



IGNORANTIA NOCET

Targin® (oksykodon+nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem nienowotworowym oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Mundipharma Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 14 czerwca 2016

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

W dniu 14 czerwca 2016 r. analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie PLR.4600.779.2016.1.BR z dnia 23 maja 2016 r. Pierwotnie analiza została ukończona 21 marca 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>██████████ (adres do korespondencji: ██████████)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowanie wyników;
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Opis problemu zdrowotnego i opracowanie wytycznych; ⊗ Analiza systemu refundacji; ⊗ Wybór komparatorów; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowanie wyników i wniosków; ⊗ Kontrola obliczeń; ⊗ Podsumowanie i wnioski końcowe; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji.
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opracowanie wytycznych; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowanie wyników.
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowanie wyników.
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opracowanie rekomendacji.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez ██████████

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Mundipharma Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Problem zdrowotny – silny ból oraz zaparcia wywołane terapią opioidową	23
3.1. Populacja docelowa	23
3.2. Definicja i klasyfikacja	23
3.3. Epidemiologia	24
3.4. Patomechanizm	26
3.5. Objawy.....	27
3.6. Ocena bólu i zaparcie	27
3.7. Leczenie	29
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	30
3.7.2. Rekomendacje finansowe	41
4. Interwencja – oksykodon+nalokson	49
4.1. Działanie leku.....	49
4.2. Zarejestrowane wskazanie	49
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	50
4.4. Działania niepożądane	50
4.5. Sposób finansowania	52

5. Wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) i analiza systemu refundacji.....	53
5.1. Oksykodon.....	58
5.1.1. Działanie leku.....	58
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie.....	58
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	58
5.1.4. Działania niepożądane.....	59
5.2. Postępowanie przeciwzaparciowe.....	61
5.2.1. Bromek metylnatreksonu.....	61
6. Metodyka przeglądu systematycznego.....	64
6.1. Źródła danych.....	64
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	65
6.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne.....	65
6.3.1. Strategia wyszukiwania.....	65
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	66
6.3.3. Badania włączone.....	67
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	69
6.4.1. Strategia wyszukiwania.....	69
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	69
6.4.3. Badania włączone.....	71
6.5. Ocena jakości badań.....	75
6.6. Analiza statystyczna.....	75

7. Badania włączone do przeglądu.....	82
7.1. Charakterystyka badań wtórnych	82
7.2. Charakterystyka badań pierwotnych.....	82
7.2.1. Badania eksperymentalne	82
7.2.2. Badania obserwacyjne	129
8. Wyniki badań pierwotnych	147
8.1. Ocena skuteczności klinicznej.....	147
8.1.1. Skuteczność analgetyczna	147
8.1.2. Skuteczność przeciwzaparciowa	150
8.1.3. Ocena ogólnej skuteczności leczenia	159
8.2. Ocena skuteczności na podstawie badania typu PROBE	168
8.2.1. Jakość życia.....	169
8.2.2. Skuteczność analgetyczna	179
8.2.3. Skuteczność przeciwzaparciowa	182
8.2.4. Ocena ogólnej skuteczności leczenia	190
8.3. Ocena skuteczności praktycznej	195
8.3.1. Jakość życia.....	196
8.3.2. Skuteczność analgetyczna	201
8.3.3. Skuteczność przeciwzaparciowa	205
8.3.4. Ocena ogólnej skuteczności terapii	209
8.4. Ocena bezpieczeństwa klinicznego.....	213
8.4.1. Zdarzenia i działania niepożądane ogółem.....	213

8.4.2. Zgony.....	217
8.4.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	217
8.4.4. Zaburzenia układu nerwowego.....	219
8.4.5. Zaburzenia żołądka i jelit.....	221
8.4.6. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	224
8.4.7. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	226
8.4.8. Zaburzenia wyników badań diagnostycznych	228
8.4.9. Ogólna tolerancja leczenia	228
8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania typu PROBE.....	237
8.5.1. Działania niepożądane	237
8.5.2. Zdarzenia niepożądane.....	238
8.6. Ocena bezpieczeństwa praktycznego	246
8.6.1. Zgony.....	246
8.6.2. Działania niepożądane	247
8.6.3. Zdarzenia niepożądane.....	259
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	264
9.1. ADRReports.....	264
9.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR)	264
9.2.1. Dane z PSUR 13.10.2009 do 12.04.2010.....	265
9.2.2. Dane z PSUR 13.10.2010 do 12.04.2011.....	267
9.2.3. Dane z PSUR 13.04.2011 do 12.04.2012.....	270

9.2.4. Wniosek	272
10. Ograniczenia.....	273
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	275
12. Dyskusja	287
13. Załączniki	290
13.1. Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne	290
13.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	294
13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	296
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	297
13.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	298
13.6. Charakterystyka i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy	300
13.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	306
13.7.1. Badania eksperymentalne	306
13.7.2. Badanie typu PROBE	317
13.7.3. Badania obserwacyjne	322
13.8. Skale oceny jakości badań	334
13.1. Wartości początkowe danych uwzględnionych w badaniach eksperymentalnych włączonych do analizy.....	338
13.1.1. Jakość życia.....	338
13.1.2. Skuteczność analgetyczna	338
13.1.3. Skuteczność przeciwaparciowa	339
13.2. Diagramy typu <i>forest plot</i> dla przeprowadzonych metaanaliz	341

13.2.1. Skuteczność przeciwwzaparciowa	341
13.2.2. Profil bezpieczeństwa.....	343
14. Spis tabel	358
15. Bibliografia.....	369

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABD	ang. <i>abdominal</i> – brzuszne
AG DHA TGA	ang. <i>Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration</i> – Rząd Australii, Departament Zdrowia i Osób Starszych, Administracja Produktów Terapeutycznych
AMDG	ang. <i>Agency Medical Director's Group</i> – grupa dyrektorów agencji medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BFI	ang. <i>Bowel Function Index</i> – indeks czynności jelit
BMI	ang. <i>body mass index</i> – indeks masy ciała
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CSBMs	ang. <i>Complete Spontaneous Bowel Movements</i> – spontaniczne pełne ruchy jelita
CTCEAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
ELMMB	ang. <i>East Lancashire Medicines Management Board</i> – komitet zajmujący się oceną wybranych leków, ich bezpieczeństwem, efektywnością oraz przydatnością w regionie East Lancashire oraz wytycznymi w zakresie ich stosowania
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire on cancer 30</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia Europejskiej Organizacji Badania i Leczenia Raka składający się z 30 pytań
EQ5D	ang. <i>EuroQol 5 Dimensions</i> – 5 wymiarowy kwestionariusz służący do oceny jakości życia Grupy EuroQol
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

Skrót	Rozwinięcie
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCP	ang. <i>Healthcare Professionals</i> – wyszkolony personel medyczny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
IASP	ang. <i>International Association for the Study of Pain</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu
ICSI	ang. <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i> – Instytut Poprawy Systemów Klinicznych
IR	ang. <i>immediate release</i> – postać leku o natychmiastowym uwalnianiu
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LBPIX	ang. <i>Low Back Pain Intensity Index</i> – skala do oceny nasilenia bólu
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – ostatni dostępny wynik dla chorego
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – klasyfikacja wg układów i narządów
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MMRM	ang. <i>mixed model repeated measures</i> – analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym dla zmiennych zależnych, efektów stałych oraz efektów losowych
mPDI	ang. <i>modified pain disability index</i> – stopień niepełnosprawności związanej z bólem
MPSS	ang. <i>Mainz Pain Staging System</i> – moguncki system klasyfikacji bólu
MTRAC	ang. <i>Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee</i> – niezależny komitet zajmujący się opiniowaniem leków dla Podstawowej Opieki Zdrowotnej regionu West Midlands
MZ	Minister Zdrowia
NAL	nalokson
NAS	ang. <i>numeric analogue scale</i> – numeryczna skala analogowa
NCP	ang. <i>National Center of Pharmacoeconomics</i> – centrum zajmujące się prowadzeniem oceny technologii medycznych produktów farmaceutycznych dla służby zdrowia w Irlandii
NHS GMMMG	ang. <i>National Health Service, Greater Manchester Medicines Management Group</i> – grupa koordynująca procesami podejmowania decyzji związanych z lekami, w szczególności z lekami wysokokosztowymi w regionie Great Manchester
NHS Wales	ang. <i>National Health Service</i> – walijski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
nRND	kohorta obserwacyjna
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NTA-NHS	ang. <i>National Treatment Agency for Substance Misuse – National Health Service</i> – krajowa agencja leczenia uzależnień od substancji – brytyjski system służby zdrowia
OKS	oksykodon
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PACOI	ang. <i>Patients Assessment of Opioid-Induced Constipation</i> – zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego
PAC-SYM	ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i> – kwestionariusz oceny objawów zaparcí przez chorego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PGIC	ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i> - postrzeganie skuteczności terapii, ocena w Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIS	ang. <i>Pain Intensity Scale</i> – skala służąca do oceny nasilenia bólu
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – podanie doustne
PP	łac. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PPZ	postępowanie przeciwzaparciowe
PR	ang. <i>prolonged release</i> – postać leku o przedłużonym uwalnianiu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROBE	ang. <i>prospective, randomized, open-label, blinded endpoint</i> – badanie prospektywne, z randomizacją, otwarte, z zaślepieniem oceny punktów końcowych
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
PTBB-PTN-PTMR	Polskie Towarzystwo Badania Bólu – Polskie Towarzystwo Neurologiczne – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

Skrót	Rozwinięcie
PTMP	Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej
QLIP	ang. <i>quality-of-life impairment by pain</i> – jakość życia związana z bólem
RCT	ang. <i>randomized clinical trials</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REC	ang. <i>rectal</i> – odbytnicze
RND	czas randomizacja
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-12	ang. <i>12-item short form</i> – kwestionariusz służący do oceny zmiany jakości życia składający się z 12 pytań (krótsza wersja kwestionariusza SF-36)
SF-36	ang. <i>36-item short form</i> – kwestionariusz służący do oceny zmiany jakości życia składający się z 36 pytań
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SOWS	ang. <i>subjective opiate withdrawal scale</i> – subiektywna skala objawów odstawienia opioidów
TTT	ang. <i>tailored treatment target</i> – cel dopasowanego leczenia
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZJWO	ang. <i>opioid-induced bowel dysfunction</i> – zaburzenia jelitowe wywołane opioidami

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*), celem analizy klinicznej dla leku Targin® o przedłużonym uwalnianiu stosowanego w leczeniu silnego bólu nienowotworowego, który może być właściwie kontrolowany jedynie przy zastosowaniu terapii opioidowej stosowanej doustnie było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, z uwzględnieniem jednak, w pierwszej kolejności tzw. istniejącej praktyki klinicznej.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia silnego bólu nienowotworowego, który może być właściwie leczony jedynie za pomocą terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie oraz wynikających z tej terapii zaparcie na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatora dla leku Targin® oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono badania przeprowadzone u chorych z bólem nienowotworowym, natomiast do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączano publikacje dotyczące zarówno chorych z bólem nowotworowym, jak i nienowotworowym, pomimo, iż wniosek refundacyjny dla ocenianej technologii medycznej będzie składany w bólu nienowotworowym. Uznano jednak, że ocena bezpieczeństwa leku w szerszej populacji umożliwi zebranie bardziej szczegółowych danych dotyczących leku.

