ww. silnych opioidów w odniesieniu do rozważanej w analizie podstawowej dawki TAP ER, stosowanego w leczeniu bólu nowotworowego (przyjęto, iż w horyzoncie analizy dawka będzie stała, nie uwzględniono niższego dawkowania w początkowym okresie leczenia),
- średnie koszty za DDD substancji czynnej (na podstawie WHO) ważone udziałami opakowań (na podstawie liczby DDD/zrefundowane opakowania) w łącznej refundacji poszczególnych substancji w danym wskazaniu oraz w podziale na postać leku (na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających daną substancję

czynną, w okresie maj 2013 – kwiecień 2014 roku, na podstawie Komunikatów DGL zamieszczonych na stronie internetowej NFZ),

Z uwagi na objęcie refundacją z dniem 1 listopada 2014 r. leku Targin (oksykodon + nalokson) we wskazaniu refundacyjnym: *Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia opioidowe*, połączenie substancji czynnych oksykodon+nalokson zostało uwzględnione w zestawieniu kosztów technologii opcjonalnych. Dla leku Targin uwzględniono: dane kosztowe na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 r., DDD określone przez WHO dla połączenia oksykodonu z naloksonem (DDD oksykodonu oraz jego połączenia z naloksonem są równe), dawkę ekwianalgetyczną wyznaczoną dla oksykodonu² oraz dodatkowo dane kosztowe dla wariantu z RSS wyznaczone na podstawie raportu AOTM-OT-4350-27/2013 z dnia 2 stycznia 2014 r.

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów terapii wnioskowanej oraz opcjonalnych, stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego w horyzoncie 4 tygodni.

Tabela 42. Zestawienie kosztów dla refundowanych technologii opcjonalnych dla TAP ER we wskazaniu ból nowotworowy

Lek	Koszty z uwzględnieniem dziennej dawki wyznaczonej na podstawie dawek ekwianalgetycznych w odniesieniu do TAP ER		Koszty z uwzględnieniem DDD ER	
	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oksykodon z naloksonem bez RSS	114,69	116,59	633,62	623,30
Oksykodon	42,48	48,48	230,88	263,48
Buprenorfina (system transdERalny)	4,30	4,60	23,43	25,07
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	18,21	18,21	99,34	99,34
Fentanyl (system transdERalny)	11,26	12,35	67,55	74,08
Metadon (syrop)	39,88	46,00	152,91	176,40
Morfina (tabletki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu)	16,09	17,69	82,28	90,50
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	45,05	47,78	69,13	73,32

Na podstawie przeprowadzonego powyżej zestawienia kosztów nabycia poszczególnych leków w horyzoncie 4 tygodni, można stwierdzić, że terapia preparatem Palexia retard jest najbardziej kosztowna w porównaniu do wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych w bólu nowotworowym, zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej w wariantach z uwzględnienia proponowanego RSS. [REDACTED]

² Na podstawie AE wnioskodawcy oraz Szczeklik 2014.

Nie przedstawiono zestawienia oszacowań wyników zdrowotnych dla wszystkich opcjonalnych technologii medycznych, ze względu na brak odnalezienia odpowiednich badań klinicznych w przeglądzie systematycznym analizy.

4.3. Ocena analizy ekonomicznej – ból nienowotworowy

4.3.1. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności stosowania TAP ER o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w porównaniu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu.

Technika analityczna

Analiza koszty-konsekwencje

Analiza koszty-użyteczność (CUA, miara efektu zdrowotnego – QALY)

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Porównywane interwencje

Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (TAP ER) vs oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (OXY)

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ+pacjent)

Horyzont czasowy

52-tygodniowy horyzont czasowy

Dyskontowanie

Nie uwzględniono dyskontowania ze względu na nieprzekraczający roku horyzont czasowy analizy.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty leczenia z udziałem TAP ER,
- koszty leczenia z udziałem oksykodonu,
- koszty kolejnej linii leczenia z udziałem refundowanych opioidów: buprenorfina w postaci systemu transdERalnego i tabletek podjęzykowych, morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań,
- koszty opieki nad pacjentem, tj. koszty leczenia ambulatoryjnego, koszty świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej,
- koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych (koszty leków, koszty ambulatoryjnej opieki nad pacjentem z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi).

Model

Model ekonomiczny został skonstruowany w programie TreeAge Pro 2013. Wykorzystano model Markova i przeprowadzono mikrosymulację metodą Monte Carlo (przeprowadzono 10 000 prób). W modelu wyróżniono 3 stany:

- leczenie z udziałem jednej z porównywanych opcji terapeutycznych (TAP ER lub OXY);
- leczenie z udziałem kolejnej linii leczenia z zastosowaniem silnych opioidów,
- zgon (stan tERinalny).

Jako długość cyklu przyjęto 4 tygodnie.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, tj. zaparć oraz nudności/wymiotów wyznaczono w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego Wild 2010. W modelu wnioskodawcy uwzględniono stan nudności/wymioty, a prawdopodobieństwo jego wystąpienia wyznaczono w oparciu o dane dla nudności, które w badaniu Wild 2010 odnotowano znacznie częściej. Założenie to pozwala na uniknięcie przeszacowania kosztów leczenia u osób, u których jednocześnie wystąpiły nudności i wymioty. Wnioskodawca podkreślił, iż jest to podejście konserwatywne.

Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przerwania leczenia z powodów innych niż zaparcia i nudności/wymioty dla porównania TAP ER vs OXY w badaniu Wild 2010, wyznaczono wspólne prawdopodobieństwa dla porównywanych interwencji.

Z powodu braku wiarygodnych danych dla silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia przyjęto uśrednione prawdopodobieństwa wystąpienia zaparć oraz nudności/wymiotów z badania Wild 2010.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, jako podstawową użyteczność przyjęto wartość dotyczącą pacjentów z kontrolowanym bólem przewlekłym (na podstawie analiz ekonomicznych Ikenberg 2012 oraz Obradovic 2012). Według wnioskodawcy, „przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wykazała brak istotnych różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie większości ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, iż skuteczność tapentadol o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych jest porównywalna i skupiono się na efektach zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa omawianych opcji terapeutycznych. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami autorów odnalezionych analiz ekonomicznych (...)”

W analizie uwzględniono obniżenie użyteczności pacjentów, u których występują zaparcia oraz nudności/wymioty w oparciu o wartości *disutility* zaczerpnięte z badania Penning van Best 2010 oraz analizy ekonomicznej Greiner 2006. Założono także, iż obniżenie użyteczności z powodu zaparć lub nudności/wymiotów dotyczy czasu stosowania leczenia opioidami. Przyjęto, iż leczenie zaparć trwa od momentu ich wystąpienia do czasu przerwania/zakończenia terapii z udziałem danego opioidu. Czas leczenia nudności/wymiotów wynosi średnio 14 dni.

W odniesieniu do pacjenta, który przerwał leczenie z udziałem TAP ER/OXY i rozpoczął leczenie opioidami kolejnej linii w modelu przyjęto niższą użyteczność niż jej wartość podstawowa (na podstawie analiz ekonomicznych Ikenberg 2012 oraz Obradovic 2012).

Dzienne zużycie porównywanych interwencji przyjęto na podstawie zużycia leków w badaniu Wild 2010. Wnioskodawca założył także, iż dawki wyznaczone w taki sposób uwzględniają współczynnik *compliance*.

Koszty profilaktyki zaburzeń żołądkowo-jelitowych przypisane są do pierwszego cyklu modelu dla terapii TAP ER/OXY oraz dla pierwszego cyklu każdej rozpoczynanej kolejnej linii leczenia (w przypadku przerwania terapii).

Wnioskodawca założył, iż pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym korzystają ze świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz ze świadczeń w zakresie leczenia bólu (poradnia leczenia bólu), w zakresie neurologii (poradnia neurologiczna) oraz ortopedii i traumatologii narządu ruchu (poradnia ortopedyczna). Odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych świadczeń określono na podstawie badania ankietowego wśród ekspertów.

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe parametry modelu wnioskodawcy dla bólu nienowotworowego.

Tabela 43. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy dla bólu nienowotworowego

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwa zdarzeń		
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaparć	TAP ER	Cykl 1: 0,17675 Cykle 2-13: obliczone wg wzoru
	OXY	Cykl 1: 0,34989
		Wild 2010

Parametr		Wartość	Źródło
		Cykle 2-13: obliczone wg wzoru	
Prawdopodobieństwo wystąpienia nudności/wymiotów	TAP ER	Cykl 1: 0,14446 Cykle 2-13: obliczone wg wzoru	
	OXY	Cykl 1: 0,30689 Cykle 2-13: obliczone wg wzoru r	
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapań	TAP ER	Cykl 1: 0,045 Cykle 2-5: 0,004 Cykl 6-13:0,001	
	OXY	Cykl 1: 0,154 Cykle 2-5: 0,008 Cykl 6-13: 0,000	
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów	TAP ER	Cykl 1: 0,231 Cykle 2-5: 0,015 Cykl 6-13: 0,005	
	OXY	Cykl 1: 0,472 Cykle 2-5: 0,025 Cykl 6-13: 0,000	
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z powodu innych zdarzeń niepożądanych		0,11/cykl	
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z innych przyczyn		0,028/cykl	
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu		0	
Użyteczność stanów zdrowia			
Stan kontrolowanego bólu przewlekłego		0,695	Obradovic 2012, Ikenberg 2012
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem		0,34	Penning-van Beest 2010
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia nudności/wymiotów		0,113	Greiner 2006
Stan przerwania leczenia		0,489	Obradovic 2012, Ikenberg 2012
Koszty			
Koszt interwencji TAP ER (PLN, koszt 4-tygodniowej terapii)	Perspektywa NFZ z RSS (1 cykl)		Wild 2010, Obwieszczenie MZ, komunikaty NFZ dotyczące wartości refundacji maj 2013-kwiecień 2014, dane podmiotu
	Perspektywa NFZ z RSS (cykle 2-13)		
	Perspektywa NFZ bez RSS (1 cykl)		
	Perspektywa NFZ bez RSS (cykle 2-13)		
	Perspektywa wspólna z RSS (1 cykl)		
	Perspektywa wspólna z RSS (cykle 2-13)		
	Perspektywa wspólna bez RSS (1 cykl)		
	Perspektywa wspólna bez RSS (cykle 2-13)		
Koszt interwencji OXY (PLN, koszt 4-tygodniowej terapii)	Perspektywa NFZ (1 cykl)	145,90	
	Perspektywa NFZ (cykle 2-13)	227,80	
	Perspektywa wspólna (1 cykl)	166,49	

Parametr		Wartość	Źródło	
	Perspektywa wspólna (cykle 2-13)	259,97		
Koszt kolejnej linii leczenia z udziałem silnych opioidów po 1 cyklu modelu (PLN, koszt 4-tygodniowej terapii)	Perspektywa NFZ TAP ER 1 cykl	18,14	Caraceni 2012, Interna Szczeklika 2013, Mercadante 2013, Ciałkowska-Rysz 2014, badanie ankietowe wśród ekspertów 2014, Wild 2010, Obwieszczenie MZ, komunikaty NFZ dotyczące wartości refundacji maj 2013-kwiecień 2014, opinia eksperta medycznego	
	Perspektywa NFZ TAP ER kontynuacja	19,04		
	Perspektywa wspólna TAP ER 1 cykl	20,56		
	Perspektywa wspólna TAP ER kontynuacja	21,59		
	Perspektywa NFZ OXY 1 cykl	17,30		
	Perspektywa NFZ OXY kontynuacja	18,17		
	Perspektywa wspólna OXY 1 cykl	19,61		
	Perspektywa wspólna OXY kontynuacja	20,59		
Koszt kolejnej linii leczenia z udziałem silnych opioidów po cyklu 2+ modelu (PLN, koszt 4-tygodniowej terapii)	Perspektywa NFZ TAP ER 1 cykl	25,86		
	Perspektywa NFZ TAP ER kontynuacja	27,15		
	Perspektywa wspólna TAP ER 1 cykl	29,31		
	Perspektywa wspólna TAP ER kontynuacja	30,78		
	Perspektywa NFZ OXY 1 cykl	24,29		
	Perspektywa NFZ OXY kontynuacja	25,50		
	Perspektywa wspólna OXY 1 cykl	27,53		
	Perspektywa wspólna OXY kontynuacja	28,91		
Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nienowotworowym (PLN)		227,47	badanie ankietowe wśród ekspertów 2014, Wild 2010, Afilalo 2010, Buynak 2010, Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie Prezesa NFZ nr 82/2013/DSOZ z dnia 17 grudnia 2013 r.), Zarządzenie Prezesa NFZ nr 69/2013/DSOZ z dnia 27 listopada 2013 r.), Informator o umowach NFZ, opinia eksperta medycznego	
Koszt profilaktyki zaparc (PLN)	Perspektywa NFZ	0,00	badanie ankietowe wśród ekspertów 2014, portal Medycyna Praktyczna	
	Perspektywa wspólna	19,05		
Koszt profilaktyki nudności/wymiotów (PLN)	Perspektywa NFZ	0,00	badanie ankietowe wśród ekspertów 2014, portal Medycyna Praktyczna	
	Perspektywa wspólna	2,10		
Koszt leczenia zaparc (PLN)	Perspektywa NFZ	59,47	badanie ankietowe wśród ekspertów 2014, Wild 2010, Afilalo 2010, Buynak 2010, Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie Prezesa NFZ nr 82/2013/DSOZ z dnia 17 grudnia 2013 r.), Zarządzenie Prezesa NFZ nr 69/2013/DSOZ z dnia 27 listopada 2013 r.), Informator o umowach NFZ, Medycyna Praktyczna	
	Perspektywa wspólna	129,15		
Koszt leczenia zaparc (PLN)	Perspektywa NFZ	35,11		
	Perspektywa wspólna	49,87		
Inne				

Parametr		Wartość	Źródło
Dawkowanie TAP ER (mg)	Tydzień 1 (cykl 1)	157,14	Wild 2010
	Tydzień 2-4 (cykl 1)	273,57	
	Tydzień 5-52 (cykl 2-13)	390,00	
Dawkowanie oksykodonu CR (mg)	Tydzień 1 (cykl 0)	31,43	Wild 2010
	Tydzień 2-4 (cykl 1-3)	52,71	
	Tydzień 5-52 (cykl 4-12)	74,00	
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym korzystających ze świadczeń w ramach poradni leczenia bólu			
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym korzystających ze świadczeń w ramach poradni neurologicznej			
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym korzystających ze świadczeń w ramach poradni chirurgii urazowo-ortopedycznej			
Odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym korzystających ze świadczeń w ramach POZ			

Ograniczenia według wnioskodawcy

Przyjęcie w analizie całkowitych dziennych dawek TAP ER i oksykodonu CR w tygodniach 2-4 zostało skalkulowane w oparciu o dane dostępne w publikacji do badania Wild 2010.

4.3.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej dla bólu nienowotworowego

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Brak uwag do przyjętego porównania TAP ER vs OXY. W analizie nie przedstawiono zestawienia kosztów dla pozostałych technologii opcjonalnych. Szczegóły w rozdziale 4.3.3. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	Brak uwag do analizy kosztów-użyteczności.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	NFZ i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej	?	Uwagi opisano w rozdziale 4.3.3. Ocena modelu wnioskodawcy

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag, uzasadniono przyjęcie 52 tyg. horyzontu czasowego z uwagi na okres obserwacji badania klinicznego Wild 2010
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	W modelu zidentyfikowano nieliczne błędy - uwagi opisano w rozdziale 4.3.3. Ocena modelu wnioskodawcy

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.3.3. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu oraz walidację konwergencji. Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych obserwacyjnych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo komparatora z ocenianą interwencją w analizowanej populacji.

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modelu (zarówno dla bólu nowotworowego, jak i nienowotworowego) poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Zidentyfikowane błędy

W wyniku przeprowadzonej oceny modelu nie zidentyfikowano błędów obliczeniowych. Agencja zidentyfikowała natomiast nieliczne błędy w opisie analizy wnioskodawcy, np. str. 60 AE - błędny opis tygodni leczenia i cykli leczenia dla OXY w ramach kalkulacji kosztów leczenia. Wskazane błędy utrudniają analizę przedstawionych dokumentów oraz ograniczają ich wiarygodność.

Uwzględnienie wyników I-rzędowych punktów końcowych

W nawiązaniu do wyników analizy klinicznej i założenia wnioskodawcy o porównywalnej skuteczności TAP ER vs OXY, Agencja w uwagach w sprawie wymagań minimalnych, zwróciła uwagę na pominięcie w analizie ekonomicznej wyników I-rzędowych punktów końcowych z odnalezionych w analizie klinicznej badań Etropolski 2011, Afilalo 2010, Buynak 2010 oraz KF5503/12, w których wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść TAP ER odnośnie natężenia bólu. W odpowiedzi na uwagę Agencji wnioskodawca podkreślił, „*iz I rządowe punkty końcowe w badaniach Etropolski 2011, Afilalo 2010, Buynak 2010 oraz [redacted] dotyczyły oceny natężenia bólu. W badaniu o najdłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji (Wild 2010) żaden z analizowanych*

punktów końcowych nie był określony jako I rzędowy, gdyż ww. próba została zaprojektowana jako badanie bezpieczeństwa. W 4-tygodniowym badaniu Etropolski 2011 wyniki w zakresie oceny natężenia bólu przedstawiono jedynie dla 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (brak danych dla postaci ER). Metaanaliza wyników badania Afilalo 2010, Buynak 2010 i [redacted] w zakresie średnich zmian natężenia bólu (w skali NRS) po 15 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych [wyniki z ostatniego tygodnia fazy maintenance (LW) względem baseline] wykazała znamienność statystyczną na korzyść tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu. Z kolei wyniki badania Wild 2010 w zakresie różnic średnich zmian natężenia bólu po 52 tygodniach względem wartości wyjściowych nie wykazały znamienności statystycznej, co pozwala na wnioskowanie o porównywalnej skuteczności tapentadol o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w odniesieniu do ww. punktu końcowego. A zatem istotność statystyczna dotycząca natężenia bólu uzyskana w ramach metaanalizy wyników trzech badań w horyzoncie 15 tygodni nie została potwierdzona w badaniu o najdłuższym, rocznym okresie obserwacji (Wild 2010). W związku z powyższym w analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla porównania tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs oksykodon o przedłużonym uwalnianiu przyjęto, iż skuteczność porównywanych technologii w tym zakresie jest porównywalna i skupiono się na efektach zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tych opcji terapeutycznych”.

Agencja uznała wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę, tj. uwzględnienie w analizie ekonomicznej dla bólu nienowotworowego efektów zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii.

Wyznaczenie podstawy limitu

Na str. 54 analizy wnioskodawcy opisano, iż za podstawę limitu w nowej grupie limitowej przyjęto opakowanie preparatu Palexia retard o najniższej cenie hurtowej/DDD, który wg prognoz będzie najczęściej stosowany spośród opakowań o najniższej cenie hurtowej/DDD, tj. Palexia retard 100 mg, 60 tabl. Jednakże w Tabeli 22 na str. 53 AE wnioskodawcy w prognozowanych uśrednionych udziałach poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard jako najczęściej stosowane wskazano opakowanie Palexia retard 150 mg, 60 tabl (29,00%). Dla opakowania wskazanego jako podstawa limitu – Palexia retard 100 mg, 60 tabl – oszacowano udziały na poziomie 26,00%.

Z uwagi na to, iż Ustawa o refundacji nie precyzuje postępowania odnośnie wyboru opakowania, które ma stanowić podstawę limitu w grupie limitowej w przypadku, gdy dla wszystkich opakowań w grupie cena hurtowa/DDD jest równa, nie jest możliwe wskazanie jednego słusznego rozwiązania odnośnie wyboru opakowania stanowiącego podstawę limitu dla proponowanej grupy limitowej dla preparatu Palexia retard. Agencja, na podstawie własnych obliczeń wyznaczyła, iż przyjęcie jako podstawy limitu każdego innego niż najmniejsze opakowanie preparatu (tj. 50 mg, 60 tabl.) będzie powodowało wyższą odpłatność pacjenta. Koszty w perspektywie wspólnej nie ulegną zmianie, ponieważ cena detaliczna brutto będzie stała niezależnie od wyboru opakowania stanowiącego podstawę limitu.

Zestawienie oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych

Agencja zwróciła uwagę, iż analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę nie spełnia wymagań minimalnych dotyczących przedstawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, tj. nie przedstawiono ww. zestawienia dla wszystkich komparatorów, które mogą zostać zastąpione przez TAP ER w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny) oraz morfina (roztwór do wstrzykiwań). W odpowiedzi na pismo informujące o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca zaznaczył, iż nie przedstawiono przedmiotowego zestawienia dla wymienionych komparatorów, gdyż nie stanowiły one porównywanych technologii opcjonalnych w ramach analizy ekonomicznej. Leki te zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej w ramach kolejnej linii leczenia. Wnioskodawca zaznaczył również, iż „zgodnie z §4. ust 3 pkt 1 Rozporządzenia przegląd systematyczny, którego wyniki stanowią podstawę analizy ekonomicznej, powinien zawierać co najmniej jedną refundowaną technologię opcjonalną. Rozporządzenie nie nakłada zatem konieczności przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi możliwymi technologiami opcjonalnymi.” Należy jednak zaznaczyć, iż uwaga o niespełnieniu wymagań minimalnych nie dotyczyła przeglądu systematycznego czy przeprowadzenia porównania, ale przedstawienia zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych dla wszystkich technologii opcjonalnych. Z uwagi na nieuzupełnienie powyższego braku oraz niespełnienie wymagań minimalnych, w obliczeniach własnych Agencja przedstawiła zestawienie kosztów stosowania technologii wnioskowanej oraz wszystkich refundowanych technologii opcjonalnych.

Agencja zwróciła uwagę, iż analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę nie spełnia wymagania minimalnego dotyczącego przedstawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, tj. nie przedstawiono ww. zestawienia dla wszystkich komparatorów, które mogą zostać zastąpione przez tapentadol w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanyl (system transdermalny) oraz morfina (tabl. o przedłużonym uwalnianiu, tab. powł. roztwór do wstrzykiwań). W odpowiedzi na pismo informujące o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca zaznaczył iż nie przedstawiono przedmiotowego zestawienia dla wymienionych komparatorów, gdyż nie stanowiły one porównywanych technologii opcjonalnych w ramach analizy ekonomicznej. Leki te zostały uwzględnione w ramach kolejnej linii leczenia. Wnioskodawca zaznaczył również, iż „zgodnie z §4. ust 3 pkt 1 Rozporządzenia przegląd systematyczny, którego wyniki stanowią podstawę analizy ekonomicznej, powinien zawierać co najmniej jedną refundowaną technologię opcjonalną. Rozporządzenie nie nakłada zatem konieczności przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi możliwymi technologiami opcjonalnymi.” Należy jednak zaznaczyć, iż uwaga o niespełnieniu wymagania minimalnego nie dotyczyła przeglądu systematycznego czy przeprowadzenia porównania, ale przedstawienia zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych dla wszystkich technologii opcjonalnych. Z uwagi na nieuzupełnienie powyższego braku, w obliczeniach własnych Agencja przedstawiła zestawienie kosztów stosowania dla wszystkich technologii opcjonalnych.

Aktualność danych kosztowych

Koszty analgetyków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy zostały oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. i są aktualne na dzień złożenia wniosku. W toku prac nad analizą weryfikacyjną zostały opublikowane dwa kolejne Obwieszczenia MZ: z dnia 22 sierpnia 2014 r. oraz z dnia 22 października 2014 r. W Obwieszczeniu z dnia 22 sierpnia 2014 r. zidentyfikowano zmianę cen odnośnie preparatów zawierających morfinę, której koszty zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy, jednakże w obowiązującym na dzień zakończenia prac nad analizą weryfikacyjną Obwieszczeniu z dnia 22 października, wszystkie ceny powróciły do wartości z poprzedniego Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2014 r., w związku z czym wszystkie ceny są spójne z cenami uwzględnionymi pierwotnie w analizie wnioskodawcy. W związku z powyższym nie zachodziła konieczność aktualizacji obliczeń wnioskodawcy.

W związku z opublikowaniem dnia 5 listopada Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012, uległa zmianie wysokość progu opłacalności do wartości 119 577 PLN. Z tego względu obliczenia własne Agencji zostały przeprowadzone z uwzględnieniem nowej wartości progu.

4.3.4. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy – ból nienowotworowy

Tabela 45. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania TAP ER z oksykodonem w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	TAP ER	OXY
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,60144	0,54820

Tabela 46. Zestawienie kosztów dla porównania TAP ER z oksykodonem w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym (PLN)

Kategoria kosztów	TAP ER		OXY
	Z RSS	Bez RSS	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszty leków łącznie			1817,91
Koszty kolejnej linii leczenia	76,04		97,24
Koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nienowotworowym	2729,64		2729,64
Koszty profilaktyki zdarzeń niepożądanych	0,00		0,00
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	205,97		329,48

Kategoria kosztów	TAP ER		OXY
	Z RSS	Bez RSS	
Koszty łączne			4974,27
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorky			
Koszty leków łącznie			2074,58
Koszty kolejnej linii leczenia	86,20		110,22
Koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nienowotworowym	2729,64		2729,64
Koszty profilaktyki zdarzeń niepożądanych	29,00		30,92
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	438,86		700,72
Koszty łączne			5646,07

Tabela 47. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	TAP ER vs OXY	
	Z RSS	Bez RSS
Różnica wyników zdrowotnych QALYG	0,05324	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Różnica kosztów [PLN]		4 483,20
ICUR [PLN/QALYG]		84 210
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorky		
Różnica kosztów [PLN]		4 144,98
ICUR [PLN/QALYG]		77 857

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla bólu nienowotworowego wykazano, iż tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu jest technologią bardziej skuteczną oraz droższą. Oszacowane wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: [] PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 84 210 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS,
- w perspektywie wspólnej: [] PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 77 857 PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

i są niższe od progu opłacalności kosztowej wynoszącego 111 381 PLN/QALYG w 2014 r. TAP ERentadol jest więc technologią opłacalną kosztowo w porównaniu do oksykodonu.

4.3.5. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym na dzień złożenia wniosku 111 381 PLN w 2014 r., ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych. Szczegółowe ceny dla poszczególnych opakowań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Opakowanie	Cena wnioskowana	Cena progowa [PLN] Perspektywa NFZ		Cena progowa [PLN] Perspektywa wspólna	
		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
		Palexia retard 60tabl. a 50 mg	[]	[]	[]
Palexia retard 60tabl. a 100 mg	[]	[]	[]	[]	[]
Palexia retard 60tabl. a 150 mg	[]	[]	[]	[]	[]

Opakowanie	Cena wnioskowana	Cena progowa [PLN] Perspektywa NFZ		Cena progowa [PLN] Perspektywa wspólna	
Palexia retard 60tabl. a 200 mg					
Palexia retard 60tabl. a 250 mg					

W związku z opublikowaniem dnia 5 listopada Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012, uległa zmianie wysokość progu opłacalności do wartości 119 577 PLN. Z tego względu w obliczeniach własnych przedstawiła zaktualizowaną analizę progową z uwzględnieniem wartości nowego progu opłacalności.

4.3.6. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której oceniono wpływ zmian poniższych parametrów na wyniki analizy użyteczności kosztów dla bólu nienowotworowego:

- prawdopodobieństwo wystąpienia zapać oraz nudności/wymiotów,
- minimalna/maksymalna wartość prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać i nudności/wymiotów dla TAP ER,
- dawkowanie leków oraz przyjętych prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń klinicznych w oparciu o wyniki badań Afilalo 2010, Buynak 2010
- prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu, wyznaczonego w oparciu o wyniki badania Afilalo 2010,
- użyteczność stanu kontrolowanego bólu przewlekłego,
- obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zapać oraz/lub nudności/wymiotów w oparciu o dane z badania Schmier 2002 oraz Greiner 2006,
- dzienne dawkowanie zgodne ze średnim dawkowaniem TAP ER i OXY wyznaczonym w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (*safety population*) w badaniu Wild 2010,
- uwzględnienie miareczkowania dawki TAP ER z udziałem preparatu Palexia (o natychmiastowym uwalnianiu zamiast o przedłużonym uwalnianiu),
- minimalny/maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęty w oparciu o wyniki badania ankietowego,
- minimalna/maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, przyjęta w oparciu o wyniki badania ankietowego.

Zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności kosztowej TAP ER w porównaniu do oksykodonu w bólu nienowotworowym wystąpiła w przypadku przyjęcia w modelu wartości obniżenia użyteczności z powodu zapać i nudności/wymiotów na podstawie Schmier 2002 (0,14 zamiast 0,34) oraz wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zapać na podstawie Greiner 2006 (0,19 zamiast 0,113). Zmiana wnioskowania wystąpiła zarówno w perspektywie płatnika, jak i w wspólnej w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS. Wyznaczone w wyniku zmiany powyższych parametrów wartości ICUR wynosiły w zależności od wariantu odpowiednio od 160 089 do 185 339 PLN/QALYG dla parametrów z badania Shmier 2002 oraz od 142 387 do 164 846 PLN/QALYG dla parametrów z badania Greiner 2006 i były wyższe niż wyznaczony próg 111 381 PLN/QALYG.

W przypadku zmiany pozostałych parametrów wyniki analizy ekonomicznej były stabilne i nie prowadziły do zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności kosztowej TAP ER vs OXY (względne zmiany procentowe wartości ICUR w granicach od -7,3% do +2,6% ogółem i w granicach +28,2-32,0% w przypadku zmiany parametru dawkowania i prawdopodobieństw z badań Afilalo 2010, Buynak 2010 oraz

Tabela 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy oraz, w przypadku których wystąpiła duża zmiana ICUR

Perspektywa/wariant RSS	ICUR [PLN/QALYG]	Względna zmiana wartości ICUR [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [PLN/opakowanie]				
			Palexia retard 60 tabl. a 50 mg	Palexia retard 60 tabl. a 100 mg	Palexia retard 60 tabl. a 150 mg	Palexia retard 60 tabl. a 200 mg	Palexia retard 60 tabl. a 250 mg
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparc oraz nudności/wymiotów na podstawie Schmier 2002							
Perspektywa NFZ/z RSS							
Perspektywa NFZ/bez RSS	185 339	120,1%	113,04	226,07	339,11	452,14	565,18
Perspektywa wspólna/z RSS							
Perspektywa wspólna/ bez RSS	171 357	120,1%	121,48	242,96	364,44	485,92	607,40
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparc na podstawie Greiner 2006							
Perspektywa NFZ/z RSS							
Perspektywa NFZ/bez RSS	164 846	95,8%	121,36	242,72	364,08	485,44	606,80
Perspektywa wspólna/z RSS							
Perspektywa wspólna/ bez RSS	152 410	95,8%	129,79	259,58	389,37	519,16	648,95

4.3.7. Obliczenia własne Agencji

Analiza progowa z uwzględnieniem nowego progu opłacalności 119 577 PLN

W związku z opublikowaniem dnia 5 listopada Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012, uległa zmianie wysokość progu opłacalności do wartości 119 577 PLN. Z tego w poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej z uwzględnieniem wartości nowego progu opłacalności.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN w 2014 r., ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych. Szczegółowe ceny dla poszczególnych opakowań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Wyniki analizy progowej z uwzględnieniem nowego progu opłacalności

Opakowanie	Cena wnioskowana	Cena progowa [PLN] Perspektywa NFZ		Cena progowa [PLN] Perspektywa wspólna	
		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Palexia retard 60tabl. a 50 mg			204,30		212,70
Palexia retard 60tabl. a 100 mg			408,59		425,40
Palexia retard 60tabl. a 150 mg			612,89		638,10
Palexia retard 60tabl. a 200 mg			817,18		850,80
Palexia retard 60tabl. a 250 mg			1021,48		1063,50

Zestawienie kosztów stosowania

W nawiązaniu do dyskusji przedstawionej w rozdziale 4.3.3. *Ocena modelu wnioskodawcy*, poniżej przedstawiono obliczenia własne Agencji dotyczące zestawienia kosztów stosowania dla wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w bólu nienowotworowym, tj. buprenorfina (system transdERalny, tabl. podjęzykowe), morfina (roztwór do wstrzykiwań).

Zestawienie kosztów nabycia leku w populacji pacjentów z bólem nienowotworowym przedstawiono w perspektywie płatnika oraz w perspektywie wspólnej w horyzoncie 4 oraz 52 tygodni. W obliczeniach własnych Agencji uwzględniono parametry wykorzystane w analizie wnioskodawcy:

- średni koszt 1 mg rozważanych silnych opioidów ważony udziałami opakowań preparatów zawierających ww. postacie farmaceutyczne substancji czynnych w łącznej refundacji każdej z wymienionych postaci farmaceutycznych tych leków (na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających daną substancję czynną z okresu maj 2013 – kwiecień 2014 roku, na podstawie Komunikatów DGL zamieszczonych na stronie internetowej NFZ),
- wyznaczone dzienne dawki ekwianalgetyczne ww. silnych opioidów w odniesieniu do rozważanych w analizie podstawowej dawki TAP ER stosowanego w leczeniu bólu nienowotworowego (przyjęto, iż w horyzoncie analizy dawka będzie stała, nie uwzględniono niższego dawkowania w początkowym okresie leczenia),
- średnie koszty za DDD substancji czynnej (na podstawie WHO) ważone udziałami opakowań (na podstawie liczby DDD/zrefundowane opakowania) w łącznej refundacji poszczególnych substancji w danym wskazaniu oraz w podziale na postać leku (na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, zawierających daną substancję czynną z okresu maj 2013 – kwiecień 2014 roku, na podstawie Komunikatów DGL zamieszczonych na stronie internetowej NFZ),

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania poszczególnych technologii medycznych w horyzoncie 4 tygodni oraz 52 tygodni w terapii w bólu nienowotworowego.