WYBÓR KOMPARATORA I WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Do analizy klinicznej, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, jako komparator dla leku Targin® wybrano terapię stanowiącą aktualną praktykę kliniczną oraz finansowaną ze środków publicznych: oksykodon wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym. Należy jednak podkreślić, że refundacja dotyczy jedynie opioidu, gdyż żadne leki/procedury stosowane jako standardowe postępowanie przeciwzaparciowe nie są w Polsce obecnie refundowane.

Do analizy (I etap przeglądu) włączono 8 przeglądów systematycznych: publikacje: *Fanelli 2015, Thakur 2015, Burness 2014, Coluzzi 2014, DePriest 2014, Leppert 2014, Ford 2013* oraz *Clemens 2010*. Zdecydowano o przeprowadzeniu II etapu przeglądu systematycznego ponieważ bazy danych w najnowszym z przeglądów zostały zamknięte w kwietniu 2015 roku, możliwe więc, że zostaną odnalezione nowsze dane podczas szukania badań pierwotnych.

W wyniku kolejnego (II) etapu przeglądu do analizy klinicznej włączono:

- ⊗ badania eksperymentalne: przedstawiono porównanie OKS+NAL(+PLC)±PPZ względem OKS(+PLC)±PPZ na podstawie następujących badań: *Löwenstein 2009, Meissner 2009¹* (wraz z publikacją *Nadstawek 2008*), *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008*;
- ⊗ badanie typu PROBE: *Ueberall 2016* (publikacje: *Ueberall 2016², Ueberall 2015a* oraz *Ueberall 2015b*);
- ⊗ badania obserwacyjne:
 - ⊗ porównujące OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ, badanie *Poelaert 2015*;
 - ⊗ oceniające OKS+NAL±PPZ, badania: *Hesselbarth 2014, Gatti 2013, Rychlik 2012* (wraz z publikacją *Rychlik 2011*) i *Schutter 2010*.

Ponadto, do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono:

¹ celem badania była: ocena skuteczności analgetycznej OKS o przedłużonym uwalnianiu zastosowanego w połączeniu z NAL oraz ocena wpływu NAL na zaparcia poopiodowe oraz określenie optymalnego stosunku dawek OKS i NAL – chorzy stosowali więc różne dawki OKS (od 40 do 80 mg), a randomizacja polegała na przydzieleniu chorym różnych dawek NAL (10, 20, 40 mg) lub PLC. Na podstawie tego badania został ustalony właściwy stosunek dawek OKS i NAL, który zastosowano w produkcie leczniczym Targin®

² publikację *Ueberall 2016* włączono zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.779.2016.1.BR

- ⊗ PSUR oceniający lek Targin® (otrzymane od Zamawiającego);
- ⊗ ADRReports dla OKS+NAL;
- ⊗ ChPL Targin®.

Skuteczność kliniczna

Udowodniono, iż w przypadku skuteczności analgetycznej oksykodon w połączeniu z naloksonem jest interwencją porównywalną względem oksykodonu stosowanego wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach dla żadnego z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności analgetycznej, co dowodzi, że zastosowanie naloksonu wraz z oksykodonom w postaci doustnej o przedłużonym uwalnianiu nie znosi przeciwbólowego działania opioidu.

Natomiast w przypadku skuteczności przeciwzaparciowej stwierdzono, że opiniowana interwencja wykazuje znaczną przewagę nad oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w znaczącej większości punktów końcowych (oraz kliniczne w części z nich) w czasie zarówno 4 jak i 12 tygodni stosowania, wiele wyników pochodzi z metaanaliz. W analizie subpopulacji, w której początkowe BFI wynosiło ≥ 50 nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi grupami, autorzy badania *Vondrackova 2008* zaznaczają jednak, iż liczebność tej subpopulacji może być zbyt mała do wnioskowania o skuteczności. W badaniu *Meissner 2009* wykazano statystycznie istotną przewagę oksykodonu w połączeniu z naloksonem nad oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym w odniesieniu do średniej liczby dni, w których konieczne było zastosowanie doraźnego postępowania przeciwzaparciowego. Ponadto w tym samym badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości wypróżnień w ciągu doby, jednak częstość ta była nieznacznie większa u chorych przyjmujących oksykodon w połączeniu z naloksonem. Wyniki te należy traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że nie wszyscy chorzy w grupie badanej przyjmowali OKS i NAL w stosunku 2:1, wnioskowanie na ich podstawie może być więc obarczone błędem.

Wykazano również, że terapia oksykodonom w połączeniu z naloksonem oceniana jest przez lekarzy jako skuteczniejsza w porównaniu do oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym, także przy uwzględnieniu chorych przyjmujących OKS i NAL wyłącznie w stosunku dawek 2:1. Nie odnotowano natomiast różnic w ocenie

skuteczności przez chorego, jednak po uwzględnieniu wyłącznie chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1 widoczna jest różnica istotna statystycznie.

Skuteczność na podstawie badania typu PROBE

Wyniki badania *Ueberall 2016* wskazują, iż zastosowanie OKS+NAL±PPZ zamiast OKS±PPZ wiąże się z uzyskaniem statystycznie i klinicznie istotnie większej poprawy jakości życia (ocena na podstawie kwestionariusza EQ5D). Wykazano także, że podczas stosowania OKS+NAL±PPZ zamiast OKS±PPZ możliwe jest uzyskanie minimalnej klinicznie istotnej poprawy jakości życia oraz wyniku ≥ 90 mm w EQ5D VAS u większego odsetka chorych. Analiza poszczególnych domen kwestionariusza EQ5D także pozwala stwierdzić, iż OKS+NAL±PPZ skuteczniej niż OKS±PPZ poprawia jakość życia chorych. Ocena jakości życia za pomocą innych kwestionariuszy (SF-12 i QLIP) potwierdza, iż lepszej jakości życia należy się spodziewać po zastosowaniu OKS+NAL±PPZ zamiast OKS±PPZ. Należy nadmienić, że obydwie interwencje skutkują istotną klinicznie poprawą jakości życia chorych, jednak po zastosowaniu OKS+NAL±PPZ zamiast OKS±PPZ jest ona większa.

W badaniu tym udowodniono także skuteczność analgetyczną OKS+NAL±PPZ. Zastosowanie opiniowanej technologii medycznej zamiast wskazanego komparatora wiązało się ze znaczną klinicznie poprawą analgezji (wskaźnik mPDI $\geq 50\%$), zwłaszcza podczas analizy kohort RND oraz łącznie RND i nRND, gdzie uzyskana różnica jest istotna statystycznie. Różnica między grupami dla zmiany zobrazowana za pomocą tego wskaźnika nie była jednak statystycznie istotna. Analiza nasilenia bólu za pomocą skali LBPIX także wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami w większości przypadków, dodatkowo tylko u chorych otrzymujących OKS+NAL±PPZ odnotowano znamienne klinicznie niższy wynik w skali LBPIX. Z kolei analiza nasilenia bólu w skali VAS także wykazała statystycznie i klinicznie istotną przewagę OKS+NAL±PPZ nad OKS±PPZ, zarówno w odniesieniu do zmiany względem wartości początkowych, jak i w odniesieniu do częstości występowania poprawy o $\geq 50\%$.

Zastosowanie naloksonu w połączeniu z oksykodonom skutkuje mniejszym pogorszeniem funkcjonowania jelit (wskaźnik BFI) – różnica między grupami jest istotna statystycznie. Skuteczność opiniowanego leku wykazano także podczas oceny CSBMs, gdzie różnice między grupami również są statystycznie istotne. Odnotowano ponadto statystycznie istotnie częstsze stosowanie PPZ wśród chorych nie przyjmujących naloksonu łącznie z oksykodonom.

Ponadto, u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie OKS+NAL±PPZ odnotowano odpowiedź na leczenie w porównaniu do OKS±PPZ. Przewagę opiniowanej technologii medycznej nad wskazanym komparatorem udowodniono także w odniesieniu do zadowolenia lekarza z leczenia jak i stanu zdrowia chorych.

Skuteczność praktyczna

Wyniki z badania obserwacyjnego *Poelaert 2015* wskazują na istotną statystycznie poprawę po zastosowaniu OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ w odniesieniu do jakości życia, skuteczności analgetycznej i przeciwaparciowej. Wykazano, iż u prawie wszystkich chorych stosowanie opiniowanej interwencji wiąże się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie. Ponadto, udowodniono korzystny profil bezpieczeństwa OKS+NAL±PPZ.

Na podstawie wyników z badań *Schutter 2010*, *Hesselbarth 2014* i *Rychlik 2012* (w tym publikacja *Rychlik 2011*) zaobserwowano poprawę jakości życia (w przypadku badania *Hesselbarth 2014* istotną statystycznie) w czasie odpowiednio 4 tygodni, 4-6 tygodni oraz 6 i 12 miesięcy, zarówno w kwestionariuszu BPI-SF, SF-36 jak i EQ5D. W przypadku kwestionariusza BPI-SF poprawa była znamienna klinicznie, dla pozostałych dwóch kwestionariuszy nie odnaleziono informacji, jaką zmianę uznaje się za istotną klinicznie.

Z kolei na podstawie badań *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013*, *Schutter 2010* oraz publikacji *Rychlik 2011* potwierdzona została również skuteczność analgetyczna, w wielu przypadkach istotna klinicznie, terapii oksykodonom w połączeniu z naloksonem (kwestionariusze BPI-SF, MPSS i PIS (NRS), doraźne przyjmowanie analgetyku), a także jej skuteczność przeciwaparciowa (BFI, PAC-SYM, doraźne postępowanie przeciwaparciowe).

Akceptacja terapii przez chorego w ocenie lekarza, a także skuteczność terapii ogółem zarówno w ocenie chorego jak i lekarza była oceniana przez większość chorych (≥73-74%) jako dobra lub bardzo dobra, ponadto ponad 80% chorych postrzegało terapię jako powodującą dużą lub bardzo dużą poprawę (ocena w skali PGIC).

Bezpieczeństwo kliniczne

Wykazano, że dodanie naloksonu do oksykodonu charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa w zakresie zawrotów głowy oraz zaparcí względem standardowej terapii przeciwaparciowej w połączeniu z oksykodonom w czasie 12 tygodni (metaanalizy wyników z badań *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* oraz *Vondrackova 2008*).

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa stosowania oksykodonu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym wykazała w większości punktów końcowych brak istotnie statystycznych różnic.

Stwierdzono jednak częstsze występowanie rwy kulszowej w grupie przyjmującej oksykodon w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu w połączeniu ze standardową praktyką przeciwzaparciową, przy czym częstość tego zdarzenia była bardzo niska, a parametr NHH miał wysoką wartość.

Uwzględniając powyższe informacje stwierdzono, że terapia z zastosowaniem oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz z zastosowaniem standardowej praktyki przeciwzaparciowej charakteryzuje się porównywalnym dobrym profilem bezpieczeństwa.