Tabela 51. Zestawienie kosztów dla wnioskowanej technologii oraz refundowanych technologii opcjonalnych we wskazaniu ból nienowotworowy

Lek	Koszty z uwzględnieniem dziennej dawki wyznaczonej na podstawie dawek ekwianalgetycznych w odniesieniu do TAP ER		Koszty z uwzględnieniem kosztów za DDD	
	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Horyzont 4 tygodni				
Tapentadol z RSS	■	■	■	■
Tapentadol bez RSS	■	■	■	■
Oksykodon	227,80	259,97	230,88	263,48
Buprenorfina (system transdERalny)	25,42	28,20	22,60	25,07
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	78,25	111,76	69,55	99,34
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	85,83	115,53	54,47	73,32
Horyzont 52 tygodni				
Tapentadol z RSS	■	■	■	■
Tapentadol bez RSS	■	■	■	■

Lek	Koszty z uwzględnieniem dziennej dawki wyznaczonej na podstawie dawek ekwianalgetycznych w odniesieniu do TAP ER		Koszty z uwzględnieniem kosztów za DDD	
	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Oksykodon	2969,60	3388,86	3001,48	3425,24
Buprenorfina (system transdERalny)	331,38	367,67	293,75	325,92
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	1019,99	1456,90	904,18	1291,47
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	1118,80	1505,98	708,10	953,16

Na podstawie przeprowadzonego powyżej zestawienia kosztów stosowania poszczególnych technologii medycznych można zauważyć, że terapia preparatem Palexia retard jest najbardziej kosztowna ze wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych i refundowanych w bólu nienowotworowym zarówno w perspektywie NFZ i wspólnej, jak i w wariantach z/bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Nie przedstawiono zestawienia oszacowań wyników zdrowotnych dla wszystkich opcjonalnych technologii medycznych, ze względu na brak odnalezienia odpowiednich badań klinicznych w przeglądzie systematycznym analizy.

4.4. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

4.4.1. Ból nowotworowy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania TAP ER o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w porównaniu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w 4-tygodniowym horyzoncie czasowym w perspektywie NFZ i wspólnej. W analizie uwzględniono koszty leczenia z udziałem TAP ER i oksykodonu, koszty kolejnej linii leczenia, koszty opieki nad pacjentem oraz koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych efektów zdrowotnych dotyczących skuteczności, w modelu wnioskodawcy uwzględniono dane dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę dla porównania TAP ER vs OXY w badaniu Imanaka 2013.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla bólu nowotworowego wykazano, iż tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu jest technologią bardziej skuteczną oraz droższą. Oszacowane wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: ████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 58 953 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS oraz,
- w perspektywie wspólnej: ████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 50 498 PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

i są niższe od określonego progu opłacalności kosztowej wynoszącego 111 381 PLN/QALYG w 2014 r. W związku z powyższym tapentadol jest technologią opłacalną kosztowo w porównaniu do oksykodonu. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej poniżej progu opłacalności wynoszącym w 2014 r. 111 381 PLN, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

W analizie wrażliwości, zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności kosztowej TAP ER w porównaniu do oksykodonu w bólu nowotworowym wystąpiła tylko w przypadku przyjęcia maksymalnego prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP ER w badaniu

Imanaka 2013. Zmiana wnioskowania, tj. technologia z opłacalnej stała się nieopłacalna względem progu 111 381 PLN, wystąpiła zarówno w perspektywie płatnika, jak i w wspólnej w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS. Duże obniżenie procentowe ICUR w stosunku wartości w analizie podstawowej (od -45% do -50%), które nie prowadzi do zmiany wnioskowania nastąpiło natomiast w przypadku przyjęcia minimalnego prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP ER w badaniu Imanaka 2013.

Agencja przedstawiła wyniki obliczeń własnych dla korekty zidentyfikowanego błędu obliczeniowego, uwzględnienia alternatywnej wartości obniżenia użyteczności z powodu zaparć z analizy NICE 2012 oraz przedstawiła wyniki zestawienia kosztów dla TAP ER oraz technologii opcjonalnych w bólu nowotworowym.

Wartości ICUR, będące wynikiem skorygowania błędu obliczeniowego w średniej ważonej, zmieniły się o kilka tys. PLN i nie spowodowały przekroczenia progu opłacalności, tym samym obliczona cena progowa była w dalszym ciągu wyższa od wnioskowanej). Wartości ICUR uzyskane w wyniku skorygowania błędu wynosiły: dla perspektywy NFZ: [redacted] PLN/QALYG z RSS i 63 184 PLN/QALYG bez RSS (zamiast [redacted] z RSS i 58 953 bez RSS) oraz dla perspektywy wspólnej: [redacted] PLN/QALYG z RSS i 54 123 PLN/QALYG bez RSS (zamiast [redacted] z RSS i 50 498 bez RSS). Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN w 2014 r., ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

Na podstawie przeprowadzonego przez Agencję zestawienia kosztów nabycia poszczególnych leków w horyzoncie 4 tygodni, można stwierdzić, że terapia preparatem Palexia retard jest najbardziej kosztowna w porównaniu do wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych w bólu nowotworowym, zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej w wariantach z uwzględnienia proponowanego RSS. [redacted]

4.4.2. Ból nienowotworowy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania TAP ER o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w porównaniu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym w perspektywie NFZ i wspólnej. W analizie uwzględniono koszty leczenia z udziałem TAP ER i oksykodonu, koszty kolejnej linii leczenia, koszty opieki nad pacjentem oraz koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych efektów zdrowotnych dotyczących skuteczności, w modelu wnioskodawcy uwzględniono dane dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę dla porównania TAP ER vs OXY w badaniu Wild 2010.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla bólu nienowotworowego wykazano, iż tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu jest technologią bardziej skuteczną oraz droższą. Oszacowane wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: [redacted] PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 84 210 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS,
- w perspektywie wspólnej: [redacted] PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 77 857 PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

i są niższe od progu opłacalności kosztowej wynoszącego 111 381 PLN/QALYG. TAP ER jest więc technologią opłacalną kosztowo w porównaniu do oksykodonu. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

W analizie wrażliwości wnioskodawcy, zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności kosztowej TAP ER w porównaniu do oksykodonu w bólu nienowotworowym wystąpiła w przypadku przyjęcia w modelu wartości obniżenia użyteczności z powodu zaparć i nudności/wymiotów na podstawie Schmier 2002 (0,14 zamiast 0,34) oraz wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparć na podstawie Greiner 2006 (0,19 zamiast 0,113). Zmiana wnioskowania wystąpiła zarówno

w perspektywie płatnika, jak i w wspólnej w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS. Wyznaczone w wyniku zmiany powyższych parametrów wartości ICUR wynosiły w zależności od wariantu odpowiednio od 160 089 do 185 339 PLN/QALYG dla parametrów z badania Shmier 2002 oraz od 142 387 do 164 846 PLN/QALYG dla parametrów z badania Greiner 2006 i były wyższe niż wyznaczony próg 111 381 PLN/QALYG.

W związku ze zmianą wysokości progu opłacalności w trakcie prac nad analizą Agencja przeliczyła, że przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym aktualnie 119 577 PLN w 2014 r., ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

Agencja przedstawiła wyniki zestawienia kosztów dla TAP ER oraz technologii opcjonalnych w bólu nienowotworowym. Na podstawie przeprowadzonego powyżej zestawienia kosztów stosowania poszczególnych technologii medycznych można zauważyć, że terapia preparatem Palexia retard jest najbardziej kosztowna ze wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych i refundowanych w bólu nienowotworowym zarówno w perspektywie NFZ i wspólnej, jak i w wariantach z/bez uwzględnienia proponowanego RSS.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza wnioskodawcy miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ oraz pacjenta związanych z refundacją produktu leczniczego Palexia reterd zawierającego tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z bólem przewlekłym o dużym nasileniu. Ze względu na wnioskowane 2 wskazania refundacyjne oszacowania populacji dokonano w dwóch osobnych grupach tj. osoby dorosłe z przewlekłym bólem nowotworowym oraz osoby dorosłe z przewlekłym bólem nienowotworowym.

Wielkość populacji docelowej pacjentów oszacowano w oparciu o:

- prognozowaną wielkość populacji osób dorosłych (≥ 18 r.ż.) w Polsce w latach 2014 – 2016 (dane GUS)
- dane literaturowe: dane epidemiologiczne na temat częstości występowania nienowotworowego bólu przewlekłego (Dobrogowski 2013, Kocot-Kępska 2004, Breivik 206) oraz średniej liczby osób z nowotworowym bólem przewlekłym (Cialkowska-Rysz 2013, Jarosz 2013, Krzemieniecki 2005, Hilgier 2006),
- wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród polskich ekspertów i autorów publikacji.

Populacja osób z przewlekłym bólem nowotworowym

Na podstawie opublikowanych danych literaturowych, populację osób dorosłych z przewlekłym bólem nowotworowym określono na 200 000 osób rocznie (Cialkowska-Rysz 2013, Jarosz 2013, Krzemieniecki 2005, Hilgier 2006).

Populacja osób z przewlekłym bólem nienowotworowym

Wielkość populacji z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu oszacowano w oparciu o liczbę ludności Polski ≥ 18 r.ż. (dane z GUS). Do oszacowania populacji docelowej posłużono się danymi uzyskanymi z przeprowadzonego badania przez firmę Mundipharma w roku 2003 (celem

badania było określenie chorobowości zespołów bólu przewlekłego w Europie, w tym wśród populacji polskiej).

Następnie na podstawie publikacji Kocot-Kępska 2004 przyjęto, że odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, stosujących przepisane leki przeciwbólowe wyniesie 33,33%, z czego odsetek pacjentów stosujących silne opioidy 4%.

Oszacowano, że odsetek pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym wyniesie 61%, a pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym 39% z łącznej liczby dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu.

Oszacowanie udziałów w rynku dotyczących sprzedaży silnych opioidów oparto na danych NFZ, dotyczących liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych poszczególnych produktów leczniczych (komunikaty DGL), których zakres refundowanych wskazań jest zgodny z technologią wnioskowaną. Przy założeniu trendu liniowego sprzedaży poszczególnych leków oraz z uwzględnieniem wielkości dobowej dawki poszczególnych leków (DDD), określonej na stronie WHO, oszacowano przyszłe miesięczne poziomy sprzedaży wyrażone w DDD.

Dane dotyczące przejęcia udziałów poszczególnych analgetyków przez lek Palexia retard, oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego.

Perspektywa

NFZ i pacjenta

Horyzont czasowy

Dwa lata (lata 2015-2016)

Przyjęto, że refundacja przedmiotowego produktu leczniczego rozpocznie się w styczniu 2015 roku i zgodnie z pierwszą decyzją administracyjną o objęciu refundacją będzie obowiązywać przez okres 2 lat.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji leku Palexia retard w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych;
- scenariusz nowy - zakładający, że lek Palexia retard uzyska refundację w ramach nowej grupy limitowej, we wskazaniach *Nowotwory złośliwe* (wydawany bezpłatnie) oraz *We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach* (odpłatność ryczałtowa).

Założono, że współczynnik *compliance* wyniesie 100%. Wyniki analizy przedstawiono bez oraz z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS). Przyjęto, iż średni czas trwania terapii silnymi opioidami wyniesie 1 rok (365 dni).

Wnioskodawca zaznaczył, iż zgodnie z informacjami uzyskanymi od zleceniodawcy, technologia wnioskowana dostępna będzie w sprzedaży w Polsce w drugiej połowie 2014 roku. W związku z tym przyjęto, iż roczna sprzedaż tego leku w scenariuszu istniejącym tj. przy braku refundacji (lata 2015 - 2016) będzie równa podwójnej sprzedaży leku ze stanu aktualnego (dotyczy liczby sprzedanych DDD z pierwszej połowy 2014 roku, na podstawie której wyznaczono liczbę rocznych pacjentoterapii). Przyjęto, iż roczna sprzedaż TAP ER w 2015 i 2016 roku horyzontu analizy czyli w ciągu dwóch lat od momentu wprowadzenia go na rynek polski bez refundacji utrzyma się na stałym poziomie. Przyjęte założenie, oparto i potwierdzono na podstawie danych sprzedażowych dla leku Targin (oksykodon + nalokson), gdzie nastąpiła stabilizacja sprzedaży w ciągu dwóch lat od wprowadzenia leku na rynek.

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że technologia wnioskowana będzie przejmowała udziały od leków, których zakres wskazań refundacyjnych obejmuje leczenie pacjentów z bólem przewlekłym:

- w przypadku bólu nowotworowego: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanyl (system transdermalny), metadon (syrop), morfina (tabletki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu) i oksykodon (tabletki o przedłużonym uwalnianiu); natomiast udziały preparatów zawierających morfinę w postaci roztworu do wstrzykiwań w rozważanym horyzoncie czasowym analizy pozostaną na niezmiennym poziomie (TAP er nie będzie przejmował udziałów morfiny zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów).
- w przypadku bólu nienowotworowego: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), oksykodon (tabletki o przedłużonym uwalnianiu),

Procentowy udział TAP ER o przedłużonym uwalnianiu w sytuacji objęcia refundacją, oszacowano na podstawie zebranych danych z badania ankietowego (poprzez określenie odsetka pacjentów, u których stosowany dotychczas silny opioid zostanie zastąpiony tapentadolem) oraz przez oszacowanie zużycia rozważanych w analizie analgetyków (na podstawie liczby sprzedanych DDD dla poszczególnego opioidu w stosunku do ogółu).

Prognozowany udział w sprzedaży TAP ER po wprowadzeniu refundacji oparto na danych sprzedażowych oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (dane dotyczące sprzedaży oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (raport IMS Health) od stycznia 2010 roku do grudnia 2012 roku).

Koszty

Uwzględniono jedynie koszty nabycia substancji czynnej.

Pominięto koszty pacjentów przebywających w hospicjach (stacjonarnych lub domowych) ponieważ są one niezależne od opcji terapeutycznej (są nieróżniące między rozpatrywanymi scenariuszami).

Dane źródłowe dotyczące kosztów:

- taryfikatory opłat Ministerstwa Zdrowia,
- dzienny koszt terapii z udziałem uwzględnianych leków oparto na wielkości DDD (WHO)
- dane dotyczące ceny zbytu netto poszczególnych opakowań produktu leczniczego Palexia retard uzyskano od zleceniodawcy - firmy STADA Poland Sp. z o. o.,
- oszacowania cen poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard przeprowadzono zgodnie z marżami obowiązującymi według *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Populację oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych oraz wyników z przeprowadzonego badania ankietowego. Szczegółowe uwagi opisano pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK/?	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Na podstawie danych sprzedażowych dla leku oksykodon, założono że największy wzrost sprzedaży nastąpi po pierwszym miesiącu po wprowadzeniu refundacji. Brak uzasadnienia stabilizacji rynku. Uwagi Agencji pod tabelą.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Szczegółowe uwagi zamieszczono pod tabelą (Aktualność danych kosztowych oraz leków obecnie stosowanych)
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Brak jest uzasadnienia, dlaczego po objęciu refundacją wnioskowanego leku w scenariuszu nowym, nie przejmie on udziału morfiny do wstrzykiwań (tj. założono, że morfina pozostanie na niezmiennym poziomie). Wnioskodawca założył, że po wprowadzeniu refundacji technologia wnioskowana przejmie udziały silnych opioidów dotychczas stosowanych w tych samych wskazaniach. Przejęcie udziałów oszacowano na podstawie opinii ankietowanych ekspertów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		Szczegółowe uwagi Agencji pod tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	<p>Przyjęte założenia dotyczące wyboru komparatorów pomiędzy analizami są rozbieżne, tj. w AKL wnioskodawcy na podstawie odnalezionych badań randomizowanych przyjęto za komparatory w obu wskazaniach morfinę tabl. o kontrolowanym uwalnianiu oraz oksykodon (tabl. o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu), a w AE wnioskodawcy tylko oksykodon (tabletki o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu), natomiast w analizie wpływu na budżet we wskazaniu nowotwory złośliwe wnioskodawca jako technologie alternatywne przyjął: buprenorfinę (system transdermalny, tabl. podjęzykowe), fentanyl (system transdermalny), metadon (syrop), morfinę (tabl. o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu) i oksykodon (tabl. o przedłużonym uwalnianiu), a we wskazaniu ból nienowotworowy: buprenorfinę (system transdermalny, tabl. podjęzykowe) oraz oksykodon (tabl. o przedłużonym uwalnianiu).</p> <p>Szczegółowe uwagi dotyczące wyboru komparatorów Agencji przedstawiono w rozdziale 3.1.2 <i>Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.</i></p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	n/d	Brak danych od NFZ – lek nie jest aktualnie refundowany.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie we wskazaniu: nowotwory złośliwe oraz na rzycał: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Technologia wnioskowana wykazuje odmienny mechanizm działania tj. jest przedstawicielem nowej klasy farmakologicznej leków przeciwbólowych MOR-NRI, łączącym dwa mechanizmy działania (MOR i NRI) w jednej cząsteczce leku, co zapewnia skuteczność leczenia w leczeniu bólu nocyceptywnego i neuropatycznego oraz przyczynia się do mniejszej częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Ponadto ze względu na odmienną postać i podanie leku, Tapentadol nie kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej do grupy buprenorfiny i fentanylu (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu podawany jest doustnie, a buprenorfina podawana jest podjęzykowo lub przezskórnie, a fentanyl podpalczkowo lub przezskórnie). Nie można także zakwalifikować do grupy metadonu, morfiny i oksykodonu, ze względu na konstrukcję grup limitowych tj. grupy te są skojarzone z nazwami substancji czynnych.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	n/d	Analiza zawiera propozycję RSS
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Wnioskodawca nie przedstawił wystarczającego uzasadnienia na jakiej podstawie uwzględniona została sprzedaż oksykodonu do oszacowania średniej rocznej sprzedaży TAP ER w scenariuszu nowym w horyzoncie 2 lat. Nie podano również

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		źródeł danych dotyczących cen detalicznych TAP ER uwzględnionych w scenariuszu istniejącym.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Nie	Brak uwag

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

Wnioskodawca założył, iż po wprowadzeniu do sprzedaży leku Palexia retard tj. od stycznia 2015 roku, osiągnie on stabilizację w analizowanym rynku (2015-2016r.) w przypadku braku jego refundacji (szczegółowe informacje w rozdz. 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy). Założenie dotyczące stabilności rynku, uzasadniono danymi sprzedażowymi dla leku Targin (oksykodon+nalokson), którego roczna sprzedaż w ciągu dwóch lat od momentu wprowadzenia go na rynek bez refundacji, utrzymywała się na stałym poziomie. Jednakże wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia, czy sprzedaż leku wnioskowanego osiągnie stabilizację w rynku po wprowadzeniu go do refundacji. W związku z powyższym, informacja przedstawiona przez wnioskodawcę jest niepełna.