Bezpieczeństwo na podstawie badania typu PROBE

W badaniu *Ueberall 2016* raportowano zarówno działania jak i zdarzenia niepożądane. W przypadku działań niepożądanych stwierdzono statystycznie istotne rzadsze występowanie nudności i zaparć u chorych otrzymujących OKS+NAL±PPZ (w przypadku kohorty chorych nie poddanych randomizacji oraz podczas analizy łącznej kohort randomizowanej i nierandomizowanej). Z kolei zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej OKS±PPZ niż w grupie stosującej leczenie OKS+NAL±PPZ. Ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano u żadnego chorego biorącego udział w badaniu. Podczas analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaobserwowano statystycznie istotną przewagę OKS+NAL±PPZ nad OKS±PPZ w odniesieniu do zaburzeń żołądka i jelit (kohorta nRND oraz łącznie kohorty RND i nRND).

Bezpieczeństwo praktyczne

W badaniu *Poelaert 2015* z grupą chorych naprzemiennie stosującą OKS±PPZ a następnie OKS+NAL±PPZ, dane dla bezpieczeństwa zostały przedstawione jedynie po zmianie terapii, czyli po stosowaniu OKS+NAL±PPZ. Podczas przyjmowania opiniowanej technologii medycznej nie zaobserwowano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, a zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 2 chorych (euforia, senność i atak padaczki).

Z kolei, w badaniu *Hesselbarth 2014* raportowano częstość występowania działań niepożądanych oraz przeprowadzono ocenę tolerancji terapii. Działania niepożądane występowały u niewielkiego odsetka chorych, były to zaburzenia układu nerwowego, a także

żołądka i jelit. Dominowały działania o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zdecydowana większość chorych oceniała tolerancję terapii jako bardzo dobrą lub dobrą.

W badaniu *Gatti 2013* odnotowano działania niepożądane występujące nie częściej niż u 7,6% chorych oraz działania niepożądane o ciężkim nasileniu, nie występowały one jednak częściej niż u 1,8% chorych. U 2% chorych biorących udział w tym badaniu odnotowano senność, pozostałe działania niepożądane występowały u mniejszego odsetka chorych.

Natomiast w badaniu *Schutter 2010* zgony wystąpiły w przypadku 0,7% chorych i nie były związane z leczeniem (w przypadku jednego zdarzenia najprawdopodobniej nie ma związku z leczeniem). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły łącznie wśród 1,6% chorych, a zdarzenia niepożądane wśród 20% chorych, z czego do najczęstszych należą zawroty głowy, nudności i zaparcia. Ponadto tolerancja leczenia oceniana była jako dobra lub bardzo dobra w 85% przypadków. Na podstawie badania *Schutter 2010* zaobserwowano również poprawę w dolegliwości w obrębie żołądka i jelit, a także układu nerwowego po 4 tygodniach terapii względem wartości początkowych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa leku Targin® przedstawiony w ADRReports oraz w ChPL jest zgodny z profilem bezpieczeństwa zobrazowanym na podstawie odnalezionych badań klinicznych.

W raportach PSUR obejmujących okresy: 13.10.2009 – 12.04.2010, 13.10.2010 – 12.04.2011 oraz 14.04.2011 – 12.04.2012 najczęściej występujące działania niepożądane (zarówno ciężkie jak i inne niż ciężkie) zgłaszane w ramach grup zaburzeń wg klasyfikacji MedDRA są uwzględnione w *ChPL Targin®* dlatego też nie zmieniają bilansu korzyści do ryzyka, wynikającego ze stosowania leczenia tym produktem leczniczym oraz nie wymagają zastosowania nowych środków w celu zachowania odpowiedniego bezpieczeństwa jego stosowania.

WNIOSKI

Dołączenie naloksonu do oksykodonu nie znosi działania przeciwbólowego opioidu, natomiast wiąże się z osiągnięciem lepszej skuteczności przeciwwzaparciowej. Dodatkowo terapia z zastosowaniem oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz z zastosowaniem standardowej praktyki przeciwwzaparciowej charakteryzuje się porównywalnym dobrym profilem bezpieczeństwa.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ (Ministra Zdrowia) z dnia 2 kwietnia 2012 r.* celem analizy klinicznej dla leku Targin® o przedłużonym uwalnianiu stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem nienowotworowym, który może być właściwie kontrolowany jedynie terapią opioidową stosowaną doustnie jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi

załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;

-
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono zarówno badania przeprowadzone u chorych z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym, pomimo, iż wniosek refundacyjny dla ocenianej technologii medycznej będzie składany w bólu nowotworowym. Uznano jednak, że na skuteczność leczenia nie wpływa pochodzenie bólu, jednak jego nasilenie. Z kolei ocena bezpieczeństwa leku w szerszej populacji umożliwi zebranie bardziej szczegółowych danych. Zatem w analizie oceniono terapię w leczeniu chorych z silnym bólem bez względu na jego pochodzenie.

3. Problem zdrowotny – silny ból oraz zaparcia wywołane terapią opioidową

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla oksykodonu z naloksonem stanowią dorośli chorzy z silnym bólem nienowotworowym, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie. Nalokson przeciwdziała w tej populacji występowaniu zaparcí wywołanych przez opioidy.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Ból jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów, które są stwierdzane w trakcie badań przedmiotowych i podmiotowych, dzięki którym lekarz może uzyskać informacje o procesie chorobowym, toczącym się w organizmie chorego. Ból jest również odczuciem subiektywnym i może być uzależniony od czynników psychologicznych. Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu (IASP, ang. *International Association for the Study of Pain*) podaje następującą definicję bólu: „*Ból jest to nieprzyjemne doznanie czuciowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, albo opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia*”. Ze względu na patomechanizm ból dzielimy na receptorowy i niereceptorowy (neuropatyczny) [21].

Ból receptorowy (nocyceptywny) – jest wynikiem mechanicznego, termicznego lub chemicznego drażnienia receptorów czuciowych. Wyróżnia się dwa typy bólu receptorowego: ból somatyczny i ból trzewny [21].

Pierwszy z nich dzielony jest na ból kostny oraz ból z uszkodzenia tkanek miękkich (skóra, tkanka podskórna, mięśnie), o charakterze łatwym do opisanie i prostym do zlokalizowania przez chorego [21].

Drugi jest typem bólu o charakterze rozlanym, pochodzi z narządów wewnętrznych i często jest wynikiem zaburzeń czynnościowych, a nie wynika jedynie z morfologicznych zmian narządowych. Ból trzewny zwykle jest trudny do zlokalizowania z powodu tendencji rzutowania do innych, zdrowych obszarów ciała. Zjawisko to jest spowodowane dopływem do pojedynczego neuronu rdzeniowego informacji czuciowej z różnych struktur organizmu

(ze skóry, organów wewnętrznych, mięśni czy szkieletu). Stąd ból spowodowany np. przez ognisko zapalne w trzustce odczuwany jest jako ból pleców, a spowodowany patologią centralnych obszarów przepony jest odczuwany w barkach. Zjawisko to nosi nazwę bólu rzutowanego. Z uwagi na rodzaj bodźca wywołującego stymulację nocycyptyczną rozróżnia się ból fizjologiczny z aktywacją nocycyptorów (bez uszkodzenia tkanek) oraz ból kliniczny, który jest konsekwencją uszkodzenia tkanek i uruchomienia mechanizmów sensytyzacji (zwiększenia wrażliwości) obwodowej i centralnej. Ból kliniczny, charakterystyczny jest między innymi dla bólu pooperacyjnego lub pourazowego [21].

Ból niereceptorowy (neuropatyczny) jest przewlekłym bólem spowodowanym uszkodzeniem ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego w wyniku urazu, zakażenia, niedokrwienia, niedotlenienia, zaburzeń metabolicznych lub nacieku nowotworowego. Ból neuropatyczny charakteryzują gwałtowne, napadowe doznania bólowe trwające od kilku sekund do kilku minut o charakterze przerywanym lub stałym i doznaniach palenia, wykręcania, rozrywania, miażdżenia – odczuwanych początkowo w miejscu uszkodzenia, a następnie z mniejszym nasileniem, w obszarach otaczających – parestezje o typie mrowienia lub klucia, uczucie ciężkości i drętwienia [21].

W wyniku leczenia bólu z zastosowaniem analgetyków opioidowych obserwowane jest występowanie zaburzeń jelitowych. Wynikają one najczęściej z działania opioidów na jelitowy układ nerwowy i rozpoznawane są poprzez ich główny objaw – zaparcie stolca. Zwyczajowo zaparciem stolca (łac. *constipatio*) określa się zbyt małą częstość wypróżnień (≤ 2 na tydzień) lub stolce twarde, oddawane z wysiłkiem, często z towarzyszącym uczuciem niepełnego wypróżnienia. Ciężkie zaparcie rozpoznaje się, gdy częstość występowania wypróżnień nie przekracza 2 na miesiąc. Brak wypróżnienia przez 3 dni lub więcej wiąże się z zaparciem o znacznym nasileniu objawów subiektywnych. Jednocześnie ważne jest podkreślenie, że sama częstość oddawania stolca nie jest decydującym kryterium i subiektywna ocena chorego trudności wypróżnienia jest wystarczająca, niezależnie od częstości defekacji [16].

3.3. Epidemiologia

BÓL NIENOWOTWOROWY

Na podstawie badania na temat bólu przewlekłego (*Brevik 2006* [5]) szacuje się, że w Polsce ból przewlekły występuje u ok. 27% ludzi. Około 52% osób z bólem przewlekłym stosuje leki przeciwbólowe na receptę, z czego według danych dla Polski 4% stanowią chorzy przyjmujący silne leki opioidowe [5]. Odnosząc się do populacji dorosłej w Polsce, która w 2014 roku

wyniosła 31 535 700 osób [22], można obliczyć, że chorych, którzy otrzymywaliby silne opioidy jest ok. 177 104³.

Wykorzystanie powyższych oszacowań dotyczących populacji docelowej w niniejszej analizie wiąże się z dużą niepewnością. Szacowana populacja dotyczy chorych stosujących silne opioidy różnej postaci (w analizie natomiast rozważano silne opioidy, których droga podania jest doustna, a uwalnianie przedłużone lub standardowe). Dlatego też szacowana wyżej populacja może być zawyżona.

Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe jest oszacowanie zachorowalności w tej populacji.

ZAPARCIA

Zaparcie stolca występuje u ok. 10–20% zdrowej populacji. Z kolei na podstawie danych z pilotażowego badania Kwestionariusza Oceny Funkcji Jelit w hospitalizacjach stacjonarnych, domowych oraz poradniach medycyny paliatywnej i leczenia bólu w Warszawie i w Łodzi z 2010 roku stwierdzono, iż 82,5% chorych leczonych silnym opioidem stosowało profilaktykę przeciwzaparciową. Ponadto, odsetek chorych leczonych silnym opioidem w chwili objęcia opieką paliatywną, u których występuje zaparcie stolca, pomimo stosowania leków przeczyszczających wyniósł 68,3% [16].

Szacuje się, że zaparcia w populacji ogólnej mogą wystąpić u ok. 90% chorych leczonych opioidami [43]. Zgodnie z wynikami badania *OBSTILESS* wszystkie silne opioidy powodują powstawanie zaparć, bez względu na drogę podania leków [37].