Wielkość populacji docelowej

Oszacowaną w analizie wnioskodawcy liczebność populacji docelowej Agencja zweryfikowała poprzez porównanie z danymi otrzymanymi od ekspertów klinicznych. Ekspertki Agencji, zapytani o liczebność populacji docelowej wskazali następujące wartości dla bólu nowotworowym o dużym nasileniu:

- Dr n. med. Jadwiga Pyszkowska – ok kilku tys. rocznie
- ██████████ – przewlekły ból nowotworowy o natężeniu od umiarkowanego do silnego dotyczy ok. 53% chorych na jakimkolwiek etapie choroby oraz ok. 64% w schyłkowym okresie choroby, który trwa ok 3-6 miesięcy. Uwzględniając liczbę zgonów z powodu nowotworu złośliwego rocznie, która wynosi 93 000 otrzymano, że populacja chorych wymagających leczenia w każdym miesiącu wyniesie ok 15 tys., z czego 1/3 wymaga leczenia bólu o nasileniu umiarkowanym – ciężkim tj. 5 tys. Dodatkowo, doliczając pacjentów z bólem nowotworowym niebędących w stadium terminalnym (ok. 5-120 tys.), otrzymano liczbę chorych z przewlekłym bólem o dużym natężeniu na poziomie 10-15 tys., z czego zdaniem eksperta tapentadol ER będzie stosowany u ok. 10-15% tj. 2-3 tys. chorych miesięcznie
- ██████████ – „ok. 200 tys. osób, ok. 50 tys. osób ok 10-20%”
- ██████████ – brak danych
- ██████████ – leczenie bólu przewlekłego u ok. 5-10% chorych z nowymi rozpoznaniem rocznie (tj. 5-10% z 140 tys. nowych rozpoznań (7-14 tys.)) oraz ok 30% pacjentów z nowotworami złośliwymi.

W zakresie populacji z przewlekłym bólem nienowotworowym eksperci wskazali:

- Dr n. med. Jadwiga Pyszkowska – do 1 tys. rocznie
- ██████████ – populacja trudna do oszacowania . należy przyjąć, że z powodu opioidofobi TAP ER będzie znacznie rzadziej stosowany niż wynikałoby to z zapotrzebowania.
- ██████████ – „ok. 20 tys. osób, ok. 10 tys. osób ok 10-20%”
- ██████████ – osteoporoza ok 50 tys. (200 tys. leczonych), choroba zwyrodnieniowa ok. 50 tys. (1,2 mln leczonych), inne choroby stawów 2-3 tys.
- ██████████ brak danych

Biorąc pod uwagę zakres populacji wskazanej przez ekspertów na poziomie:

- w bólu nowotworowym: od kilku tys. do kilkunastu tys.

- w bólu nienowotworowym: od ok. 1 tys. do ponad 100 tys.

nie można precyzyjnie określić, czy wartości oszacowane przez wnioskodawcę będą odpowiadać rzeczywistej wielkości populacji docelowej.

Wnioskodawca oszacował, że liczebność populacji docelowej dla TAP ER wyniesie

- w bólu nowotworowym: ok. 85 tys., z czego TAP ER stosowany będzie u ok. 1,1-1,7 tys.
- w bólu nienowotworowym: ok. 54 tys. z czego TAP ER stosowany będzie u ok. 0,7-1,1 tys.

Dodatkowo, w ramach weryfikacji liczebności populacji uwzględnionej w analizach wnioskodawcy Agencja porównała wielkość oszacowanych wyników w scenariuszu aktualnym (w 2014 r.) analizy BIA, które oszacowano na podstawie wyznaczonej populacji docelowej, z szacunkowymi wartościami, dotyczącymi sprzedaży technologii opcjonalnych w 2014 r., określonych na podstawie danych refundacyjnych z komunikatów DGL. Otrzymano wartości odpowiednio ok. 61 mln oraz ok. 70 mln. Dane te potwierdzają zatem poprawność wielkości oszacowanej populacji docelowej określonej w analizie wnioskodawcy.

Należy jednak zauważyć, że kluczowym parametrem analizy, wpływającym na uzyskiwane wyniki inkrementalne nie jest wielkość populacji docelowej, lecz przyjęte założenie o poziomie sprzedaży leku TAP ER w scenariuszu nowym, wyznaczone na podstawie danych historycznych dla oksykodonu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu. Wnioskodawca przyjął, że wielkość refundacji TAP ER w scenariuszu nowym będzie na podobnym poziomie jak w przypadku objęcia refundacją OXY ER w okresie pierwszych 2 lat (tj. od stycznia 2011 r.). Szczegółowe uwagi opisano poniżej.

Oszacowania dotyczące sprzedaży TAP ER

Agencja zwróciła uwagę na brak uzasadnienia w zakresie uwzględnionej w analizie wnioskodawcy liczby sprzedanych opakowań oksykodonu w pierwszych dwóch latach refundacji, na podstawie której oszacowano średnią roczną sprzedaż TAP ER w scenariuszu nowym. W odpowiedzi na uwagę Agencji w uzupełnieniach analiz do wymagań minimalnych wnioskodawca oświadczył, iż „*mając na uwadze rodzaj i drogę podania wnioskowanego leku, a także dostępność danych sprzedażowych opioidów, dla których można przeanalizować dynamikę sprzedaży przed i po wprowadzeniu refundacji, do kalkulacji udziałów w rynku TAP ER o przedłużonym uwalnianiu za najodpowiedniejsze uznano dane dotyczące oksykodonu ER*”.

Agencja uznała wyjaśnienia wnioskodawcy, jednakże zwróciła uwagę na niską wiarygodność przyjętych założeń w zakresie poziomu sprzedaży wnioskowanego leku TAP ER w scenariuszu nowym.

Dodatkowo, w celu weryfikacji poprawności przyjętych założeń, Agencja porównała uwzględnioną w analizie BIA wielkość sprzedaży wnioskowanego leku z deklaracją w zakresie rocznej wielkości dostaw tapentadolu po objęciu go refundacją. Dane określone we wniosku refundacyjnym dla poszczególnych opakowań leku Palexia retard, dotyczące deklarowanej wielkości dostaw w czasie 2 lat od objęcia refundacją są spójne w wartościami uwzględnionymi w analizie wpływu na budżet w scenariuszu nowym.

Aktualność danych kosztowych oraz leków obecnie stosowanych

Koszty analgetyków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy zostały oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. i są aktualne na dzień złożenia wniosku. W toku prac nad analizą weryfikacyjną w Agencji zostały opublikowane dwa kolejne Obwieszczenia MZ: z dnia 22 sierpnia 2014 r. oraz z dnia 22 października 2014 r. W Obwieszczeniu z dnia 22 sierpnia 2014 r. zidentyfikowano zmianę cen odnośnie preparatów zawierających morfinę, której koszty zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy, jednakże w obowiązującym na dzień zakończenia prac nad analizą weryfikacyjną Agencji Obwieszczeniu z dnia 22 października, wszystkie ceny uwzględnione w analizach wnioskodawcy są spójne z cenami z Obwieszczenia z dnia 24 czerwca 2014 r. W związku z powyższym nie była konieczna aktualizacja obliczeń wnioskodawcy.

Uwzględnione komparatory

Wnioskodawca w BIA uwzględnił jako refundowane technologie opcjonalne, od których TAP ER będzie przejmował udziały w rynku, inne leki niż w przypadku pozostałych części raportu HTA., tj. we wskazaniu ból nowotworowy: buprenorfinę (system transdermalny, tabl. podjęzykowe), fentanyl (system transdermalny), metadon (syrop), morfinę (tabl. o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu) i oksykodon (tabl. o przedłużonym uwalnianiu), a we wskazaniu ból nienowotworowy: buprenorfinę

(system transdermalny, tabl. podjęzykowe) oraz oksykodon (tabl. o przedłużonym uwalnianiu). Uzasadnił to przeprowadzonym badaniem ankietowym wśród ekspertów klinicznych, którzy wskazali na odsetki przejętych udziałów w rynku przez TAP ER od poszczególnych leków. Agencja zwróciła uwagę na brak przedstawienia pytań oraz odpowiedzi ekspertów w zakresie pytań 20-23, dotyczących wyboru komparatorów do analiz, jak również brak możliwości odpowiedzi ekspertów odnośnie przejęcia udziałów przez TAP ER od technologii opcjonalnych, innych niż wskazane w ankiecie przez wnioskodawcę. W związku z tym, założenie wnioskodawcy w analizie BIA, iż TAP ER nie będzie przejmował udziałów w rynku m.in. morfiny w tabl. powł. oraz roztworu dożylnego nie znajduje uzasadnienia. Co więcej, w odpowiedzi ekspertów medycznych, uzyskanych przez Agencję, tapentadol będzie przejmował udziały od wszystkich opioidów, w tym wskazanej powyżej morfiny iv. oraz tabl. powł. Nie mniej jednak, mając na uwadze inną postać farmaceutyczną niż tabletki o przedłużonym uwalnianiu, prawdopodobnie wskazane produkty lecznicze będą w najmniejszym stopniu zastępowane przez wnioskowany lek. Agencja nie modyfikowała założeń w tym zakresie, ze względu na brak innych wiarygodnych danych dotyczących przejęcia udziałów TAP ER od refundowanych komparatorów, niż uwzględnione przez wnioskodawcę (na podstawie odpowiedzi ekspertów w zakresie struktury rynku po wprowadzeniu refundacji TAP ER). Brak uwzględnienia morfiny w tabl. powł. i iv. stanowi tym samym ograniczenie przedstawionej analizy wpływu na budżet.

Dodatkowy refundowany komparator

W trakcie prac nad analizą weryfikacyjną Agencja zwróciła uwagę, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ: z dnia 22 października 2014 r., od 1 listopada 2014 refundacją zostanie objęty lek Targin (oksykodon + nalokson) we wskazaniu: *Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia opioidowe*. Targin jest potencjalnym komperatorem dla TAP ER, lecz nie został uwzględniony w analizach wnioskodawcy jako technologia opcjonalna ze względu na brak refundacji. Z obliczeń własnych Agencji wykonanych w części ekonomicznej wynika, że Palexia retard jest lekiem droższym od leku Targin z uwzględnieniem RSS dla obu produktów. Z kolei Targin ma najwyższy koszt spośród pozostałych refundowanych technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie. W związku z powyższym oraz mając na uwadze brak wiarygodnych danych na temat zmiany struktury rynku po wprowadzeniu refundacji leku Targin, Agencja nie uwzględniła w obliczeniach własnych powyższej zmiany w zakresie refundowanych kompartorów. Należy zaznaczyć, że jest to podejście konserwatywne, tj. zawyżające oszacowania kosztów inkrementalnych w analizie wpływu na budżet (TAP ER przejmując w scenariuszu nowym udziały od leków tańszych niż Targin, spowoduje wyższe koszty inkrementalne, niż w przypadku uwzględnienia przejęcia części udziałów od leku Targin).

Poziom odpłatności

Agencja przeliczyła dodatkowo poziom odpłatności dla wnioskowanego leku zgodnie z obowiązującą od 2015 r. wysokością minimalnego kosztu wynagrodzenia za pracę, wynoszącą 1750 zł. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, przy wysokości wnioskowanej ceny leku Palexia retard we wskazaniu ból nienowotworowy lek będzie kwalifikował się do poziomu odpłatności ryczałt. Tym samym, zmiana wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę od 2015 r. nie zmieni poziomu odpłatności wnioskowanego leku we wskazaniu ból nienowotworowy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Liczba pacjentów		
	Ogółem	Z bólem nowotworowym	Z bólem nienowotworowym
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: 139 014 Rok 2: 138 960	Rok 1: 85 277 Rok 2: 85 77	Rok 1: 53 737 Rok 2: 53 683
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 139 014 Rok 2: 138 960	Rok 1: 85 277 Rok 2: 85 77	Rok 1: 53 737 Rok 2: 53 683
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	26	16	11
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie	Rok 1: 52	Rok 1: 31	Rok 1: 21

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 2: 53	Rok 2: 32	Rok 2: 21
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 1884 Rok 2: 2857	Rok 1: 1133 Rok 2: 1718	Rok 1: 752 Rok 2: 1140

Liczbę pacjentów, którzy obecnie stosują tapentadol oszacowano w oparciu o sprzedaż TAP ER w roku 2014 (dane dostarczone przez producenta, ok. 500 opakowań leku). Na podstawie liczby sprzedaży opakowań leku oraz zalecanej wielkości DDD przez WHO, obliczono liczbę DDD przypadającą na każde opakowanie preparatu. Pozwoliło to na oszacowanie liczby rocznych pacjentoterapii w udziale preparatu Palexia retard równą 26.

W przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (brak jego refundacji) przyjęto, iż liczba pacjentoterapii w scenariuszu istniejącym (rok 2015 i 2016) będzie równa podwojonej wielkości pacjentoterapii i w kolejnych latach utrzyma się na stałym poziomie. Powyższe założenia oparto na danych sprzedażowych z pierwszej połowy 2014 roku dla produktu Palexia retard. Przyjęte założenie o podwojonej sprzedaży TAP ER w analizowanym horyzoncie czasowym, potwierdziły uzyskane dane sprzedażowe produktu leczniczego Targin (dane IMS Health dostarczone przez producenta), którego roczna sprzedaż w ciągu dwóch lat od momentu wprowadzenia go na rynek polski (bez refundacji) utrzymywała się na względnie stałym poziomie.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet, z perspektywy NFZ oraz pacjenta. Ze względu na fakt, że technologia wnioskowana będzie stosowana w dwóch populacjach tj. u pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, dla przejrzystości raportu zdecydowano się na przedstawienie wyników analizy wpływu na budżet w osobnych rozdziałach dla obu wskazań.