Według dostępnych danych, częstość występowania zaparć u chorych z bólem nienowotworowym, przewlekłe stosujących terapię opioidową wynosi od około 40% do ponad 95% [37]. Przykładowo w badaniu *OBSTILESS* u 95,2% chorych otrzymujących opioidy doustne oraz u 99,0% chorych stosujących opioidy transdermalne odnotowano występowanie zaparć [38].

Zakładając, że w populacji dorosłej w Polsce silne opioidy stosuje się u około 177 104 osób, można oszacować, że zaparcia mogą występować u od 70 842 do 168 249 chorych⁴.

³ 31 535 700 * 27% * 52% * 4% = 177 104

⁴ 177 104*0,4; 177 104*0,95

3.4. Patomechanizm

Proces powstawania odczucia bólowego (przetwarzania informacji) nosi nazwę nocycypcji i obejmuje 4 etapy: transdukcję (zamiana informacji energii działającego bodźca na impuls elektryczny), transmisję (przewodzenie impulsu do rogów tylnych i dalej do ośrodkowego układu nerwowego), modulację (pobudzanie, hamowanie, sumowanie bodźców), percepcję (uświadomienie istnienia bólu, poddanie go ocenie oraz reakcje afektywne i emocjonalne) [21].

Za mechanizm bólu odpowiada skomplikowany szlak nocycyptywny (od łac. *nocere* – szkodzić), który przewodzi bodźce z obwodu do ośrodkowego układu nerwowego. Szlak ten zbudowany jest z wolnych zakończeń nerwowych, na których znajdują się nocycyptory rejestrujące szkodliwe czynniki oraz nerwów przenoszących informację z tkanek obwodowych do rdzenia kręgowego i dalej do struktur mózgu [21].

W wyniku leczenia bólu silnymi opioidami powstają zaburzenia jelitowe wywołane działaniem opioidów na jelitowy układ nerwowy. Stanowi on część autonomicznego układu nerwowego i tworzy go ok. 100 mln neuronów skupionych w splotach błony mięśniowej przewodu pokarmowego (Auerbacha) oraz podśluzówkowych jelita cienkiego i grubego (Meissnera). Na błonie komórek nerwowych znajdują się wszystkie typy receptorów opioidowych, μ (mi), κ (kappa) i δ (delta), ich znaczenie w hamowaniu odruchu perystaltycznego u ludzi nie jest zaś do końca poznane. Wynika to z odmiennego efektu aktywacji lub inhibicji poszczególnych typów receptorów u różnych gatunków zwierząt. Jednak wydaje się, że za hamowanie odruchu perystaltycznego odpowiada głównie aktywacja receptora κ i w mniejszym stopniu – μ , a receptory δ nie uczestniczą w tym mechanizmie. W wyniku działania opioidów następuje zahamowanie kinetyki i wydłużenie czasu opróżniania się żołądka. W jelicie cienkim hamowane są skurcze propulsywne, co wydłuża czas pasażu żołądkowo-kątniczego. Ponadto zwiększa się wchłanianie wody ze światła jelita, prowadząc do tworzenia suchych mas kałowych. W jelicie grubym hamowane są skurcze propulsywne. Zwiększa się napięcie zwieracza odbytu, a jednocześnie zmniejsza wrażliwość odbytnicy na rozciąganie, będące przyczyną osłabienia odruchowego poczucia potrzeby wypróżnienia. Sumaryczny efekt działania opioidów na różnych piętrach układu pokarmowego sprowadza się do wydłużenia czasu pasażu, zwiększenia napięcia zwieraczy i odwodnienia stolca. Prowadzi to do zalegania w jelitach twardych mas formujących kamienie kałowe, które mogą być przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego [16].

3.5. Objawy

Objawy bólu uzależnione są od jego rodzaju i miejsca występowania. W przypadku bólu neuropatycznego do objawów należą: pieczenie, kłucie, pulsowanie, spontaniczne występowanie bólu, bez aktualnego uszkodzenia tkanek, ból na obszarze, na którym utracono odczuwanie bodźców, współistnienie znacznego ubytku neurologicznego (np. po urazie rdzenia kręgowego), ból występujący w odpowiedzi na bodźce niebólowe – „alodynia”, nasilanie się bólu pod wpływem bodźców bólowych – „hiperalgezia”, nieprzyjemne i nieprawidłowe odczuwanie bodźców – „dyzestezia”, słabe oddziaływanie na wyłączone podawanie leków opioidowych. W przypadku bólu kostnego obserwowana jest tkliwość uciskowa nad kością, a w przypadku wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego odczuwany jest ból głowy silniejszy rano, połączony z wymiotami, czasem także ze splątaniem. Innym przykładem bólu jest rozlane silne pobołowanie z cechami wadliwego ukrwienia sugerujące ból z niedokrwienia, a epizody bólu zwykle związane z ruchami lub z kurczem jelit – ból incydentalny [2].

Objawy ze strony układu pokarmowego należą do najczęstszych działań niepożądanych analgetyków opioidowych u osób leczonych przewlekle opioidami. Najczęściej jest to zaparcie stolca. Występuje ono nawet u ponad połowy chorych leczonych opioidami, pomimo stosowania środków przeczyszczających. Jednocześnie często występują: ból brzucha, wzdęcia, utrata apetytu i refluks żołądkowo-przelykowy. Dlatego właściwsze jest stosowanie dla tego zespołu objawów określenia zaburzenia jelitowe wywołane opioidami (ZJWO; ang. *opioid-induced bowel dysfunction*). Definiuje się je jako zespół objawów ze strony przewodu pokarmowego spowodowany stosowaniem krótko- lub długotrwanie substancji opioidowych, obejmujący:

- ⊗ oddawanie twardego i suchego stolca;
- ⊗ napinanie się w celu wypróżnienia;
- ⊗ poczucie niepełnego wypróżnienia;
- ⊗ wzdęcie;
- ⊗ refluks żołądkowo-przelykowy [16].

3.6. Ocena bólu i zaparc

Pierwszym krokiem do zapewnienia właściwej analgezji jest dokładna ocena chorego. Należy zebrać pełny wywiad na tle ogólnego stanu zdrowia pacjenta, by ustalić przyczynę bólu i jego

tło. Chorzy mogą cierpieć z wielu powodów, takich jak ból kostny lub neuropatyczny. Pomocne bywa naszkicowanie schematu ciała, chory zaznacza na nim okolice, w których odczuwa ból. Chorzy proszeni o określenie stopnia bólu z reguły oceniają go wyżej niż lekarze i pielęgniarki, zatem pomiar dokonywany przez chorego stanowi nieodzowny element oceny ogólnej, jak i oceny skuteczności podejmowanego leczenia. W tym celu stosuje się:

- ⊗ *skalę werbalną*: obejmuje rozmaite określenia – „bez bólu”, „niewielki ból”, „ból umiarkowany” i „silny ból”;
- ⊗ *skalę 10-punktową*: choremu zadaje się pytanie w rodzaju: „Jak oceni Pan/Pani stopień bólu odczuwanego w ciągu ostatniej doby? jeśli 0 oznacza, że ból nie występuje, a 10 najgorszy ból, jaki może sobie Pan/Pani wyobrazić” [2].

Badanie powinno obejmować staranną ocenę okolicy, w której chory odczuwa ból, poszukuje się cech bólu. Uzasadnione badania pomocnicze powinny być nakierowane na rozpoznanie podstawowej przyczyny, nie należy przy tym zapominać o możliwych odwracalnych przyczynach, nawet w przypadkach terminalnych. Mogą być wskazane badania obrazowe, jak puste zdjęcia rentgenowskie (przed podaniem kontrastu) w przypadkach złamania lub rezonans magnetyczny w przypadkach ucisku rdzenia kręgowego [2].

Przykładowo, w celu oceny nasilenia bólu stosuje się kwestionariusz BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory – Short Form* – Krótki Inwentarz Bólu) lub skalę PIS (ang. *Pain Intensity Scale* – skala służąca do oceny nasilenia bólu).

W przypadku zaparcia u chorych leczonych paliatywnie najbardziej wiarygodne jest pytanie o trudność wypróżnienia w skali numerycznej NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) (0–10) oraz o liczbę dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni. Biorąc pod uwagę relatywnie krótki średni okres sprawowanej opieki paliatywnej i konieczność skutecznego postępowania w możliwie najkrótszym czasie, okres obserwacji wynoszący 7 dni w odniesieniu do funkcji jelit wydaje się wystarczający do postawienia trafnej diagnozy. Badanie podmiotowe powinno obejmować ponadto ocenę konsystencji stolca, objawy towarzyszące, doraźne postępowanie przeciwzaparciowe (środki przeczyszczające, lewatywy czy ręczne wydobicie stolca) [16].

Istnieją rozbudowane narzędzia oceniające nasilenie zaparcia stolca, jak 12-punktowy kwestionariusz oceny objawów zaparcia przez chorego PAC-SYM (*The Patient Assessment of Constipation Symptoms*) czy znacznie prostszy 3-punktowy indeks funkcjonowania jelit (BFI, ang. *Bowel Function Index*) [16].

3.7. Leczenie

W przypadku bólu nienowotworowego, przed podaniem opioidów, częściej niż w populacji ogólnej diagnozuje się depresję, lęk i inne zaburzenia psychiczne, a także uzależnienia od substancji psychoaktywnych, przez co lekarz z większą ostrożnością musi ocenić, czy istnieją czynniki zwiększające ryzyko uzależnienia. Silne opioidy zalecane są najczęściej w przypadku bólu stałego, przewlekłego (trwającego dłużej niż 3 miesiące) i o dużym nasileniu (powyżej 5 na 11-stopniowej wizualnej skali analogowej), a także w sytuacjach, gdy dotychczasowe leczenie farmakologiczne nie przynosi rezultatu, nie ma innych możliwości terapii lub gdy ból w znacznym stopniu wpływa negatywnie na życie chorego [35].

Zgodnie z zaleceniami WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) należy przy wyborze preparatu wziąć pod uwagę tzw. drabinę analgetyczną. W schemacie tym wyróżniono trzy stopnie leczenia w zależności od poziomu odczuwania bólu.

Tabela 1.
Drabina analgetyczna wg WHO

Stopień leczenia	Grupa leków	Przykłady substancji
I stopień	Analgetyki nieopioidowe	Paracetamol, niesterydowe leki przeciwzapalne
II stopień	Słaby opioid	Tramadol
III stopień	Silny opioid	Morfina, buprenorfina, oksykodon, metadon

Źródło: opracowanie własne na podstawie WHO [42]

Preparaty powyższych substancji podawane mogą być różnymi drogami, tj. doustnie, dożylnie, domięśniowo, podskórną, doodbytniczo, podjęzykowo, podpoliczkowo lub donosowo. Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych PTBB-PTN-PTMR⁵ 2015 żaden konkretny analgetyk opioidowy nie jest preferowany, jednak zaleca się stosowanie preparatów doustnych [47].