5.3.1.1. Wyniki analizy wpływu na budżet – ból nowotworowy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący (PLN)

Scenariusz „istniejący”						
Perspektywa		Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta		
		2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.	
WARIANT PODSTAWOWY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedl. uwalnianiu		0	0	323 587	328 491
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe		829 185	827 116	0	0
	Buprenorfina, system transdermalny		18 465 107	19 154 485	1 289 879	1 338 036
	Fentanyl, system transdermalny		14 039 375	12 220 323	1 358 117	1 182 149
	Metadon, syrop		247 936	249 811	38 089	38 377
	Morfina, tabl. o przedl. zmodyfikowanym uwalnianiu		3 520 536	3 253 576	351 512	324 857
	Morfina, roztwór do wstrzykiwań		885 718	799 209	53 652	48 412
	Oksykodon, tabl. o przedl. uwalnianiu		7 764 825	8 228 328	1 096 278	1 161 717
	Koszty komparatorów łącznie		45 752 682	44 732 848	4 187 527	4 093 548
	Koszty całkowite		45 752 682	44 732 848	4 511 114	4 422 039

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (PLN)

Koszty inkrementalne						
Perspektywa			Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
			2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.
I WARIANT PODSTAWOWY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedl. uwalnianiu	Z RSS				
		Bez RSS	10 334 897	15 670 413	28 401	37 782
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe		799 466	781 047	0	0
	Buprenorfina, system transdermalny		18 266 707	18 834 663	1 276 020	1 315 695
	Fentanyl, system transdermalny		13 814 746	11 916 479	1 336 388	1 152 756
	Metadon, syrop		247 048	248 421	37 953	38 164
Morfina, tabl. o przedl. zmodyfikowanym uwalnianiu		3 377 514	3 048 169	337 232	304 348	

Koszty inkrementalne					
Perspektywa		Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
		2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.
Morfina, roztwór do wstrzykiwań		885 718	799 209	53 652	48 412
Oksykodon, tabl. o przedł. uwalnianiu		7 644 299	8 029 850	1 079 261	1 133 695
Koszty komparatorów łącznie		45 035 497	43 657 839	4 120 505	3 993 069
Koszty całkowite		Z RSS			
		Bez RSS	55 370 394	59 328 252	4 148 906

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty [+]/oszczędności [-] inkrementalne – wariant podstawowy (PLN)

Koszty inkrementalne						
Perspektywa		Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta		
		2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.	
WARIANT PODSTAWOWY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedł. uwalnianiu	Z RSS				
		Bez RSS	10 334 897	15 670 413	-295 187	-290 709
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe		-29 719	-46 068	0	0
	Buprenorfina, system transderalny		-198 401	-319 822	-13 859	-22 341
	Fentanyl, system transderalny		-224 629	-303 843	-21 730	-29 393
	Metadon, syrop		-888	-1 390	-136	-214
	Morfina, tabl. o przedł. zmodyfikowanym uwalnianiu		-143 022	-205 407	-14 280	-20 509
	Morfina, roztwór do wstrzykiwań		0	0	0	0
	Oksykodon, tabl. o przedł. uwalnianiu		-120 526	-198 477	-17 017	-28 022
	Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)		Z RSS			
Bez RSS			9 617 712	14 595 405	-362 209	-391 188

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty [+]/oszczędności [-] inkrementalne – warianty skrajne (PLN)

Perspektywa		Koszty inkrementalne				
		Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta		
		2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.	
WARIANT MINIMALNY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedł. uwalnianiu	Z RSS				
		Bez RSS	5 893 454	11 918 938	-271 148	-183 636
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe		-16 585	-34 831	0	0
	Buprenorfina, system transderalny		-110 721	-241 812	-25 922	-86 850
	Fentanyl, system transderalny		-125 358	-229 731	-40 644	-114 263
	Metadon, syrop		-495	-1 051	-255	-830
	Morfina, tabl. o przedł. zmodyfikowanym uwalnianiu		-79 816	-155 305	-26 710	-79 729
	Morfina, roztwór do wstrzykiwań		0	0	0	0
	Oksykodon, tabl. o przedł. uwalnianiu		-67 262	-150 065	-31 828	-108 935
	Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)		Z RSS			
Bez RSS			5 493 215	11 106 142	-396 506	-574 243
WARIANT MAKSYMALNY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedł. uwalnianiu	Z RSS				
		Bez RSS	19 082 585	60 079 978	-307 392	-299 754
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe		-55 586	-179 089	0	0
	Buprenorfina, system transderalny		-371 090	-1 243 297	-7 734	-16 892
	Fentanyl, system transderalny		-420 148	-1 181 180	-12 127	-22 223
	Metadon, syrop		-1 661	-5 404	-76	-161
	Morfina, tabl. o przedł. zmodyfikowanym uwalnianiu		-267 510	-798 513	-7 969	-15 507
	Morfina, roztwór do wstrzykiwań		0	0	0	0
	Oksykodon, tabl. o przedł. uwalnianiu		-225 434	-771 574	-9 496	-21 187
	Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)		Z RSS			
Bez RSS			17 741 156	55 900 921	-344 795	-375 724

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Tabeli 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (PLN) przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka ok. ██████████ kosztów refundacji leków ogółem stanowić będzie koszt refundacji produktu Palexia retard w wariantach podstawowym, odpowiednio w roku 2015 i 2016.

Wyniki analizy wnioskodawcy w wariantach podstawowych wykazały, że objęcie refundacją TAP ER we wskazaniu nowotwory złośliwe z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS), będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. ██████████ PLN w roku 2015 do ok. ██████████ PLN w 2016 r. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 9,6 mln PLN do ok. 14,6 mln PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 363 tys. PLN do 392 tys. PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r..

W wariantach minimalnych wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów NFZ od ok. ██████████ PLN w roku 2015 do ok. ██████████ PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od 5,5 mln PLN w 2015 roku, do 11,1 mln PLN w roku 2016 roku. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności w od ok. 397 tys. do ok. 574 tys PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariantach maksymalnych wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. ██████████ PLN w roku 2015 do ok. ██████████ PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 17,7 mln PLN do ok. 55,9 mln PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 345 tys. PLN do 376 tys. PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r.

5.3.1.2. Wyniki analizy wpływu na budżet – ból nienowotworowy

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący (PLN)

Scenariusz „istniejący”					
Perspektywa		Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
		2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.
WARIANT PODSTAWOWY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedl. uwalnianiu	0	0	214 745	217 999
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe	482 447	464 156	206 652	198 817
	Buprenorfina, system transderalny	14 793 782	14 800 980	1 620 064	1 620 852
	Morfina, roztwór do wstrzykiwań	579 878	504 653	200 679	174 646
	Oksykodon, tabl. o przedl. uwalnianiu	6 452 111	6 594 410	910 942	931 032
	Koszty komparatorów łącznie	22 308 218	22 364 199	2 938 337	2 925 347
	Koszty całkowite	22 308 218	22 364 199	3 153 082	3 143 347

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (PLN)

Koszty inkrementalne						
Perspektywa			Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
			2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.
WARIANT PODSTAWOWY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedł. uwalnianiu	Z RSS				
		Bez RSS	6 811 670	10 329 413	65 805	95 137
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe		467 600	442 306	200 293	189 458
	Buprenorfina, system transderalny		14 593 024	14 493 735	1 598 079	1 587 206
	Morfina, roztwór do wstrzykiwań		579 878	504 653	200 679	174 646
	Oksykodon, tabl. o przedł. uwalnianiu		6 352 873	6 439 260	896 931	909 128
	Koszty komparatorów łącznie		21 993 375	21 879 954	2 895 982	2 860 438
	Koszty całkowite	Z RSS				
		Bez RSS	28 805 046	32 209 368	2 961 787	2 955 574

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty [+]/oszczędności [-] inkrementalne – wariant podstawowy (PLN)

Koszty inkrementalne						
Perspektywa			Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
			2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.
WARIANT PODSTAWOWY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedł. uwalnianiu	Z RSS				
		Bez RSS	6 811 670	10 329 413	-148 940	-122 862
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe		-14 847	-21 851	-6 360	-9 359
	Buprenorfina, system transderalny		-200 757	-307 245	-21 985	-33 646
	Morfina, roztwór do wstrzykiwań		0	0	0	0
	Oksykodon, tabl. o przedł. uwalnianiu		-99 237	-155 149	-14 011	-21 905
	Całkowite wydatki (+)/oszczędności (-)	Z RSS				
		Bez RSS	6 496 828	9 845 169	-191 295	-187 772

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty [+] / oszczędności [-] inkrementalne – warianty skrajne (PLN)

Koszty inkrementalne						
Perspektywa			Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
			2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.
WARIANT MINIMALNY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedł. uwalnianiu	Z RSS				
		Bez RSS	3 884 341	7 856 566	-177 219	-145 638
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe		-8 286	-16 521	-3 549	-7 077
	Buprenorfina, system transderalny		-112 037	-232 303	-12 269	-25 439
	Morfina, roztwór do wstrzykiwań		0	0	0	0
	Oksykodon, tabl. o przedł. uwalnianiu		-55 381	-117 306	-7 819	-16 562
	Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	Z RSS				
		Bez RSS	3 708 637	7 490 437	-200 857	-194 715
WARIANT MAKSYMALNY	Palexia retard, tapentadol, tabl. o przedł. uwalnianiu	Z RSS				
		Bez RSS	16 842 971	53 121 171	-52 031	271 264
	Buprenorfina, tabl. podjęzykowe		-37 332	-114 079	-15 991	-48 865
	Buprenorfina, system transderalny		-504 784	-1 604 094	-55 279	-175 664
	Morfina, roztwór do wstrzykiwań		0	0	0	0
	Oksykodon, tabl. o przedł. uwalnianiu		-249 522	-810 020	-35 229	-114 363
	Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	Z RSS				
		Bez RSS	16 051 333	50 592 978	-158 529	-67 628

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Tabeli 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (PLN), przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka ok. 23% i 31% kosztów na refundację stanowić będzie koszt refundacji leku Palexia retard w wariantach podstawowym, odpowiednio w roku 2015 i 2016.

Wyniki analizy wnioskodawcy w wariantach podstawowym wykazały, że objęcie refundacją TAP ER we wskazaniu: wszystkie zarejestrowane wskazania (ból nienowotworowy) z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS), będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. [redacted] PLN w roku 2015 do ok. [redacted] PLN. 2016 r. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 6,5 mln PLN do ok. 9,9 mln PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nienowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 191 tys. PLN do 188 tys. PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariantach minimalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów NFZ od ok. [redacted] PLN w roku 2015 do ok. [redacted] PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od 3,7 mln PLN w 2015 roku, do 7,5 mln PLN w roku 2016 roku. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności w od ok. 200 tys. do ok. 195 tys. PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariantach maksymalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. [redacted] PLN w roku 2015 do ok. [redacted] PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 16,1 mln PLN do ok. 50,6 mln PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w bólu nowotworowym spowoduje oszczędności od ok. 159 tys. PLN do 68 tys. PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił wyników inkrementalnych ogółem dla obu wnioskowanych wskazań: nowotwory złośliwe (ból nowotworowy) oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (ból nienowotworowy). W związku z tym, Agencja wykonała w tym zakresie obliczenia własne.

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet ogółem dla wskazań nowotwory złośliwe oraz wszystkie zarejestrowane wskazania: koszty [+]/oszczędności [-] inkrementalne – w poszczególnych wariantach (PLN)

Wariant		Koszty [+]/oszczędności [-] inkrementalne			
		2015 r.		2016 r.	
		z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Perspektywa NFZ	Podstawowy	[redacted]	16 114 540	[redacted]	24 440 574
	Minimalny	[redacted]	9 201 852	[redacted]	18 596 579
	Maksymalny	[redacted]	33 792 489	[redacted]	106 493 899
Perspektywa pacjenta	Podstawowy		-553 504		-578 960
	Minimalny		-597 363		-768 958
	Maksymalny		-503 324		-443 352

Biorąc pod uwagę koszty ogółem jakie wiążą się z objęciem refundacją TAP ER we wskazaniach nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, przy uwzględnieniu RSS wykazano wzrost kosztów NFZ o ok. [redacted] PLN w roku 2015 do ok. [redacted] PLN w roku 2016 w wariantach podstawowym. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 16 mln PLN do ok. 24 mln PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w obu wskazaniach spowoduje oszczędności od ok. 554 tys. PLN do 579 tys. PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariantach minimalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów NFZ od ok. [redacted] PLN w roku 2015 do ok. [redacted] PLN w roku 2016. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od 9,2 mln PLN w 2015 roku, do 18,6 mln PLN w roku 2016 roku. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w obu wskazaniach spowoduje oszczędności w od ok. 597 tys. do ok. 769 tys. PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r.

W wariantach maksymalnym wykazano, że objęcie refundacją TAP ER z uwzględnieniem RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. [redacted] PLN w roku 2015 do ok. [redacted] PLN

Tabela 63. Proponowane ceny wnioskowanego leku określone w oparciu o wniosek refundacyjny

Opakowanie	CZN [PLN]	Min CZN osiągnięta na terytorium RP w czasie ostatniego roku [PLN]	CDB [PLN]	NFZ [PLN]		Opłata pacjenta [PLN]	NFZ [PLN]		Opłata pacjenta [PLN]
				Bez RSS	Z RSS		Bez RSS	Z RSS	
Wskazania				We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach			Nowotwory złośliwe		
Palexia retard 50 mg, 60 sztuk									
Palexia retard 100 mg, 60 sztuk									
Palexia retard 150 mg, 60 sztuk									
Palexia retard 200 mg, 60 sztuk									
Palexia retard 250 mg, 60 sztuk									

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązanie polegające na rozpowszechnianiu wśród społeczeństwa wiedzy na temat tańszych odpowiedników, która pozwoli płatnikowi publicznemu na wygenerowanie oszczędności. W wyniku przeprowadzonych działań (np. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu; ogłoszenia społeczne w mediach) według wnioskodawcy nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy produkt w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną niższą od ceny produktu stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oszczędnościowe na podstawie przeprowadzonej symulacji efektów w grupie limitowej 15.0 (*Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina*).

W omawianej grupie limitowej znajdują się 53 produkty lecznicze dostępnych za odpłatnością ryczałtową.

W związku z przyjętym założeniem o braku zmienności struktury sprzedaży w analizowanym horyzoncie czasowym, w scenariuszu bez rozwiązania oszczędnościowego, podstawę limitu będzie stanowił produkt o nazwie Siorof 850.

Efektom wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej nr 15.0 (*Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina*), jest przesunięcie podstawy limitu na produkt o nazwie Metformin Bluefish, który posiada najniższą cenę detaliczną w przeliczeniu na dzienną dawkę leku. Zmiana ta możliwa będzie dzięki zakładanemu wzrostowi sprzedaży wspomnianego produktu do poziomu 15,1% ilościowego obrotu DDD zrealizowanego w tej grupie limitowej.

Tabela 64. Analiza racjonalizacyjna - rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rodzaj scenariusza	Generowana kwota refundacji [mln PLN]	Oszczędności [mln PLN]
Scenariusz bez rozwiązania oszczędnościowego	89,9	44,5
Scenariusz z wprowadzeniem rozwiązania oszczędnościowego	45,4	

Przedstawione przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe na przykładzie wybranej grupy limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości 44,5 mln PLN rocznie, które przewyższają maksymalne roczne koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Palexia retard wykazane w analizie wpływu na budżet w wariancie z uwzględnieniem proponowanego RSS.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania TAP ER (silny opioid) w leczeniu bólu przewlekłego o różnej etiologii. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2009-2014), opublikowane w j. polskim, angielskim i francuskim.

Wszystkie odnalezione rekomendacje wnioskowanych wskazań (ból nowotworowy oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) przedstawiono w Tabeli 6 i Tabeli 7, rozdział 3.1. *Alternatywne technologie medyczne*.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 29 września 2014 roku przeszukano strony głównych agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia w celu przeprowadzenia kontrolnego wyszukiwania rekomendacji finansowych. Agencja nie odnalazła dodatkowych rekomendacji.

Użyto następujące słowa kluczowe: TAP ERentadol, Palexia retard, Palexia, Nucynta. Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji refundacyjnych. Brak jest szczegółowych danych, odnośnie wskazań refundacyjnych tj. czy odnoszą się do bólu nowotworowego czy nie.

W wyniku wyszukiwania, odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (PBAC 2013 (Australia)), w tym dwie rekomendacje z ograniczeniami (SMC 2011 (Szkocja), AWMSG 2011 (Walia)), które odnosiły się do subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu po zastosowaniu siarczanu morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu. Ponadto onaleziono dwie rekomendacje negatywne (HAS 2014 (Francja), CADTH 2011 (Kanada)).

Szczegółowe dane, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2014	Finansowanie tapentadolu 50 mg, 100 mg, 150mg, 200mg, 250 mg (Palexia LP*) we wskazaniu ból nowotworowy	<u>Rekomendacja:</u> HAS nie rekomenduje finansowanie TAP ER wleczeniuciężkiego bólu nowotworowego dorosłych, którzy nie odpowiadają na leczenie nieopiodowymi analgetykami. <u>Uzasadnienie</u> Brak jest wystarczających dowodów klinicznych wykazujących, że korzyści związane ze stosowaniem technologii wnioskowanej przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Nie wykazano, stosowanie TAP ER wiązało się uzyskaniem dodatkowych efektów zdrowotnych w porównaniu do innych dostępnych opioidów.
CADTH (Kanada), 2011	Finansowanie tapentadolu we wskazaniu: ból o natężeniu od umiarkowanego do ciężkiego	<u>Rekomendacja:</u> Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) nie rekomenduje stosowania TAP ER o kontrolowanym uwalnianiu (CR) wśród dorosłych pacjentów z bólem o natężeniu od umiarkowanego do silnego <u>Uzasadnienie</u> Brak jest wystarczających dowodów klinicznych wykazujących, że korzyści związane ze stosowaniem technologii wnioskowanej są wyższe od oksykodonu czy TAP ER. Brak jest także

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>badan porównujących skuteczność TAP ER z kodeiną, hydromorfon i morfiną. Ponadto na podstawie zalecanych dawek i bieżących dawek, uznano iż terapia tapentadolem CR jest droższa w porównaniu do innych dostępnych opioidów.</p>
<p>PBAC (Australia), 2013</p>	<p>Finansowanie tapentadolu 50 mg, 100 mg, 150mg, 200mg, 250 mgo przedłużonym uwalnianiu (Palexia SR*)</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> PBAC rekomenduje stosowanie ocenianą interwencję u pacjentów z przewlekłym silnym bólem, którzy nie odpowiadają na leczenie nieopiodowymi analgetykami.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano, iż tapentadol o przedłużonym uwalnianiu jest bezpieczniejszy w porównaniu CR (kontrolowane uwalnianie). Przyjmowanie TAP ER, wiąże się z mniejszy, ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (zaparcia, wymioty, nudności).</p> <p>Rekomendacja wydana na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu do wybranych komparatorów: oksykodon CR oraz tramadol SR.</p>
<p>SMC (Szkocja), 2011</p>	<p>Finansowanie tapentadolu 50 mg, 100 mg, 150mg, 200mg, 250 mgw drugiej linii leczenia</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u> SMC rekomenduje stosowanie TAP ER u dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu.</p> <p>Lek ten, może być zastosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu po zastosowaniu siarczuanu morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu lub u których nie jest tolerowany.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (ER) wykazuje lepszą tolerancję z przewodu pokarmowego i jest podobny efektywnie do innych dostępnych długodziałających opioidów o kontrolowanym uwalnianiu.</p>
<p>AWMSG (Walia), 2011</p>	<p>Finansowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (PR) w drugiej linii leczenia</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u> Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (ER) jest rekomendowany jedynie wśród dorosłych pacjentów (>18 r.ż.) z przewlekłym bólem o dużym nasileniu, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu po zastosowaniu siarczuanu morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu lub u których nie jest tolerowany.</p> <p>Leczenie pacjentów innej niż wskazanej powyżej, nie jest rekomendowane.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Terapia tapentadolem ER jest mniej kosztowna I generuje więcej QALY niż zarówno oksykodon CR I fentanyl stosowany przezskórnie.</p>

*Inna nazwa handlowa produktu leczniczego Palexia retard

Dodatkowo odnaleziono wykaz leków refundowanych z Kanady *Monitored Drug List*, w którym znajduje się wnioskowana substancja czynna tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, zarejestrowana pod nazwą Nucynta.