Istotnymi najczęstszymi ograniczeniami ich stosowania mogą być objawy ze strony przewodu pokarmowego. W przeciwieństwie do innych objawów ubocznych, zaparcie stolca nie ustępuje, ale nasila się wraz z długością stosowania opioidów [16].

⁵ Polskie Towarzystwo Badania Bólu – Polskie Towarzystwo Neurologiczne – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

Obecnie w Polsce dostępne są następujące leki, które mogą być stosowane w przypadku zaparcí:

- ⊗ Leki zmiękczejące: dokuzan sodu;
- ⊗ Leki kontaktowe: bisakodyl;
- ⊗ Leki zwiększające objętość mas kałowych: gotowe preparaty;
- ⊗ Antagoniści opioidowych receptorów obwodowych: bromek metylnaltreksonu [18].

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z silnym bólem nienowotworowym, który może być właściwie kontrolowany jedynie przy zastosowaniu terapii opioidowej.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące standardów leczenia wspomnianego bólu, zdecydowano o ograniczeniu wytycznych do najnowszych dokumentów wiodących organizacji.

Przedstawiono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu wyżej wskazanej populacji chorych.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁶	Rok wydania	Cel
AMDG	2015 [44]	Leczenie dorosłych chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym
ICSI	2013 [45]	Leczenie dorosłych chorych z bólem przewlekłym
NTA-NHS	2013 [46]	Leczenie chorych z bólem przewlekłym
SIGN	2013 [49]	Leczenie chorych z bólem przewlekłym

⁶ ang. *Agency Medical Director's Group* – grupa dyrektorów agencji medycznych; ang. *Institute for Clinical Systems Improvement* – Instytut Poprawy Systemów Klinicznych; ang. *National Treatment Agency for Substance Misuse – National Health Service* – krajowa agencja leczenia uzależnień od substancji – brytyjski system służby zdrowia; ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne polskie

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
PTBB-PTN-PTMR	2015 [47]	Leczenie chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym
PTMP	2009 [48]	Leczenie chorych z zaparciem stolca

W analizowanej populacji chorych powinny być stosowane opioidy o długotrwałym działaniu (AMDG, ICSI, NTA-NHS, SIGN, PTBB-PTN-PTMR).

W długotrwałym leczeniu bólu zaleca się stosowanie doustnego opioidu (o ile nie występują przeciwwskazania do tej drogi podania) (AMDG, ICSI, NTA-NHS, PTBB-PTN-PTMR). Opioid wybierany jest indywidualnie, żaden nie jest faworyzowany w odnalezionych wytycznych.

Jednak stosowanie metadonu nie jest zalecane bez konsultacji ze specjalistą (AMDG, ICSI, NTA-NHS, SIGN, PTBB-PTN-PTMR).

Przy braku skuteczności lub nieakceptowalnym profilu bezpieczeństwa opioid należy zmienić – tzw. rotacja (NTA-NHS, SIGN, PTBB-PTN-PTMR).

Opioidy należy stosować w najniższej skutecznej dawce. Nie jest zalecane przekraczanie maksymalnej dozwolonej dawki morfiny lub jej ekwiwalentu. Dawka ta różni się w zależności od organizacji (od 100 mg wg ICSI przez 120 mg wg AMDG, NTA-NHS i PTBB-PTN-PTMR do 180 mg wg SIGN), stosowanie większych dawek jest dopuszczalne, jednak konieczna jest konsultacja ze specjalistą (AMDG, SIGN).

Łącznie z terapią opioidową należy rozpocząć profilaktykę przeciwzaparciową (AMDG, ICSI, PTBB-PTN-PTMR, PTMP).

Szczegółowy opis zaleceń znajduje się w poniższych tabelach.

⁷ Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej

Tabela 2.
Wytyczne kliniczne zagranicznych organizacji

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
AMDG 2015 (USA)	Dorośli chorzy z przewlekłym bólem nienowotworowym	<p>Nie zaleca się przekraczania dobowej dawki 120 mg morfiny lub jej ekwiwalentu bez wcześniejszej konsultacji ze specjalistą w leczeniu bólu, który może wyrazić zgodę na zastosowanie wyższej dawki jeśli jest to wskazane i właściwe. Jeśli specjalista wyrazi zgodę na zwiększenie dawki, należy rozważyć zastosowanie naloksonu jako leku ratującego.</p> <p>Opioidy należy przepisywać w najniższej skutecznej dawce. Jeśli zwiększenie dawki nie skutkuje klinicznie istotną poprawą funkcjonowania chorego, może znacząco pogorszyć się profil bezpieczeństwa stosowania opioidu. W takiej sytuacji należy wrócić do poprzednio stosowanej dawki opioidu lub zakończyć terapię opioidową jeśli jest to możliwe.</p> <p>Należy rozpocząć terapię przeciwwzaporciową w celu uniknięcia zaparcí wywołanych opioidami, szczególnie u osób starszych. Terapia przeciwwzaporciowa powinna być stosowana regularnie i powinna się składać z: <i>Senna Sp.</i>, glikol polietylenowy, laktuloza, sorbitol, mleczko magnezowe lub cytrynian magnezu (należy go ostrożnie stosować u osób z niewydolnością nerek).</p> <p>Nie należy łączyć opioidów z benzodiazepinami, lekami uspokajająco-nasennymi lub barbituranami.</p> <p>Nie należy przepisywać metadonu chorym z bólem przewlekłym, chyba że lekarz nadzorujący jest zorientowany w nieliniowej farmakokinetyce metadonu, nieprzewidywalnym klirensie, możliwości interakcji z wieloma lekami oraz konieczności dodatkowego monitorowania.</p> <p>Najmniej inwazyjną drogą podania opioidów jest droga doustna, szczególnie u osób starszych.</p> <p>Zalecaną maksymalną dobową dawką OKS o przedłużonym uwalnianiu jest 80 mg (terapię należy rozpocząć od 10 mg co 12 godzin). Ekwiwalentną dawkę morfiny należy wyliczyć z następującego stosunku – MOR 1,5 : OKS 1.</p> <p>Opioidy o przedłużonym działaniu powinny być przepisywane jedynie chorym tolerującym terapię opioidową, przyjmującym dobowo co najmniej 60 mg morfiny lub jej ekwiwalentu przez tydzień lub dłużej.</p>
ICSI 2013 (USA)	Dorośli chorzy z bólem przewlekłym	<p>Właściwym postępowaniem jest rozważenie terapii opioidowej u chorych z przetrwałym bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ kiedy dowody kliniczne wskazują na możliwość odniesienia korzyści w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym nieodpowiadającym na wstępną terapię (np. gabapentyną); ⊕ w rzadkich przypadkach można odnieść korzyści stosując je u chorych z bólem zapalnym lub mechanicznym/uciskowym, nie są jednak wskazane do ciągłego stosowania w bólach głowy; ⊕ opioidy mają porównywalny lub lepszy wskaźnik terapeutyczny względem terapii alternatywnych; ⊕ medyczne ryzyko stosowania opioidów jest relatywnie niskie; ⊕ chory prawdopodobnie odpowie na leczenie;

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia opioidem jest traktowana jako część ogólnego postępowania w zespole bólowym. <p>Wybierając odpowiedni opioid należy bazować na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ charakterystyce leku (czas do rozpoczęcia działania, czas działania, dostępne drogi podania, częstość stosowania, działania niepożądane), preferowana jest najmniej inwazyjna droga podania, czyli zazwyczaj doustna; ⊗ cechach chorego (wiek, choroby współistniejące, inna farmakoterapia oraz odpowiedź na poprzednie leczenie) [niskiej jakości dowody]. <p>Pomimo, iż długo i krótko działające opioidy są zbliżone pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, to leki o dłuższym działaniu pozwalają na uzyskanie większej zgodności z zaleceniami lekarskimi oraz umożliwiają nieprzerwany sen przez całą noc. Krótko działające opioidy mogą mieć zastosowanie do miareczkowania dawki leku przynoszącej ulgę w bólu (do momentu kiedy chory będzie mógł przyjmować ustaloną dawkę długodziałającego opioidu). Krótko działający opioid może mieć następnie zastosowanie w przypadku pojawiania się zaostrzeń bólu. Leki długodziałające nie są zalecane do stosowania doraźnego.</p> <p>Dawka opioidu powinna być miareczkowana do uzyskania odpowiedniej ulgi w bólu, jednak nie należy przekraczać 100 mg/dobę morfiny lub jej ekwiwalentu. Szybka eskalacja dawki lub stosowanie większych dawek może być wyznacznikiem nadużywania leku. Wysokie dawki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przeczulicy i immunosupresji.</p> <p>Metadon i tramadol mogą być bardziej efektywne od innych opioidów w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym. Jednak metadon powinien być zarezerwowany do stosowania jedynie przez doświadczonych lekarzy ze względu na skomplikowane dawkowanie i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z sercem.</p> <p>Tapentadol jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego włączając cukrzycową neuropatię obwodową. Powinno się jednak unikać jego stosowania u chorych z zaburzeniami drgawkowymi oraz u chorych z zaburzeniami nerek lub wątroby o ciężkim nasileniu.</p> <p>Wszyscy chorzy powinni stosować profilaktycznie terapię przeciwaparciową, w której skład mogą wchodzić stymulujące leki przeczyszczające lub zmiękczające stolec takie jak <i>Senna Sp.</i> i dokuzynian sodu.</p>
NTA-NHS 2013 (Wielka Brytania)	Chorzy z bólem przewlekłym	<p>W większości przypadków dawka opioidów powinna być stopniowo zwiększana do 120 mg morfiny lub jej ekwiwalentu na dobę (u chorych nie stosujących wcześniej opioidów). Jeśli dobową dawkę 120 mg morfiny lub jej ekwiwalentu nie jest wystarczająca w leczeniu bólu, należy zmniejszyć dawkę a następnie zakończyć leczenie opioidem.</p> <p>Wszystkie opioidy (silne i słabe) powinny być przepisywane z zachowaniem ostrożności.</p> <p>Nie istnieją dowody na to by którykolwiek z opioidów wykazywał wyższość w skuteczności analgetycznej nad morfiną czy innym opioidem.</p> <p>W większości przypadków zastosowanie opioidów o przedłużonym uwalnianiu jest właściwe.</p> <p>Szybko działające opioidy nie są odpowiednie do leczenia bólu przewlekłego.</p> <p>Metadon jest uznanym sposobem leczenia bólu długotrwałego.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
		<p>Podczas zmiany opioidu należy zachować ostrożność podczas obliczania ekwiwalentu i należy monitorować efekty leczenia. Przeliczniki pomiędzy poszczególnymi opioidami znacznie się różnią, szczególnie dla metadonu.</p> <p>Morfina o przedłużonym uwalnianiu stosowana doustnie jest właściwym pierwszym wyborem spośród opioidów III stopnia drabiny analgetycznej (w przypadku nieskuteczności kodeiny i dihydrokodeiny).</p>
SIGN 2013 (Szkocja)	Chorzy z bólem przewlekłym	<p>Chorzy stosujący analgetyki w leczeniu bólu przewlekłego powinni być monitorowani co najmniej raz w roku, lub częściej jeśli lek był zmieniany lub zmieniły się objawy bólowe / choroby współistniejące [GPP].</p> <p>Zastosowanie silnych opioidów powinno być rozważone w leczeniu bólu u chorych z przewlekłym bólem dolnej części pleców lub z zapaleniem kości i stawów. Leczenie powinno być kontynuowane tylko w przypadku trwałej korzyści terapeutycznej (uśmierzania bólu). Konieczne jest regularne monitorowanie [B].</p> <p>Skierowanie lub porada u specjalisty w leczeniu bólu powinny być rozważone w przypadku wątpliwości odnośnie szybkiej eskalacji dawki przy utrzymującej się nieakceptowalnej uldze w bólu lub jeśli jeśli konieczne jest zastosowanie wyższej niż 180 mg/dobę dawki morfiny lub jej ekwiwalentu [D].</p> <p>Może być konieczne zastosowanie więcej niż jednego rodzaju opioidu sekwencyjnie, ponieważ zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo różnią się między poszczególnymi opioidami [B].</p> <p>W przypadku problemów ze skutecznością lub bezpieczeństwem któregoś ze stosowanych opioidów w bólu przewlekłym rotacja opioidów powinna być rozważona, ponieważ zwiększa to szansę odpowiedzi na leczenie [GPP]</p> <p>Należy stosować opioidy jedynie o długotrwałym działaniu, unikając dodatkowych dawek w przypadku pojawiania się bólu przebijającego. Jeśli leczenie nie jest skuteczne, należy przerwać leczenie.</p> <p>Ocena skuteczności terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku wystarczającej ulgi w bólu przy stałej dawce opioidu z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, terapię należy kontynuować monitorując chorego co najmniej raz w roku; • w przypadku niewystarczającej ulgi w bólu: <ul style="list-style-type: none"> • jeśli kontynuowanie miareczkowania dawki nie jest możliwe z powodu nieakceptowalnego profilu bezpieczeństwa, należy zmienić opioid; • jeśli brak jakichkolwiek objawów / niewielkie objawy odpowiedzi na leczenie opioidem, należy zredukować dawkę a następnie zakończyć terapię; • jeśli profil bezpieczeństwa jest nieakceptowalny, należy zmienić opioid. <p>Opioidy o krótkim działaniu mogą być przydatne podczas zmiany opioidu (minimalizacja objawów odstawienia) oraz w czasie gdy dawka opioidu długodziałającego jest ustalana. Jeśli chory stosuje wysokie dawki opioidu, należy rozważyć stopniową zmianę leku (np. przez zmniejszenie dawki opioidu o 50% i wprowadzenie nowego opioidu w dawce mniejszej niż ekwiwalent morfiny, następnie stopniowe zwiększanie dawki nowego opioidu i jednoczesne zmniejszanie poprzedniego).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
		<p>Nie istnieją jasne dowody na przewagę określonego opioidu, w tym morfiny, względem innych w odniesieniu do skuteczności uśmierzania bólu [1++]. Istnieją ograniczone dowody na skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu [1+].</p> <p>Wybór właściwego opioidu (poniżej wskazano przykłady):</p> <p><u>Morfina doustna</u> – najczęściej stosowany opioid, bardzo zmienna biodostępność (15-65%), brak dowodów, by morfina miała większą skuteczność niż inne opioidy, aktywne metabolity mogą się akumulować powodując niewydolność nerek, u niektórych osób może powodować przeczulicę.</p> <p><u>Oksykodon doustny</u> – korzystniejsza biodostępność względem morfiny (60-87%), metabolizm z udziałem cyklofiliny D.</p> <p><u>Fentanyl przezskórny</u> – przydatny w przypadku problemów z podaniem doustnego opioidu.</p> <p><u>Buprenorfina przezskórna</u> – przydatny w przypadku problemów z podaniem doustnego opioidu, minimalna akumulacja aktywnych metabolitów w przypadku niewydolności nerek.</p> <p><u>Metadon doustny</u> – bardzo nieprzewidywalna farmakokinetyka, ze znaczną zmiennością wewnątrzsobniczą, nie zaleca się stosowania bez konsultacji ze specjalistą</p> <p>Ekwiwalentną dawkę morfiny dla OKS należy wyliczyć z następującego stosunku – MOR 2 : OKS 1.</p>

Wytyczne ICSI 2013:

Siła dowodu:

Dowody wysokiej jakości – dalsze badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności w szacowaniu efektu terapeutycznego

Dowody umiarkowanej jakości – dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność w szacowaniu efektu terapeutycznego i mogą go zmienić

Dowody niskiej jakości – dalsze badania najprawdopodobniej będą miały istotny wpływ na pewność w szacowaniu efektu terapeutycznego i mogą go zmienić, lub szacowanie efektu jest bardzo niepewne

Wytyczne SIGN 2013:

Siła dowodu:

1++ wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT (ang. *randomized clinical trials* – randomizowane badanie kliniczne) lub badania RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego

1+ dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z małym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego

1 metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego

2++ wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno kontrolne lub kohortowe z bardzo małym ryzykiem wystąpienia mylących danych lub błędu systematycznego oraz z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego

2+ dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z małym ryzykiem wystąpienia mylących danych lub błędu systematycznego oraz z umiarkowanym prawdopodobieństwem wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego

2 badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia mylących danych lub błędu systematycznego oraz ze znaczącym prawdopodobieństwem nie wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego

3 badania nieanalityczne, np. opisy przypadków lub serie przypadków

4 opinia eksperta

Poziom rekomendacji:

A – co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT o sile dowodu ocenionej na 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub dowody naukowe pochodzące głównie z badań o sile dowodu ocenionej na 1+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność danych

B – dowody naukowe pochodzące z badań o sile dowodu ocenionej na 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność danych; lub ekstrapolowane dane pochodzące z badań o sile dowodu ocenionej na 1++ lub 1+

C – dowody naukowe pochodzące z badań o sile dowodu ocenionej na 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność danych; lub ekstrapolowane dane pochodzące z badań o sile dowodu ocenionej na 2++

D – dane pochodzące ze źródeł o sile dowodu ocenionej na 3 lub 4; lub ekstrapolowane dane pochodzące z badań o sile dowodu ocenionej na 2+

Wskazówki dobrej praktyki:

GPP (ang. *good practice points*) – rekomendowana najlepsza praktyka w oparciu o doświadczenia kliniczne twórców wytycznych