Źródło: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/monitoreddrugs/docs/list_md1_20140502.pdf [data dostępu: 29.09.2014r.]

Ponadto, odnaleziono rekomendację SMC z 2012 roku, gdzie tapentadol nie jest rekomendowany do stosowania u pacjentów dorosłych z bólem o charakterze ostrym.

Źródło: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/TAPERentadol_Palexia_Non_Submission_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf [data dostępu: 30.09.201r.]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oraz 16 rekomendacji dotyczących leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego. Odnaleziono 7 rekomendacji, w których zaleca się stosowanie TAP ER w leczeniu bólu nienowotworowego oraz 2 rekomendacje dotyczące leczenia bólu nowotworowego przy użyciu TAP ER.

Tabela 66. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące tapentadolu w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego jak i nienowotworowego - podsumowanie

		Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
				Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Ból nowotworowy	Polska	PTMP, 2014	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
			PTOK, 2013	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
		USA	NCCN, 2014	+			Brak uwag.
		Belgia	KCE, 2013	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
		Europa	EAU, 2013	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
			ESMO, 2012	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
			EAPC, 2012	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
		Anglia i Walia	NICE, 2012	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
		Hiszpania	SEOM, 2012	+			Brak rekomendacji dla tapentadolu
		Ból nienowotworowy	Polska	Wordliczek, 2011	-	-	-
	PTMP, 2014			-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
	Francja		Prescrire, 2014	+			Brak uwag
	USA		WLDI, 2014	+			Brak uwag
			ICSI, 2013	+			Tapentadol (o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu) zalecany w leczeniu bólu neuropatycznego i/lub obwodowej neuropatii cukrzycowej
			VA/DoD, 2013	+			Dotyczy wybranej grupy pacjentów: powyżej 18 roku życia z przewlekłym bólem, którzy byli leczeni w Department of Veterans Affairs (VA) lub Department of Defense (DoD); z urazem wielonarządowym, urazowym uszkodzeniem mózgu (TBI); łagodnym traumatycznym urazem mózgu (mTBI); pourazowym zaburzeniem stresowym (PTSD) oraz pacjenci nadużywający substancji psychoaktywnych i z zaburzeniami psychicznymi - zaleca się stosowanie krótkodziałającego opioidu TAP ER
			AMDA, 2012	+			Pacjenci wymagający opieki długoterminowej z bólem ostrym lub przewlekłym
			ASIPP, 2012	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
			AHRQ, 2011	+			Pacjenci z bólem > 30 dni
	Anglia i Walia		AAN, 2011	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu
		ASA/ASRA 2010	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu	
Anglia i Walia	NICE 2013	+			Pacjenci z bólem neuropatycznym		
	NICE 2009	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu		
Szkocja	SIGN, 2013	-	-	-	Pacjenci z przewlekłym bólem kręgosłupa lub zapaleniem kości i stawów		
	GAIN, 2011	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu		
Wielka Brytania	BPS, 2010	-	-	-	Brak rekomendacji dla tapentadolu		

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2014			+	Nie wykazano wystarczających dowodów, że korzyści kliniczne przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
	Australia	PBAC, 2013	+			Pacjenci, którzy nie reagują na leczenie nieopiodowymi analgetykami.
	Szkocja	SMC, 2011		+		Pacjenci (>18 r.ż.) z przewlekłym bólem o dużym nasileniu, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu po zastosowaniu siarczanu morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu lub u których nie jest tolerowany.
	Walia	AWMSG, 2011		+		
	Kanada	CADTH, 2011			+	Nie wykazano wystarczających dowodów, że tapentadol przynosi dodatkową korzyść terapeutyczną w porównaniu do innych leków opiodowych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 67. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	NIE	-	-	-
Belgia	NIE	-	-	-
Bułgaria	NIE	-	-	-
Chorwacja	NIE	-	-	-
Cypr	NIE	-	-	-
Czechy	TAK	100%	Refundacja tylko w bólu nienowotworowym, jeśli zawiodło „leczenie standardowe” (silne opioidy) na skutek wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opiodów.	Nie
Dania	NIE	-	-	-
Estonia	NIE	-	-	-
Finlandia	NIE	-	-	-
Francja	NIE	-	-	-
Grecja	NIE	-	-	-
Hiszpania	TAK	Poziom refundacji wyznaczany indywidualnie. Pochodna kosztów farmakoterapii oraz przychodów pacjenta.	Brak ograniczeń.	 %
Holandia	NIE	-	-	-
Irlandia	NIE	-	-	-

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Islandia	NIE	-	-	-
Liechtenstein	NIE	-	-	-
Litwa	NIE	-	-	-
Luksemburg	NIE	-	-	-
Łotwa	NIE	-	-	-
Malta	NIE	-	-	-
Niemcy	NIE	-	-	-
Norwegia	NIE	-	-	-
Portugalia	NIE	-	-	-
Rumunia	NIE	-	-	-
Słowacja	Tak	Poziom refundacji zależy od ceny opakowania leku[^]	W bólu przewlekłym, gdy słabe opioidy nie dają należytego efektu leczniczego.	Nie
Słowenia	Tak	100% ceny detalicznej pokrywa Płatn k Publiczny	Brak ograniczeń.	Nie
Szwajcaria	Tak	90% ceny detalicznej pokrywa Płatn k Publiczny.	Brak ograniczeń.	Nie
Szwecja	NIE	-	-	-
Węgry	NIE	-	-	-
Wielka Brytania	NIE	-	-	-
Włochy	NIE	-	-	-

Zgodnie z informacją wnioskodawcy tabeli przedstawiono jedynie informacje dotyczące państw, w których produkt leczniczy Palexia retard podlega dystrybucji, bądź jest refundowany, w dawce i wielkości opakowania wskazanych we wniosku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Palexia reatrd (w wielkości opakowań takich jak wskazanych we wnioskach, 60 sztuk) jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Lek jest finansowany z 100 % odpłatnością, w trzech krajach. W Czechach finansowanie Palexia reatrd jest ograniczone do bólu nienowotworowego, jeśli zawiodło „leczenie standardowe” (silne opioidy), na skutek wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów. Tylko w Hiszpani stosowany jest instrument podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w Słowacji w kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³ (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 7 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. W

³ W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012 za kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-

Słowacji lek jest finansowany w zależności od wielkości opakowania, tj. przy opakowaniu leku 250mg i 200 mg lek jest finansowany z 100% odpłatnością. Natomiast opakowania 50mg, 100mg i 150 mg, odpowiednio: ok. 88%, 9% i 89% ceny detalicznej leku. Nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 68. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Palexia retard we wskazaniu nowotwory złośliwe

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Nowotwory złośliwe			
<p>Dr n. med. Jadwiga Pyszkowska</p> <p>Konsultant wojewódzki medycyny paliatywnej</p>	<p>„Potrzeba cierpiących osób u których należy stosować rotację opioidów i mniejszenie objawów niepożądanych”</p>	<p>Brak</p>	<p>„Refundacja opioidowych leków przeciwbólowych nie stanowi znacznego obciążenia finansowego, redukuje stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które obciążają funkcję narządową u chorych i podwyższają koszty przez leczenie objawów ubocznych. Koszt leczenia przeciwbólowego, skutecznego, według zaleceń ASP i WHO (drabina analgetyczna) jest niższy od nieskutecznego postępowania medycznego i niemedycegnego. Ponadto trudno oszacować w kosztach finansowych pogorszenie jakości życia cierpiącego pacjenta – ale koszty społeczne są wysokie. Pacjenci cierpiący obciążają dodatkowo budżet ochrony zdrowia o dodatkowe nieskuteczne świadczenia”</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Nie podano stanowiska</p>	<p>Nie podano stanowiska</p>	<p>Nie podano stanowiska</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>„Silny efekt p- bólowy, skuteczność terapii, mniej objawów niepożądanych niż po morfinie i oksykodonie”</p>	<p>„Nie znam ceny –być może cena jest niedostępna ?”</p>	<p>„Lek stanowi oryginalne połączenie dwóch głównych mechanizmów działania przeciwbólowego: poprzez aktywację receptora μ-opioიდowego oraz hamowania wychwyty zwrotnego norepinefryny, ponadto słaby wpływ na wychwyt zwrotny serotoniny oraz prawdopodobny wpływ na receptora sigma-2. Mechanizm działania jest więc inny niż mechanizmy działania obecnie stosowanych technologii. Nadal brak jest skutecznych silnych leków przeciwbólowych z niewielkimi objawami ubocznymi. W przypadku nieskuteczności terapii lub objawów niepożądanych wykonywana jest rotacja na inny lek”.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>„Tapentadol jest lekiem przeciwbólowym o podwójnym mechanizmie działania: wykazuje wpływ agonistyczny na receptoty opioidowe, głównie mu, a także posiada komponentnieopioიდowych analgezji – wpływ na układ noradrenergiczny. Dzięki podwójnemu mechanizmowi działania możliwe jest skuteczne działanie przeciwbólowe m.in. w bólu neuropatycznym, który</p>	<p>Brak</p>	<p>„Uważam, że tapentadol powinien być lekiem refundowanym ze środków publicznych, ze względu na unikalny mechanizm działania przeciwbólowego oraz korzystny profil działań niepożądanych, a także korzystne wyniki analiz farmakoekonomicznych, w porównaniu z oksykodonem i oksykodonem/naloksonem”.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Nowotwory złośliwe			
	<p>wymaga często stosowania obok opioidów leków z grupy ko-analgetyków (adjuwany analgetyczne) – TAP ERentadol do pewnego stopnia zastępuje i uzupełnia tę grupę leków, dzięki komponentowi nieopiodowemu analgezji i powoduje wolniejszy rozwój tolerancji na działanie przeciwbólowe, w porównaniu do typowych opioidów. Metabolizm TAP ER przebiega poprzez glukuronidację, co powoduje niewielkie ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami. Ponadto, TAP ERentadol jest metabolizowany do nieaktywnych metabolitów.</p> <p>Mechanizm działania TAP ER powoduje korzystny profil działań leku, ze względu na mniejsze powinowactwo do receptorów opioidowych, w porównaniu do innych „silnych opioidów np. morfina, oksykodon. Szczególnie istotne jest to w odniesieniu do mniejszego nasilenia popopiodowych zaburzeń jelitowych, a zwłaszcza zaparcia stolca wywołanego opioidami”.</p>		
<p>[REDACTED]</p>	<p>„Produkt medyczny Palexia ma zastosowanie w leczeniu bólu przewlekłego u pacjentów onkologicznych oraz u pacjentów cierpiących z powodu chronicznego bólu z innych przyczyn chorobowych np. bólów mięśniowo-szkieletowych, w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego lub biodrowego. Ma też zastosowanie w leczeniu bólów pooperacyjnych. W porównaniu z innymi lekami przeciwbólowymi z grupy opioidów, leczenie Palexią (TAP ERentadolem) przynosi znaczne korzyści pacjentom, takie jak: łatwiejsze rozpoczęcie samego leczenia przeciwbólowego, co związane jest z dużo łatwiejszym doбором odpowiedniej dawki leku (zarówno dla pacjentów rozpoczynających leczenie z użyciem leku opioidowego, jak i dla pacjentów używających wcześniej innych leków z grupy opioidowych); korzystny profil farmakokinetyczny produktu medycznego Palexia pozwala na jednoczesną podaż innych leków, związanych z leczeniem choroby podstawowej, z wyjątkiem leków z grupy MAO (inhibitorów oksydazy monoaminowej); użycie Palexii (TAP ER) wiąże się również z niskim ryzykiem wystąpienia zespołu odstawiennego po zakończeniu procesu leczenia bólu.</p> <p>Badania statystyczno-socjologiczne wykazały, że</p>	<p>„Z przeprowadzonych badań klinicznych w szerokim aspekcie zastosowania produktu medycznego Palexia (TAP ERentadol) w leczeniu nowotworowych i nienowotworowych bólów przewlekłych wynika, iż nie ma przyczyn, dla których lek ten nie powinien być finansowany ze środków publicznych”.</p>	<p>„Palexia (tapentadol) jest lekiem przeciwbólowym z grupy opioidów. W przeciwieństwie do innych leków z tej grupy, ma podójny mechanizm działania: agonisty receptora opioidowego μ i inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Powoduje to możliwość zastosowania Palexii w leczeniu wielu rodzajów bólu, którego źródłem są choroby nowotworowe i nienowotworowe. Podstawową zaletą Palexii jest niski potencjał uzależniający oraz łatwość doboru dawki odpowiedniej dla danego pacjenta. W przeciwieństwie do innych leków przeciwbólowych z tej grupy, Palexia nie powoduje wystąpienia zespołu odstawienia po zakończeniu leczenia. Z punktu widzenia pacjenta, bardzo ważną jest również dostępność Palexii w różnych dawkach (50, 100, 150, 200, 250 mg) co pozwoli na właściwe dawkowanie tego produktu medycznego, w zależności od nasilenia dolegliwości bólowych. Bardzo ważnym dla pacjentów jest również fakt, iż Palexia może być stosowana z innymi lekami, stosowanymi do leczenia choroby podstawowej (z określonymi wyjątkami).</p> <p>Finansowanie tej technologii medycznej ze środków publicznych może przyczynić się do wzrostu jej dostępności dla pacjentów, którzy jej potrzebują, a w szczególności pacjentów onkologicznych, dla których dostępność leczenia przeciwbólowego jest cały czas mocno ograniczona”.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Nowotwory złośliwe			
	<p><i>Palexia - TAP ERentadol może mieć stosunkowo niski potencjał uzależniający w porównaniu z innymi substancjami z tej grupy np. tramadolem dla wszystkich grup pacjentów w trakcie leczenia przewlekłego bólu (nowotworowego i nienowotworowego).</i></p> <p><i>W porównaniu z tramadolem, użycie produktu leczniczego zawierającego TAP ERentadol, wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia takich skutków niepożądanych jak: zaparcia, nudności i wymioty, co zostało potwierdzone podczas badań klinicznych związanych z leczeniem przewlekłego bólu u pacjentów nienowotworowych. Jest to spowodowane specyficznymi właściwościami Palexii, a w szczególności podwójny mechanizm działania TAP ER: jako agonisty receptora opioidowego μ i inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny. Zmniejszenie występowania i nasilenia takich działań niepożądanych jak: zaparcia, nudności, wymioty może przynieść znaczne oszczędności w wymiarze nie tylko zdrowia pacjentów, ale także w wymiarze czysto ekonomicznym (rzędu od kilkudziesięciu do kilkuset tysięcy złotych/rok/szpital) w przypadku szerszego zastosowania Palexii – w leczeniu bólów pooperacyjnych.</i></p> <p><i>Ze względu na potencjał TAP ER w leczeniu bólu przewlekłego i niski potencjał uzależniający, aktualnie prowadzone są szerokie badania kliniczne dotyczące zastosowania Palexii w populacji dziecięcej (od 2 r. ż.), co jeszcze bardziej podkreśla uniwersalizm Palexii jako produktu medycznego stosowanego do leczenia przewlekłego bólu u dużej populacji pacjentów”.</i></p>		

Tabela 69. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Palexia retard we wskazaniu wszystkie zarejestrowane wskazania – ból nienowotworowy

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Ból nienowotworowy			
Dr n. med. Jadwiga Pyszkowska Konsultant wojewódzki medycyny paliatywnej	„Potrzeba cierpiących osób u których należy stosować rotację opioidów i mniejszenie objawów niepożądanych”	Brak	Stanowisko wspólne dla obu wskazań
[REDAKTOWANE]	„Lekkie opioidy, do których zaliczana jest palexia, są rekomendowane w przypadkach niepowodzenia terapeutycznego pierwszego stopnia drabiny analgetycznej u chorych ze złamaniami w przebiegu osteoporozy, w chorobie zwyrodnieniowej w okresie oczekiwania na zabieg operacyjny lub gdy jest on przeciwwskazany, w innych chorobach reumatycznych w przypadku bólu nie reagującego na leczenie modyfikujące przebieg choroby”.	„Jeśli cena przekracza cenę tramadolu nie powinien być refundowany. Brak jakichkolwiek dostępnych danych referencyjnych, lek dotychczas nieznan w Polsce”.	„Ze względu na brak doświadczeń własnych w leczeniu Palexią mogą ją jedynie porównać do tramadolu. W wymienionych powyżej wskazaniach, zwłaszcza w złamaniach osteoporotycznych, zaawansowanej chorobie zwyrodnieniowej i zaawansowanych niektórych chorobach stawów odgrywa on bardzo istotną rolę w codziennej praktyce”.
[REDAKTOWANE]	„Silny efekt p- bólowy, skuteczność terapii, mniej objawów niepożądanych niż po morfinie i oksykodonie”	„Nie znam ceny –być może cena jest niedostępna ?”	Stanowisko jak dla wskazania nowotwory złośliwe. „Ponadto uważam, że każdy przewlekły ból o dużym nasileniu niezależnie od etiologii wymaga podobnych leków”.
[REDAKTOWANE]	jw. „Ponadto tapentadol ze względu na mniejsze powinowactwo do receptorów opioidowych, w porównaniu do innych „silnych” opioidów, może rzadziej prowadzić do uzależnienia psychicznego pacjentów z przewlekłym bólem pochodzenia innego, niż choroba nowotworowa”	Brak	„Uważam, że tapentadol powinien być lekiem refundowanym ze środków publicznych, ze względu na unikalny mechanizm działania przeciwbólowego oraz korzystny profil działań niepożądanych, a także korzystne wyniki analiz farmakoekonomicznych, w porównaniu z oksykodonem i oksykodonem/naloksonem”
[REDAKTOWANE]	Nie podano stanowiska	Nie podano stanowiska	Nie podano stanowiska

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 sztuk kod EAN: 5909990865567, Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865598, Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865635, Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865666, Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt., kod EAN 5909990865697, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniach **nowotwory złośliwe** oraz **we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach**, tj. w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, zostały przekazane do AOTM dnia 8 września 2014 r. pismem znak MZ-PLR-4610-185/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 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.).