Tabela 3.
Wytyczne kliniczne polskich organizacji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia
PTBB-PTN-PTMR 2015	Chorzy z przewlekłym bólem nienowotworowym	<p>ANALGEZJA:</p> <p>Taktyka leczenia, obejmująca wybór opioidu i jego dawki powinna być indywidualizowana w zależności od m.in. zapotrzebowania na opioid każdego chorego i jego odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria rozpoczęcia leczenia silnymi opioidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ból ma charakter stały; ⊗ ból trwa powyżej 3 miesięcy; ⊗ ból ma znaczny stopień nasilenia (w skali numerycznej NRS>5 punktów); ⊗ inne metody leczenia farmakologicznego nie są skuteczne lub powodują poważne objawy niepożądane; ⊗ zastosowany program wielodyscyplinarnego leczenia nie wiązał się dostatecznie dobrymi wynikami terapii; ⊗ brak jest możliwości zastosowania leczenia przyczynowego, np. chirurgicznego (lub chory ma przeciwwskazania do leczenia operacyjnego); ⊗ ból ogranicza w znacznym stopniu funkcjonowanie chorego (emocjonalne, psychiczne, społeczne, socjalne, fizyczne) i wykonywanie czynności dnia codziennego; ⊗ negatywny wywiad odnośnie uzależnień (leki, alkohol i substancje psychoaktywne) i chorób psychicznych; ⊗ właściwe dawkowanie leków jest uwarunkowane stanem świadomości pacjenta lub rodziny/opiekunów. <p>Początkowy okres leczenia opioidami należy traktować jako krótkotrwałą próbę terapeutyczną, wcześniej uzgodnioną z chorym, trwającą około 4 tygodnie, czasami dłużej. Próba pozwala ustalić, czy przewlekłe leczenie opioidami jest właściwym postępowaniem i czy korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>Leczenie rozpoczyna się zawsze od małych dawek opioidu i miareczkowania do dawki zapewniającej skuteczny efekt przeciwbólowy, przy minimalnych działaniach niepożądanych.</p> <p>Wybór analgetyku opioidowego (poniżej podano przykłady):</p> <p><u>Morfina</u> – agonista receptorów opioidowych MOR, z uwagi na farmakokinetykę leku nie jest zalecana u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek.</p> <p><u>Oksykodon</u> – agonista receptorów opioidowych MOR i KOR, skuteczny w leczeniu bólu trzewnego oraz w bólu neuropatycznym. Wysoka biodostępność leku po podaniu doustnym. Podczas terapii oksykodonom w porównaniu do morfiny rzadziej występują objawy niepożądane takie jak nudności, wymioty, świąd skóry, nadmierna sedacja. Efekt przeciwbólowy działania leku jest 1,5 do 2 razy silniejszy od morfiny.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia
		<p><u>Fentanyl</u> – lek z grupy analgetyków opioidowych o wysokim powinowactwie do receptorów opioidowych typu MOR. Wykazuje działanie przeciwbólowe około 100 razy silniejsze od morfiny. Fentanyl wykazuje działanie serotoninergiczne, stąd też należy ostrożnie go łączyć z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym.</p> <p><u>Buprenorfina</u> – działa agonistycznie na receptory opioidowe MOR i antagonistycznie na receptory KOR. Jako jedyny z silnych opioidów wykazuje efekt pułapowy w odniesieniu do dawki przeciwbólowej. Wykazuje około 75 razy silniejsze działanie przeciwbólowe w stosunku do morfiny.</p> <p><u>Metadon</u> – agonista receptorów opioidowych typu MOR i DOR, dodatkowym efektem działania leku jest jego antagonistyczny wpływ na receptory NMDA. Nieprzewidywalna farmakokinetyka, powinien być więc stosowany przez specjalistów.</p> <p>Wybór opioidu dokonywany jest w zależności od:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ schorzenia podstawowego i schorzeń współistniejących (przeciwwskazania, możliwe interakcje); ⊗ drogi podania; ⊗ preferencji chorego; ⊗ ceny leku; <p>Należy stosować leki o kontrolowanym lub powolnym uwalnianiu.</p> <p>Nie powinny być stosowane leki podawane drogą dożylną lub podskórną.</p> <p>Leki o natychmiastowym uwalnianiu mogą być stosowane do miareczkowania oraz w wybranych sytuacjach np. krótkotrwałe zaostrzenie bólu podstawowego lub ból wywołany przez aktywność.</p> <p>Stosowane powinny być stałe dawki leków, które w przeliczeniu na morfinę podawaną drogą doustną nie powinny przekraczać dawki 120 mg/dobę. Wyższe dawki silnego opioidu są związane z wyższym ryzykiem śmiertelności i zachorowalności.</p> <p>Chory stosujący wysokie dawki powinien być częściej oceniany przez lekarza pod kątem objawów niepożądanych i ryzyka nieprawidłowego stosowania opioidów.</p> <p>W przypadku niesatysfakcjonującej skuteczności stosowania wysokich dawek należy skierować chorego do specjalisty leczenia bólu.</p> <p>W żadnej z analizowanych rekomendacji nie preferowano konkretnego opioidu, ale zalecane są preparaty doustne.</p> <p>Leczenie silnymi opioidami rozważać należy, gdy ból wykazuje umiarkowane lub silne natężenie (NRS>5), niekorzystnie wpływa na funkcjonowanie lub jakość życia, a potencjalne korzyści terapeutyczne mogą przewyższać potencjalne zagrożenia. Ponadto dotychczas zastosowane leczenie farmakologiczne i niefarmakologiczne nie było skuteczne, lub powodowało objawy niepożądane.</p> <p>W czasie ustalania dawki można stosować leki o natychmiastowym uwalnianiu, kontrolowanym lub zmodyfikowanym uwalnianiu. W czasie długotrwałego leczenia zalecane są preparaty opioidowe o kontrolowanym lub zmodyfikowanym</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia
		<p>uwalnianiu. W wybranych sytuacjach można zastosować postać leku o natychmiastowym uwalnianiu (ból przebijający, zaostrzenia bólu, ból związany z aktywnością).</p> <p>Chory po leczeniu wstępnym może być kwalifikowany do długotrwałego leczenia opioidami, jeśli natężenie bólu uległo zmniejszeniu o 30% i nastąpiła poprawa funkcjonowania.</p> <p>Jeżeli u chorego wystąpią nietolerowane objawy niepożądane lub brak efektu analgetycznego adekwatnego do zwiększanej dawki opioidu należy rozważyć zamianę opioidu.</p> <p>Jeżeli u chorego nie uzyskano oczekiwanego efektu terapeutycznego lub wystąpiły nietolerowane objawy niepożądane należy rozważyć wycofanie z leczenia opioidowego.</p> <p>Leczenie opioidami należy również zakończyć, jeśli chory nie stosuje się do planu leczenia, wykazuje cechy uzależnienia, nieprawidłowego stosowania leku, nie zgłasza się na planowane wizyty.</p> <p>POSTĘPOWANIE PRZECIWPAPARCIOWE:</p> <p>U ok. 80% chorych leczonych opioidami dochodzi do rozwoju zaparcia stolca wywołanego opioidami, które z jednej strony znacząco pogarsza komfort życia chorego, z drugiej niejednokrotnie uniemożliwia osiągnięcie skutecznej dawki opioidu i pogarsza przestrzeganie zaleceń lekarza.</p> <p>Do najczęściej stosowanych grup leków przeczyszczających w praktyce zaliczane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki o działaniu osmotycznym: laktuloza, makrogole; ⊗ leki o działaniu pobudzającym spłoty nerwowe jelita grubego: sennozydy, antrazwiązki, bisakodyl; ⊗ inne leki: detergenty: dokusan sodowy. <p>Skuteczność wymienionych grup leków jest ograniczona i w badaniach klinicznych niejednoznaczna. Należy podkreślić, iż <u>wszystkie tradycyjne leki przeczyszczające przeznaczone są do krótkotrwałego stosowania, natomiast w leczeniu opioidami bólu przewlekłego muszą być one najczęściej stosowane przez cały czas podawania opioidów</u>. Ponadto, leki te nie wpływają na przyczynę poopiodowych zaburzeń jelitowych, którą stanowi wpływ opioidów na receptory opioidowe, głównie w przewodzie pokarmowym.</p> <p>Z punktu widzenia patomechanizmu poopiodowego zaparcia stolca, najskuteczniejszą metodę zapobiegania, jak i jego leczenia, stanowi podawanie agonisty z antagonistą receptorów opioidowych (połączenie oksykodonu z naloksonem w jednej tabletkie o przedłużonym uwalnianiu).</p>
Zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów PTMP 2009	Chorzy z zaparciem stolca	<p>U pacjentów leczonych opioidami należy stosować profilaktycznie leki przeczyszczające i prokinetyczne (metoklopramid lub domperidon). Inną metodą zmniejszenia częstości występowania zaparcia stolca u chorych wymagających podawania silnych opioidów jest stosowanie preparatu złożonego z opioidu oraz antagonisty receptorów opioidowych.</p> <p>Leczenie przyczyn odwracalnych: U chorych leczonych opioidami, gdy leczenie doustnymi lekami przeczyszczającymi nie przynosi efektu, należy rozważyć podanie bromku metylnaltreksonu.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia
		<p>Leczenie objawowe: Leczenie zaparcia stolca wywołanego opioidami wg trójstopniowej drabiny:</p> <p>Lek(i) I stopnia doustne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ osmotyczne (laktuloza lub makrogol); ⊗ pobudzające (antranoidy lub polifenole) jeśli zaparcie utrzymuje się lub narasta. <p>Lek(i) II stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czopki doodbytnicze; ⊗ antagoniści obwodowi receptorów opioidowych mu (bromek metylnaltreksonu) jeśli zaparcie utrzymuje się lub narasta. <p>Procedury III Stopnia (inwazyjne):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wlewy doodbytnicze; ⊗ ręczne wydobycie stolca. <p>Ogólna zasada leczenia zaparcia stolca wywołanego opioidami polega na podawaniu leków o działaniu osmotycznym (laktuloza bądź makrogol) drogą doustną samodzielnie lub razem ze środkami pobudzającymi spłoty nerwowe śluzówki jelita grubego (antranoidy lub polifenole), co stanowi pierwszy stopień terapii.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich wytycznych

3.7.2. Rekomendacje finansowe

3.7.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 11 rekomendacji.

Lek	Organizacja ⁸	Rok wydania
Oksykodon + nalokson	HAS	2015 [57]
	PBAC	2015 [62]
		2011 [63]
	NHS GMMMG	2014 [60]
	CADTH	2012 [55]
	ELMMB	2011 [56]
	AG DHA TGA	2010 [50]
	NCP	2010 [59]
	NHS Wales (Gwent)	2010 [61]
	MTRAC	2009 [58]
	SMC	2009 [64]

Zagraniczne organizacje wydały 11 dokumentów, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania oksykodonu skojarzonego z naloksonem w leczeniu dorosłych

⁸ HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; NHS GMMMG, ang. *National Health Service, Greater Manchester Medicines Management Group* – grupa koordynująca procesami podejmowania decyzji związanych z lekami, w szczególności z lekami wysokokosztowymi w regionie Great Manchester; ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych; ELMMB, ang. *East Lancashire Medicines Management Board* – komitet zajmujący się oceną wybranych leków, ich bezpieczeństwem, efektywnością oraz przydatnością w regionie East Lancashire oraz wytycznymi w zakresie ich stosowania, AG DHA TAG, ang. *Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration* – Rząd Australii, Departament Zdrowia i Osób Starszych, Administracja Produktów Terapeutycznych; NCP, ang. *National Center of Pharmacoeconomics* – centrum zajmujące się prowadzeniem oceny technologii medycznych produktów farmaceutycznych dla służby zdrowia w Irlandii; NHS Wales (Gwent), ang. *National Health Service Wales (Gwent)* – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia w Walii; CADTH, ang. *Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee* – niezależny komitet zajmujący się opiniowaniem leków dla Podstawowej Opieki Zdrowotnej regionu West Midlands; SMC, ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

chorych z silnym bólem nienowotworowym, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie.

Pozytywne rekomendacje zostały wydane przez PBAC, AG DHA TGA oraz MTRAC.

Organizacja PBAC w 2011 roku wydała pozytywną rekomendację dla stosowania oksykodonu skojarzonego z naloksonem u chorych z bólem przewlekłym, o ciężkim nasileniu, którzy nie odpowiadają na zastosowane analgetyki nieopiodowe, z kolei w 2015 roku nie zarekomendowano dodania nowych dawek leku na listę leków refundowanych, niemniej jednak stanowisko dotyczące refundacji samego leku zostało podtrzymane.

Negatywne rekomendacje zostały wydane przez: HAS, NHS GMMMG, CADTH, ELMMB, NCP, NHS Wales (Gwent) oraz SMC. Głównym powodem wydania przez te organizacje negatywnej opinii był brak przewagi terapii oksykodonem skojarzonym z naloksonem nad leczeniem przeciwbólowym w połączeniu z terapią przeciwaparciową oraz zbyt duży koszt terapii.

Tabela 4.
Rekomendacje finansowe zagranicznych organizacji

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Oksykodon + nalokson	HAS 2015	Negatywna	Przewlekły ból nienowotworowy i nieneuropatyczny o ciężkim nasileniu.	Wykazano niską korzyść kliniczną w bólu o ciężkim nasileniu i/lub trudnym w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego lub biodrowego i w przewlekłym bólu lędźwiowym. Niewystarczającą korzyść kliniczną wykazano w pozostałych typach bólu przewlekłego o ciężkim nasileniu i/lub trudnych, nienowotworowych i nieneuropatycznych. Ze względu na niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność skojarzonego oksykodonu i naloksonu stwierdzono, że Targinact® nie daje żadnej korzyści w leczeniu silnego bólu nienowotworowego i nieneuropatycznego i nie jest zalecane jego finansowanie z budżetu państwa.
	PBAC 2015	Negatywna		PBAC nie rekomenduje umieszczenia oksykodonu skojarzonego z naloksonem w dawce 2,5 mg / 1,25 mg na liście leków refundowanych, ponieważ istnieją tylko niejasne dowody kliniczne wskazujące na potrzebę stosowania tak niskich dawek nawet przy rozpoczynaniu leczenia.
	PBAC 2011	Pozytywna	Chorzy z bólem przewlekłym o ciężkim nasileniu, którzy nie odpowiadają na zastosowane analgetyki nieopiodowe.	PBAC zaleca wpisanie oksykodonu skojarzonego z naloksonem (dawki: 5 mg / 2,5 mg, 10 mg / 5 mg, 20 mg / 10 mg i 40 mg / 20 mg) na listę leków refundowanych jako leku o ograniczonej korzyści w leczeniu przewlekłego, silnego bólu, na podstawie akceptowalnego wskaźnika kosztów-efektywności w porównaniu do komparatora – oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu, bez profilaktycznego stosowania postępowania przeciwwzaporciowego.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	NHS GMMMG 2014	Negatywna	Chorzy z bólem nienowotworowym o ciężkim nasileniu.	Targinact® nie jest rekomendowany do rutynowego przepisywania chorym ze względu na brak wystarczającej efektywności klinicznej i nieakceptowalny wskaźnik kosztów-efektywności. Korzyść wynikająca ze stosowania tego preparatu u chorych przyjmujących regularnie leczenie przeciwaparciowe jest niepewna.
	CADTH 2012	Negatywna	Chorzy z umiarkowanym oraz silnym bólem i zaparciami wywołanymi przez terapię opioidową.	Oksykodon w połączeniu z naloksonem nie jest zalecany w leczeniu chorych z umiarkowanym oraz silnym bólem i zaparciami wywołanymi przez terapię opioidową ze względu na brak badań randomizowanych porównujących oksykodon i nalokson z tańszą terapią opioidową w połączeniu z optymalną terapią przeciwaparciową.
	ELMMB 2011	Negatywna	Chorzy z silnym bólem, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą leków opioidowych.	Oksykodon w połączeniu z naloksonem nie jest rekomendowany do rutynowego przepisywania chorym ze względu na niewystarczające korzyści kliniczne i nieuzasadniony dodatkowy koszt terapii.
	AG DHA TGA 2010	Pozytywna	Chorzy z umiarkowanym oraz silnym bólem przewlekłym, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą leków opioidowych.	Zalecane jest zatwierdzenie rejestracji nowych stałych dawek oksykodonu w połączeniu z naloksonem (Targin®, Mundipharma) w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (5 mg / 2,5 mg; 10 mg / 5 mg; 20 mg / 10 mg, 40 mg / 20 mg) we wskazaniu: leczenie umiarkowanego lub silnego bólu przewlekłego, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą leków opioidowych. Nalokson leczy i zapobiega zaparciom wywołanym przez opioidy.
	NCP 2010	Negatywna	Chorzy z silnym bólem, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą leków opioidowych.	W związku z ograniczeniami związanymi z danymi użyteczności, a także z około dwukrotnie wyższą ceną oksykodonu i naloksonu o przedłużonym uwalnianiu względem