Wnioskowany lek ma utworzyć nową grupę limitową i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie we wskazaniu ból nowotworowy oraz z odpłatnością ryczałtową we wskazaniu ból nienowotworowy. Wnioskodawca przedstawił propozycję RSS

Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek. Ból może powstawać w wyniku podrażnienia receptorów bólowych bądź obniżenia progu ich pobudliwości. Ból pojawić się może także jako konsekwencja uszkodzenia układu nerwowego. Ból może być także następstwem choroby nowotworowej. Jest to ból przewlekły o receptorowym i niereceptorowym mechanizmie powstawania. Może mieć charakter ostry, przewlekły lub przewlekły przebiegający z zaostrzeniami. Jego występowanie wiąże się bezpośrednio z nowotworem, może wynikać z leczenia onkologicznego lub mieć podłoże nienowotworowe (np. bóle wieńcowe, reumatyczne). Ból nowotworowy, jako ból przewlekły, może doprowadzić chorego do przygnębienia, niepokoju oraz wyczerpania fizycznego, które wynika np. z braku snu. Ból przewlekły, w odróżnieniu od ostrego charakteryzuje się brakiem pobudzenia układu współczulnego i endokrynnego, objawami depresyjnego nastroju, nadmiernej drażliwości i zdenerwowania. Do innych typowych cech bólu przewlekłego zaliczyć można: obniżone libido, zaburzenia snu, ociężałość psychoruchową, obniżony próg bólu, zmiany wzorca zachowań związanych z jedzeniem (wzrost lub spadek apetytu).

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

Alternatywne technologie medyczne

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

W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględnione zostały 2 technologie medyczne: oksykodon w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu oraz morfina tabl. o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu. Przy wyborze komparatorów wnioskodawcy uwzględniono jedynie te leki, których droga i forma podania jest zbieżna z formą podania tapentadolu (tabletki doustne o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu). Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich refundowanych technologii opcjonalnych dla TAP ER stosowanych w populacji docelowej. Morfina oraz oksykodon w postaci tabletek doustnych, stanowią standard leczenia bólu przewlekłego, jednakże należy podkreślić, iż na dzień złożenia wniosku na liście leków refundowanych znajdowały się także inne produkty lecznicze finansowane we wnioskowanych wskazaniach, które zdaniem Agencji powinny zostać uwzględnione w analizach wnioskodawcy: buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanyl (system transdermalny tylko dla wskazania ból nowotworowy), metadon (syrop;

tylko dla wskazania ból nowotworowy), morfina (tabl. powl. - tylko dla wskazania ból nowotworowy, roztwór do wstrzykiwań).

Spośród silnych opioidów dostępnych w Polsce jest także lek Targin (połączenie oksykodonu z naloksonem), jednakże lek ten na dzień złożenia wniosku, nie był produktem refundowanym i nie został uwzględniony jako technologia alternatywna w anizie wnioskodawcy. Agencja pragnie zauważyć, iż w toku prac nad analizą weryfikacyjną dla produktu Palexia retard, lek Targin (oksykodon+nalokson) został umieszczony w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku i jest obecnie refundowany we wskazaniu ból nowotworowy. W związku z powyższym Agencja uwzględniła Targin jako refundowany komparator dla TAP ER w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję dla dwóch wskazań: nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach odnaleziono łącznie 7 badań randomizowanych.

W wyniku przeprowadzonego kontrolnego wyszukiwania Agencji nie zidentyfikowano dodatkowych badań, poza włączonymi do analizy wnioskodawcy, w tym badań w których technologia wnioskowana porównywana byłaby z oksykodonem i naloksonem (produkt leczniczy Targin).

Skuteczność tapentadolu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym oceniano na podstawie dwóch badań: Imanaka 2013 – porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu, Kress 2014 - porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z morfiną o przedłużonym uwalnianiu. Skuteczność tapentadolu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym oceniano na podstawie 5 badań: Afilalo 2010, Buynak 2010, [REDACTED], Etropolski 2011 – badanie porównujące leczenie preparatami o przedłużonym uwalnianiu: tapentadol z oksykodonem (TAP ER vs OXY CR), w okresie 15 tygodni (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub ból dolnego odcinka kręgosłupa), Wild 2010 – badanie porównujące Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o kontrolowanym uwalnianiu (TAP ER vs OXY CR), w okresie 52 tygodni (ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów lub ból dolnego odcinka kręgosłupa).

Agencja nie włączyła do analizy weryfikacyjnej badania Etropolski 2011, ponieważ w opinii Agencji włączenie powyższego badania jest niezasadne, ze względu na niespełnienie kryterium dot. interwencji tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu).

Ból nowotworowy

W badaniu Kress 2014 wykazano istotną statystycznie różnicę na **niekorzyść** tapentadolu vs MOR CR w częstości zastosowania leczenia doraźnego w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu.

Analiza kliniczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic między TAP ER a MOR CR, dotyczących odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie oceny natężenia bólu.

W badaniu Imanaka 2013 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania TAP ER vs OXY CR dla żadnego ocenianego punktu końcowego, tj. odpowiedzi na leczenie, oceny korzyści z leczenia; zastosowania terapii ratunkowej, oceny natężenia bólu, średnich dawek oraz liczby dni stosowanych terapii zastępczych.

Ból nienowotworowy

W badaniu Wild 2010 (o najdłuższym okresie obserwacji 52 tygodnie) nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania TAP ER vs OXY dla żadnego ocenianego punktu końcowego, tj. zastosowania leków dodatkowych, oceny natężenia bólu, subiektywnej oceny korzyści z leczenia w ocenie pacjenta oraz badaczy.

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo stosowania

Ból nowotworowy

W badaniu Kress 2014 wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść TAP ER vs MOR CR w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem.

Analiza *post hoc* w grupie osób z zaburzeniami żołądkowo – jelitowymi, wykazała istotność statystyczną przewagę na korzyść ramienia TAP ER vs MOR CR w częstości występowania: nudności, wymiotów, suchości w ustach.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść TAP ER względem MOR CR dla punktu końcowego tj. przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia.

W badaniu Imanaka 2013 wykazano istotną statystycznie przewagę TAP ER vs OXY CR w częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. Nie wykazano istotności statystycznej w częstości występowania: progresji choroby, zgonów ogółem, zgonów z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych związanych z: zaburzeniami ogółem oraz stanem w miejscu podania, zdarzeniami żołądkowo – jelitowymi, układu nerwowego, metabolizmu i odżywiania, psychicznymi oraz krwi i układu limfatycznego, przerwania leczenia ogółem; z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (AE), z powodu występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) ogółem jak i z powodu poszczególnych TEAEs oraz z powodu progresji choroby.

Ból nienowotworowy

W badaniu Wild 2010 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TAP ER vs OXY CR dla punktów końcowych: zdarzenia niepożądane (TEAEs występujące u $\geq 5\%$), tj: zaburzenia żołądkowo – jelitowe ogółem, zaparcia, nudności, wymioty, świąd, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, a także dla punktów końcowych dotyczących przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs).

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść TAP ER vs OXY CR w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w zakresie: suchość w ustach, bóle głowy, zaburzenia psychiczne oraz w częstości występowania przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia.

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo w populacji chorych z bólem nowotworowym oraz nienowotworowym

Dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności preparatu tapentadolu na podstawie dwóch badań: Strick 2014 i Schwittay 2013 wykazały, iż większość pacjentów po zastosowaniu TAP ER osiągnęła pożądaną redukcję natężenia bólu.

Profil bezpieczeństwa oceniany w badaniach dotyczących skuteczności praktycznej stosowania TAP ER wykazał, iż do najczęściej raportowanych ADRs należały: nudności, zawroty głowy oraz wymioty. Częstość występowania pozostałych ADRs w badaniu tj. biegunki, zaparc, zaburzeń snu, niepokoju nie przekraczała 0,5% w badaniu Schwittay 2013 oraz 2,9% w badaniu Strick 2014.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa – ból nowotworowy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania TAP ER o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w porównaniu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu. Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności w 4-tygodniowym horyzoncie czasowym w perspektywie NFZ i wspólnej. W analizie uwzględniono koszty leczenia z udziałem TAP ER i oksykodonu, koszty kolejnej linii leczenia, koszty opieki nad pacjentem oraz koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych efektów zdrowotnych dotyczących skuteczności, w modelu wnioskodawcy uwzględniono dane dotyczące zaburzeń żołądkowo-

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla bólu nienowotworowego wykazano, iż tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu jest technologią bardziej skuteczną oraz droższą. Oszacowane wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: ████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 84 210 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS,
- w perspektywie wspólnej: ████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 77 857 PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

i są niższe od progu opłacalności kosztowej wynoszącego 111 381 PLN/QALYG. TAP ER jest więc technologią opłacalną kosztowo w porównaniu do oksykodonu. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

W analizie wrażliwości wnioskodawcy, zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności kosztowej TAP ER w porównaniu do oksykodonu w bólu nienowotworowym wystąpiła w przypadku przyjęcia w modelu wartości obniżenia użyteczności z powodu zapań i nudności/wymiotów na podstawie Schmier 2002 (0,14 zamiast 0,34) oraz wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zapań na podstawie Greiner 2006 (0,19 zamiast 0,113). Zmiana wnioskowania wystąpiła zarówno w perspektywie płatnika, jak i w wspólnej w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS. Wyznaczone w wyniku zmiany powyższych parametrów wartości ICUR wynosiły w zależności od wariantu odpowiednio od 160 089 do 185 339 PLN/QALYG dla parametrów z badania Shmier 2002 oraz od 142 387 do 164 846 PLN/QALYG dla parametrów z badania Greiner 2006 i były wyższe niż wyznaczony próg 111 381 PLN/QALYG.

W związku ze zmianą wysokości progu opłacalności w trakcie prac nad analizą Agencja przeliczyła, że przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym aktualnie 119 577 PLN w 2014 r., ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Palexia retard dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

Agencja przedstawiła wyniki zestawienia kosztów dla TAP ER oraz technologii opcjonalnych w bólu nienowotworowym. Na podstawie przeprowadzonego powyżej zestawienia kosztów stosowania poszczególnych technologii medycznych można zauważyć, że terapia preparatem Palexia retard jest najbardziej kosztowna ze wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych i refundowanych w bólu nienowotworowym zarówno w perspektywie NFZ i wspólnej, jak i w wariantach z/bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wnioskodawcy miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ oraz pacjenta związanych z refundacją produktu leczniczego Palexia reterd zawierającego tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Uwzględniono utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku oraz przyjęto 2 letni horyzont czasowy (lata 2015-2016). Założono, że średni czas terapii silnymi opioidami wyniesie 365 dni.

Rozważono 2 scenariusze: istniejący – który zakłada brak refundacji TAP ER w leczenie przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego oraz scenariusz „nowy”, w którym tapentadol o przedłużonym uwalnianiu uzyska refundację, będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie we wskazaniu: nowotwory złośliwe lub za odpłatnością ryczałtową: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Populację pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym i nienowotworowym oszacowano na podstawie danych GUS, wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród polskich ekspertów oraz danych literaturowych. Populację z przewlekłym bólem nowotworowym, stosującą leczenie silnymi opioidami oszacowano na poziomie 85 277 osób zarówno w roku 2015 i 2016, natomiast populację pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym na odpowiednio 53 737 i 53 683 osoby w latach 2015 i 2016.

Biorąc pod uwagę koszty ogółem jakie wiążą się z objęciem refundacją TAP ER we wskazaniach nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, przy uwzględnieniu RSS wykazano wzrost kosztów NFZ o ok. ████████ PLN w roku 2015 do ok. ████████ PLN w roku 2016 w wariantcie podstawowym. Brak RSS spowoduje wzrost kosztów NFZ od ok. 16 mln PLN do ok 24 mln PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r. Z perspektywy pacjenta objęcie refundacją leku Palexia retard w obu wskazaniach spowoduje oszczędności od ok. 554 tys. PLN do 579 tys. PLN odpowiednio w 2015 i 2016 r.

13. Źródła

13.1. Piśmiennictwo

AAN 2011	Bril V, England J, Franklin GM et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. <i>PM R</i> . 2011 Apr;3(4):345-52
Afilalo 2010	Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, van H, I, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. <i>Clin Drug Investig</i> 2010;30(8):489-505.
Afilalo 2013	Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. <i>Pain Physician</i> . 2013 Jan;16(1):27-40.
AHRQ 2011	Colorado Division of Workers' Compensation. Chronic pain disorder medical treatment guidelines. Denver (CO): Colorado Division of Workers' Compensation; http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38441 (23 września 2014 r.)
AMDA 2012	Pain management in the long tER care setting, http://www.guideline.gov/content.aspx?id=45524 (23 września 2014 r)
ASA/ASRA 2010	Practice Guidelines for Chronic Pain Management, <i>Anesthesiology</i> 2010, 112 (4):1–1
ASIPP 2012	Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part 2 – Guidance, <i>Pain Physician</i> 2012; 15:67-116 http://www.painphysicianjournal.com/2012/july/2012;%2015;S67-S116.pdf (23 września 2014 r.)
Atkinson 2013	Atkinson TJ, Fudin J, Pandula A, Mirza M. Medication pain management in the elderly: unique and underutilized analgesic treatment options. <i>Clin Ther</i> . 2013 Nov;35(11):1669-89.
Badanie ankietowe	Badanie ankietowe dotyczące leczenia bólu przeprowadzone wśród czołowych polskich ekspertów w tej dziedzinie. Badanie niepublikowane, 2014.
Belsey 2010	Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> (2010) 31(9):938-949
BPS 2010a	BPS, http://www.britishpainsociety.org/book_cancer_pain.pdf (23 września 2014 r.)
BPS 2010b	BPS, http://www.britishpainsociety.org/book_opioid_main.pdf (23 września 2014 r.)
Brevik 2006	Brevik H; Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment; <i>European Journal of Pain</i> 10; 2006; 287–333
BSR 2012	http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2012/03/23/rheumatology.kes032.full.pdf+html (data dostępu: 30.09.2014r)
Buynak 2010	Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, van H, I, Rauschko b C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2010 Aug;11(11):1787-804. [Erratum: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study (Expert Opin. Pharmacother. (2010) 11 (1787-1804)). <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2010;11:2773.]
Caraceni 2012	Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. <i>Lancet Oncol</i> . 2012 Feb;13(2):58-68.
Ciałkowska-Rysz 2014	Ciałkowska-Rysz A. Oświadczenie na rzecz zmian w organizacji opieki nad pacjentami cierpiącymi z powodu bólu nowotworowego. <i>Głos Pacjenta Onkologicznego</i> Nr 6, grudzień 2013; http://pkopo.pl/download/131230-Glos_gazeta_nr6_k_www.pdf (data dostępu: 22.10.2014r.)
Colluzi 2014	Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2014 Jun; 30(6):1139-51. doi: 10.1185/03007995.2014.894501. Epub 2014 Mar 3.
PTMP 2014	Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Tomasz Dzierżanowski. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe zagrażające życiu choroby. <i>Medycyna Paliatywna</i> 2014; 6(1): 1–6.
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Palexia retard
Coluzzi 2014	Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extender release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. <i>Current Medical Research & Opinion</i> 2014.
Dobrogowski 2013	Dobrogowski J., Co czwarty dorosły Polak cierpi z powodu bólu - Pytania do eksperta - Ból; MP; http://www.mp.pl/bol/ekspert/show.html?id=90691 (data dostępu: 22.10.2014r.)

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

EAPC 2012	Cacareni A, Hanks G, Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC, LANCET ONCOL, 13 (2), 58 - 68, 2012
EAU 2013	Guidelines on Pain Management & Palliative Care, http://www.uroweb.org/gls/pdf/24_Pain_Management_LR.pdf (23 września 2014 r.)
ESMO 2012	Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii139.full (23 września 2014 r.)
Etropolski 2010	Etropolski M, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. Adv Ther 2011;28(5):401-17. Rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> – wyniki badania NCT00784277 http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00784277?term=NCT00784277&rank=1&sect=X0125#all
GAIN 2011	General Palliative Care Guidelines for the Management of Pain at the End of Life in Adult Patients, http://www.gain-ni.org/images/Uploads/Guidelines/Gain%20pain%20final.pdf (23 września 2014 r.)
Greiner 2006,	Greiner W, Economic evaluation of Durogesic in moderate to severe, nonmalignant chronic pain in GERany. Eur J Health Econ. 2006 Dec;7(4):290-6
GUS	Baza Demografia GUS, Prognoza ludności na lata 2008-2035; http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx (data dostępu: 22.10.2014r.)
Hartrick 2011	Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. CNS Drugs. 2011 May;25(5):359-70.
Hilgier 2006	Hilgier M. Stosowanie silnych opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym. Przew Lek 2006; 4: 50-56.
Hoy 2012	Hoy SM. Tapentadol extended release: in adults with chronic pain. Drugs. 2012 Feb 12;72(3):375-93.
ICSI 2013	Health Care Guideline Assessment and Management of Chronic Pain, https://www.icsi.org/_asset/bw798b/ChronicPain.pdf (data dostępu 23 września 2014 r.)
Ikenberg 2012	Ikenberg R, Hertel N, Andrew Moore R, Obradovic M, Baxter G, Conway P, et al. Cost-effectiveness of tapentadol prolonged release compared with oxycodone controlled release in the UK in patients with severe non-malignant chronic pain who failed 1st line treatment with morphine. J Med Econ 2012;15(4): 724-36.
Imanaka 2013	Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Van Hove I, Ohsaka M, Wanibe M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Curr Med Res Opin 2013;29(10):1399-409
Jarosz 2013	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.
KCE 2013	Eyssen M, Benahmed N, Desomer A. Supportive treatment for cancer – Part 3: Treatment of pain: most common practices. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 211. D/2013/10.273/84.
Kocot-Kępska 2004	Kocot-Kępska M, Dobrogowski J; Ocena badań epidemiologicznych dotyczących bólu przewlekłego nienowotworowego prowadzonych w Europie w 2002 roku przez Mundipharma; Ból 2004; T. 5, nr 3, s.18-24
Kocot 2014	Kocot-Kępska M., Dobrogowski J.; Rodzaje bólu , Medycyna Praktyczna, http://www.mp.pl/bol/wytyczne/show.html?id=94188 (data dostępu: 06.10.2014r.)
Kress 2014	Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, Dogan C, Etropolski MS, Eerdeken M. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Pain Physician. 2014 Jul-Aug;17(4):329-43.
Krzemieniecki 2005	Krzemieniecki K; Problematyka leczenia bólu nowotworowego w praktyce onkologa klinicznego; Współczesna onkologia (2005) vol. 9; 1 (30–33).
Krzemieniecki 2008	Pod redakcją Krzemienieckiego K., Leczenie wspomagające w onkologii, Wyd. TERedia, Poznań 2008
Manchikantu 2011 a	Manchikanti L, Ailinani H, Koyalagunta D, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. Pain Physician. 2011 Mar-Apr;14(2):91-121.
Manchikantu 2011 b	Manchikanti L, Vallejo R, Manchikanti KN, et al. Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. Pain Physician. 2011 Mar-Apr;14(2):E133-56.
Mercadante 2013	Mercadante S, Porzio G, Aielli F, et al. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. Curr Med Res Opin. 2013; 29(6): 661-666.

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Neil 2012	Neil N, Merchant S. Clinical simulation model of long-acting opioids for treatment of chronic non-cancer pain in the United States, Journal of Medical Economics Vol. 16, No. 2, 2012, 1–11.
NICE 2009	Nice, http://www.nice.org.uk/guidance/cg88 (23 września 2014 r.)
NICE 2012	NICE, http://www.nice.org.uk/guidance/cg140 (23 września 2014 r.)
NICE 2013	NICE, http://www.nice.org.uk/guidance/cg173 (23 września 2014 r.)
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, http://dziennik.mz.gov.pl/actdetails.html?sessionid=946AF1ADF81E8FAABD89D2BC1CA842D3?year=2014&act=71 (data dostępu 30.10.2014r)
Obradovic 2012	Obradovic M, Ikenberg R, Hertel N, Antonanzas F, Galvez R, Liedgens H. Cost-Effectiveness of tapentadol in Severe Chronic Pain in Spain: A Cost Analysis of Data From RCTs. Clin Ther 2012;34(4): 926-43.
Penning-van Beest 2010	Penning-van Beest F, Van Den Haak P, Klok R, Prevoo Y, Van Der Peet D, Herings R. Quality of life in relation to constipation among opioid users. J Med Econ 2010; 13(1):129-35.
Prescrire 2014	Tapentadol. Acute or chronic pain: no therapeutic advance, Rev Prescrire February 2014; 34 (364): 91-94
PTOK	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.
PUO 2013	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_17_Postepowanie%20w%20bolach%20nowotworowych.pdf (dostęp 06.10.2014r.)
NCCN 2014	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Adult Cancer Pain Version 1.2014.
Rekomendacja nr 5/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Rekomendacja nr 5/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni hydrochloridum http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/332/REK/RP_5_2014_Targin.pdf (data dostępu: 3 listopada 2014 r.)
Riemsma 2012	Riemsma R, Forbes C, Harker J, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. Curr Med Res Opin. 2011 Oct; 27(10):1907-30. doi: 10.1185/03007995.2011.611494. Epub 2011 Sep 12. Review. Erratum in: Curr Med Res Opin. 2012 Jan;28(1):148.
Schmier 2002	Schmier JK, Palmer CS, Flood EM, Gourlay G. Utility assessments of opioid treatment for chronic pain. Pain Med 2002;3(3):218-30
Schwittay 2013	Schwittay A, Schumann C, Litzenburger BC, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic pain: Results of a noninterventional study involving general practitioners and internists. J Pain Palliative Care Pharmacother 2013;27(3):225-34
SEOM 2012	SEOM 2012 (Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. Clin Transl Oncol. 2012 Jul;14(7):499-504.)
SIGN 2008	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline 2008.
SIGN 2013	SIGN 2013, http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf (24 września 2014 r.)
Stanowisko RP nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741465 we wskazaniu: nowotwory złośliwe http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/332/SRP/U_2_30_140113_stanowisko_7_Targin_59_09990741465.pdf
Stanowisko RP nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741861 we wskazaniu: nowotwory złośliwe http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/332/SRP/U_2_29_140113_stanowisko_6_Targin_59_09990741861_bazowe.pdf

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu

Stanowisko RK nr 74/2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r.	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 74/2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r. w zakresie zakwalifikowania leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) jako świadczenia gwarantowanego http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-74-2011-Targin/Stanowisko_RK_AOTM_74_2011_Targin.pdf
Stanowisko RK nr 2/1/17/2009 z dnia 14.09.2009 r.	Stanowisko nr 2/1/17/2009 z dnia 14 września 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych chlorowodorku metadonu (Methadone Hydrochloride Molteni®) w leczeniu bólu w chorobach nowotworowych http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/stanowisko_RK_2_1_17_2009_metadon_Methadone_Hydrochloride_Molteni.pdf
Stanowisko RK nr 27/08/2009	Stanowisko nr 24/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych chlorowodorku oksykodonu (OxyContin®) w leczeniu bólów nowotworowych i nienowotworowych http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_24_07_2009_oxykodon_Oxycontin.pdf
Strick 2014	Strick V. Management of severe chronic pain with tapentadol prolonged release - long-term data from pain specialists. <i>Curr Med Res Opin</i> 2014 Jul 15;1-8
Szczeklik 2014	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2014
Taylor 2013	Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. Tapentadol extended release for chronic pain patients. <i>Adv Ther.</i> 2013 Jan;30(1):14-27.
Trella 2009	Trella J., Głuszyńska M., Liskowska A et al. Ocena poziomu bólu i lęku u pacjentów z chorobą nowotworową. <i>Wyd. Onkologia Polska</i> 12 (4), (aktualizacja 2013)
Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych	Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych 2014, http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf , data dostępu 30.10.2014r
VADoD 2013	VADoD clinical practice guideline for management of opioid therapy for chronic pain, http://www.guideline.gov/content.aspx?id=16313 (23 września 2014 r.)
Wild 2010	Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term Safety and Tolerability of tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. <i>Pain Pract</i> 2010;10(5):416-27. Rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> – wyniki badania NCT00361504 http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00361504?term=NCT00361504&rank=1&sect=X0125#all
WLDI 2014	Work Loss Data Institute. Pain (chronic). Encinitas (CA): Work Loss Data Institute; 2013 Nov 14. Various p. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47590&search=Physical+medicine+procedure+ (data dostępu 23 września 2014 r.)
Wordliczek 2007	Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. <i>Wyd. PZWL. Warszawa</i> 2007. 339-340;13-18; 172-174; 29-30
Wordliczek 2011	Wordliczek J, Zajączkowska R, Dobrogowski J. Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2011; 7 (1): 39-48.

13.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.

Tabela 70. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowa nia (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Buprenorphinum	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	60 szt.	59099 90351 718	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,48	35,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,64
	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	60 szt.	59099 90351 718	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,48	35,48	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	30 szt.	59099 90351 817	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,48	35,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,64
	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	30 szt.	59099 90351 817	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,48	35,48	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Transec 35 µg/h, system transdERalny, 20 mg	5 szt.	59099 90966 127	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	61,56	75,28	69,74	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,54
	Transec 35 µg/h, system transdERalny, 20 mg	5 szt.	59099 90966 127	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	61,56	75,28	69,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,74
	Transec 52,5 µg/h, system transdERalny, 30 mg	5 szt.	59099 90966 226	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	93,71	111,5	104,62	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	6,88
	Transec 52,5 µg/h, system transdERalny, 30 mg	5 szt.	59099 90966 226	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	93,71	111,5	104,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	ryczałt	10,08

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowa nia (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
								wydania decyzji		
	Transec 70 µg/h, system transdERalny, 40 mg	5 szt.	59099 90966 325	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	126,44	147,4	139,49	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	7,91
	Transec 70 µg/h, system transdERalny, 40 mg	5 szt.	59099 90966 325	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	126,44	147,4	139,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,11
Fentanylum	Durogesic, system transdERalny, 12,5 µg/h	5 szt.	59099 90053 605	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	21,6	27,47	18,68	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	11,99
	Durogesic, system transdERalny, 25 µg/h	5 szt.	59099 90765 416	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	36,54	45,8	37,36	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	11,64
	Durogesic, system transdERalny, 50 µg/h	5 szt.	59099 90765 515	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	73,07	87,8	74,73	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	16,27
	Durogesic, system transdERalny, 75 µg/h	5 szt.	59099 90765 614	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	102,03	120,56	112,09	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa	ryczałt	11,67

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
								dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia		
	Durogesic, system transdERalny, 100 µg/h	5 szt.	59099 90765 713	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	126,37	147,77	147,77	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia	ryczałt	3,2
	Fenta MX 100, system transdERalny, 100 µg/h	5 szt.	59099 90054 695	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	135	156,83	149,45	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia	ryczałt	10,58
	Fenta MX 25, system transdERalny, 25 µg/h	5 szt.	59099 90054 589	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	34,56	43,72	37,36	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia	ryczałt	9,56
	Fenta MX 50, system transdERalny, 50 µg/h	5 szt.	59099 90054 626	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	70,2	84,79	74,73	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia	ryczałt	13,26
	Fenta MX 75, system transdERalny, 75 µg/h	5 szt.	59099 90054 664	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	97,2	115,49	112,09	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz	ryczałt	6,6

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowa nia (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
								typu II – kausalgia		
	Fentanyl Actavis 100 µg/h, system transdERalny, 100 µg/h	5 szt.	59099 90000 098	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	118,28	139,27	139,27	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
	Fentanyl Actavis 25 µg/h, system transdERalny, 25 µg/h	5 szt.	59099 90000 036	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	34,56	43,72	37,36	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	9,56
	Fentanyl Actavis 50 µg/h, system transdERalny, 50 µg/h	5 szt.	59099 90000 050	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	63,34	77,59	74,73	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	6,06
	Fentanyl Actavis 75 µg/h, system transdERalny, 75 µg/h	5 szt.	59099 90000 081	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	92,88	110,95	110,95	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
	Matrifen 100, system transdERalny, 100 µg/h	5 sasz.	59099 90043 330	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	125,28	146,62	146,62	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz	ryczałt	3,2

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowa nia (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
								typu II – kaulgalgia		
	Matrifen 12, system transdERalny, 12 µg/h	5 sasz.	59099 90043 163	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	17,28	22,93	18,68	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia	ryczałt	7,45
	Matrifen 25, system transdERalny, 25 µg/h	5 sasz.	59099 90043 279	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	34,56	43,72	37,36	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia	ryczałt	9,56
	Matrifen 50, system transdERalny, 50 µg/h	5 sasz.	59099 90043 385	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	62,64	76,85	74,73	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia	ryczałt	5,32
	Matrifen 75, system transdERalny, 75 µg/h	5 sasz.	59099 90043 224	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	93,96	112,09	112,09	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia	ryczałt	3,2
Methadonum	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	20 ml (but.)	59099 90718 917	150.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - metadon	5,13	6,97	5,02	Nowotwory złośliwe	ryczałt	5,15
	Methadone Hydrochloride	10 ml (but.)	59099 90719	150.3, Opioidowe leki	4,81	5,84	2,51	Nowotwory złośliwe	ryczałt	5,84

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowa nia (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
	Molteni, Syrop, 1 mg/ml		013	przeciwbólowe - metadon						
	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	100 ml	59099 90792 016	150.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - metadon	18,74	25,12	25,12	Nowotwory złośliwe	ryczałt	3,2
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	59099 90724 819	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	8,96	11,41	5,95	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,46
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	59099 90724 918	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	12,64	17,77	17,77	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	59099 90725 014	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	23,33	31,51	31,51	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	59099 90725 113	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	47,63	59,51	59,51	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	59099 90476 237	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	25,92	31,72	17,85	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	13,87
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	59099 90476 336	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	47,52	58,9	53,56	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,34
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	59099 90476 435	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci	103,14	121,3	107,12	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	14,18

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowa nia (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
				o przedłużonym uwalnianiu						
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	60 tabl.	59099 90476 534	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	162,65	186,78	178,53	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	8,25
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	59099 90476 633	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	325,3	361,57	357,06	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	4,51
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90743 827	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	16,2	19,76	8,93	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	10,83
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90743 926	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	17,82	24,59	24,59	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90744 022	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	30,24	40,75	40,75	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90744 121	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	54	68,7	68,7	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90744 220	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	90,72	111,26	111,26	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań,	10 amp.a 1 ml	59099 90404	149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do	10,8	13,71	8,23	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,48

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowa nia (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
	10 mg/ml		919	podawania pozajelitowego						
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 amp.a 1 ml	59099 90404 919	149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	10,8	13,71	8,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,68
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	10 amp.a 1 ml	59099 90405 015	149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	11,88	16,46	16,46	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	10 amp.a 1 ml	59099 90405 015	149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	11,88	16,46	16,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
	Sevredol, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	59099 90336 425	149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o niemożliwym uwalnianiu	63,4	77,73	77,73	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Oxycodonum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90643 905	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	44,47	53,74	33,94	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	23
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90643 905	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	44,47	53,74	33,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90643 943	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	74,4	88,68	67,88	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	24

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowa nia (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90643 943	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	74,4	88,68	67,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90644 001	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	136,09	157,45	135,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,9
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90644 001	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	136,09	157,45	135,75	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	24,9
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90644 025	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	261,82	293,47	271,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	25,38
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90644 025	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	261,82	293,47	271,5	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	25,38
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90644 049	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	505,96	555,88	543	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	19,71
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90644 049	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	505,96	555,88	543	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	19,71

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90839 469	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	28,86	37,35	33,94	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	6,61
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90839 469	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	28,86	37,35	33,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,61
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90839 643	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	57,72	71,17	67,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,49
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90839 643	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	57,72	71,17	67,88	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	6,49
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90839 780	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	115,42	135,75	135,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90839 780	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	115,42	135,75	135,75	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90840 038	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	230,85	260,96	260,96	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa	ryczałt	3,41

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania refundacją objęte	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
								dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia		
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90840 038	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	230,85	260,96	260,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90840 182	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	461,7	509,41	509,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	59099 90840 182	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	461,7	509,41	509,41	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	6,83
Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10+5 mg	30 tabl.	59099 90741 359	150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach	74,39	90,42	90,42	Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe	bezpłatny	0
	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	30 tabl.	59099 90741 465	150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach	148,82	172,58	172,58	Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe	bezpłatny	0
	Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	30 tabl.	59099 90741 861	150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach	37,2	47,42	45,21	Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe	bezpłatny	2,21

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego dla tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, Kraków 2014
- Zal. 2. [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej dla tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, Kraków 2014
- Zal. 3. [REDACTED], Analiza ekonomiczna tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, Kraków 2014
- Zal. 4. [REDACTED], Analiza wpływ u na system ochrony zdrowia refundacji tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, Kraków 2014
- Zal. 5. [REDACTED], Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Palexia retard (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu), Kraków 2014
- Zal. 6. Uzupełnienia do analizy ekonomicznej względem wymagań minimalnych dla preparatu Palexia retard (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu) zgodnie z uwagami Agencji zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4610-1185(I)/KB/14
- Zal. 7. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla preparatu Palexia retard (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu) zgodnie z uwagami Agencji zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4610-1185(I)/KB/14