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				komparatora – oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, organizacja nie zaleca finansowania terapii za proponowaną cenę.
	NHS Wales (Gwent) 2010	Negatywna	Chorzy z silnym bólem, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą leków opioidowych.	We wskazaniu w leczeniu bólu i zaparcí wywołanych terapią opioidową lek Targinact® nie jest zalecany do rutynowego stosowania. Brak wystarczających dowodów naukowych na wyższość leku Targinact® nad standardowym leczeniem.
	MTRAC 2009	Pozytywna	Chorzy z silnym bólem i utrzymującymi się zaparciami wywołanymi terapią opioidową pomimo zastosowanej terapii przeciwwzparciowej.	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierające oksykodon w połączeniu z naloksonem są zalecane do przepisywania w podstawowej opiece wśród chorych z silnym bólem i utrzymującymi się zaparciami wywołanymi terapią opioidową pomimo zastosowanej terapii przeciwwzparciowej. W dwóch badaniach RCT mniejsza liczba chorych musiała przyjmować środki przeczyszczające w grupie oksykodon + nalokson w porównaniu do oksykodonu w monoterapii. Ponadto, średni poziom bólu wśród chorych utrzymywał się na stałym poziomie i był porównywalny w obu grupach.
	SMC 2009	Negatywna	Chorzy z silnym bólem, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą leków opioidowych.	Dodanie naloksonu do oksykodonu nie osłabiło jego działania przeciwbólowego i poprawiło funkcjonowanie jelit, w przypadku gdy chorzy nie przyjmowali wystarczająco skutecznej terapii przeciwwzparciowej. Jednakże brak jest ekonomicznej analizy wykazującej przewagę tej terapii nad leczeniem przeciwbólowym w połączeniu z terapią przeciwwzparciową.

3.7.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem nienowotworowym, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie. Łącznie odnaleziono 4 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Tapentadol	Rekomendacja Prezesa	2014 [51]
Oksykodon + nalokson	Opinia Rady Konsultacyjnej	2011 [50]
Oksykodon	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2009 [53]
Bromek metylnaltreksonu	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2009 [52]

Odnaleziono 1 rekomendację, dotyczącą terapii tapentadolem oraz 3 stanowiska Rady Konsultacyjnej, 2 z nich dotyczą terapii przeciwbólowej, natomiast 1 opisuje terapię przeciwwzparciową. Wszystkie stanowiska oraz rekomendacja są warunkowo pozytywne, a warunek stanowi obniżenie ceny leków.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

⁹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 5.
Rekomendacje finansowe wydane przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Tapenadol	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna warunkowo	Chorzy z przewlekłym bólem nienowotworowym oraz z nowotworem złośliwym.	<p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Palexia retard (tapentadol), tabletki o przedłużonym uwalnianiu w ramach nowej grupy limitowej, z odpłatnością ryczałtową (we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie we wskazaniu nowotwory złośliwe.</p> <p>Tapentadol jest lekiem o udowodnionej skuteczności terapii we wnioskowanych wskazaniach, przy niższym, w porównaniu do innych analizowanych opioidów – oksykodonu i morfiny - ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Prezes Agencji uważa za niezbędne zaproponowanie przez wnioskodawcę korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka oraz obniżenia ceny detalicznej leku do najniższej ceny w UE.</p>
Oksykodon + nalokson	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2011	Pozytywna warunkowo	Chorzy z przewlekłym bólem nienowotworowym i nowotworowym.	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Targin® (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) jako świadczenia gwarantowanego wraz z umieszczeniem go:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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; 2. w „Wykazie leków podstawowych i uzupełniających” – jako leku uzupełniającego z 50% odpłatnością. <p>Rada pozytywnie opiniuje wniosek o umieszczenie produktu Targin® w wykazach leków refundowanych ze względu na potwierdzoną skuteczność w leczeniu bólu nienowotworowego oraz nowotworowego, a także 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>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Oksykodon	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2009	Pozytywna warunkowo	Chorzy z przewlekłym bólem nienowotworowym i nowotworowym.	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodoru 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>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.</p> <p>Przedstawione analizy ekonomiczne są mało wiarygodne i nie uzasadniają ceny jednostkowej tego leku, zdecydowanie wyższej od cen preparatów morfiny o przedłużonym działaniu.</p>
Bromek metylonaltreksonu	Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2009	Pozytywna warunkowo	Chorzy z zaparciami wywołanymi opioidową terapią	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bromku metylonaltreksonu (Relistor®) w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u pacjentów leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny.</p>

4. Interwencja – oksykodon+nalokson

Produkt leczniczy Targin® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 29 października 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Norpharma A/S. Targin® dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 5 mg+2,5 mg, 10 mg+5 mg, 20 mg+10 mg i 40 mg+20 mg.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) oksykodon z naloksonem należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwbólowe; opioidy, naturalne alkaloidy opium; kod ATC: N 02 AA 55 [7].

4.1. Działanie leku

Oksykodon (OKS) i nalokson (NAL) wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mu i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista w tych receptorach opioidowych, a wiążąc się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym wywiera wpływ na łagodzenie bólu. W przeciwieństwie do oksykodonu nalokson jest czystym antagonistą, oddziałującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych. Ze względu na wyraźny metabolizm pierwszego przejścia, dostępność biologiczna naloksonu po podaniu doustnym wynosi < 3%, dlatego jest mało prawdopodobne istotne klinicznie oddziaływanie ogólnoustrojowe. Ze względu na miejscowy antagonizm konkurencyjny naloksonu w jelitach względem działania oksykodonu, w którym uczestniczą receptory opioidowe, nalokson powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami [7].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Wskazanie leku Targin® obejmuje silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Obecność antagonisty receptora opioidowego – naloksonu – przeciwdziała występowaniu zaporci wywołanych przez opioidy, hamując oddziaływanie oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita [7].

Produkt Targin® nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. Lek ten jest przeciwwskazany u chorych z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz nie jest odpowiedni do leczenia objawów z odstawienia. Nie ma doświadczenia klinicznego z badań

z udziałem chorych z nowotworami umiejscowionymi w otrzewnej ani chorymi z zespołem ciasnoty wewnątrzbrzusznej w zaawansowanych stadiach nowotworów układu pokarmowego i miednicy. Z tego powodu stosowanie produktu Targin® u takich chorych nie jest zalecane. Ponadto lek Targin® nie jest zalecany do stosowania przed operacjami ani w ciągu pierwszych 12-24 godzin po operacji [7].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u chorych, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów wynosi 10 mg+5 mg oksykodonu chlorowodorku / naloksonu chlorowodorku co 12 godzin. U chorych, którzy przyjmowali wcześniej opioidy leczenie można rozpocząć od większej dawki produktu Targin®, w zależności od ich wcześniejszych doświadczeń w stosowaniu leków opioidowych. Maksymalna dawka dobową produktu Targin® to 160 mg oksykodonu chlorowodorku + 80 mg naloksonu chlorowodorku. Jeśli jednak konieczne jest zastosowanie większych dawek produktu Targin® należy rozważyć jednocześnie dodatkowe podanie oksykodonu chlorowodorku w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, w takich samych odstępach pomiędzy dawkami, przy czym maksymalna dawka dobową oksykodonu chlorowodorku to 400 mg. Produkt Targin® jest przyjmowany w określonej dawce dwa razy na dobę, zgodnie ze schematem dawkowania. Dawkowanie należy jednak dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości chorego.

Dla większości chorych odpowiednie jest podawanie symetryczne (jednakowe dawki rano i wieczorem), w równych odstępach czasu (co 12 godzin), jednak u niektórych chorych, w zależności od ich indywidualnych uwarunkowań bólu, korzystne może być dawkowanie asymetryczne, dostosowane do modelu bólu. Na ogół należy wybierać najniższą skuteczną dawkę leku przeciwbólowego [7].

4.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Targin® [7].

Tabela 6.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych preparatem Targin®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu do utraty apetytu	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Często
	Nieprawidłowe myślenie, lęk, splątanie, depresjanerwowość, niepokój ruchowy	Niezbyt często
	Koszmary senne, stan euforii, omamy	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, senność	Często
	Drgawki (szczególnie u osób z zaburzeniami drgawkowymi lub predyspozycjami do drgawek), zaburzenia koncentracji uwagi, omdlenia, zaburzenia mowy, drżenie	Niezbyt często
	Parestezje, uspokojenie	Częstość nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Oslabienie widzenia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa w szczególności u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie, kołatanie serca	Niezbyt często
	Tachykardia	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Często
	Zmniejszenie ciśnienia krwi, zwiększenie ciśnienia krwi	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, wyciek wodnisty z nosa, kaszel	Niezbyt często
	Ziewanie	Rzadko
	Depresja oddechowa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	Często
	Wzdęcie brzucha	Niezbyt często
	Zmiany w uzębieniu	Rzadko
	Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, kolka żółciowa	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, reakcje skórne, nadmierne pocenie się	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni, drgania mięśni, bóle mięśniowe	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Parcie na pęcherz	Niezbyt często
	Zatrzymanie moczu	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Stany osłabienia, zmęczenie	Często
	Bóle w klatce piersiowej, dreszcze, zespół z odstawienia leku, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często
	Zwiększenie masy ciała	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Urazy powypadkowe	Niezbyt często

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Targin®* [7]

4.5. Sposób finansowania

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że lek Targin® znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.* [30].

Finansowane dotychczas wskazanie leku Targin® obejmuje chorych z bólem w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopoidowe. U tych chorych lek wydawany jest bezpłatnie.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Targin® w populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym, najprawdopodobniej będzie on refundowany w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* i zostanie dołączony do istniejącej już grupy limitowej (Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach). Wniosek będzie obejmował wydawanie leku Targin® za odpłatnością ryczałtową. Wyjaśnienie zostanie opisane w ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

5. Wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) i analiza systemu refundacji

Komparatorem dla ocenianej interwencji wg Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [39] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zaproponowany przez WHO schemat leczenia bólu został zobrazowany za pomocą drabiny analgetycznej (Tabela 1). Chorzy przyjmujący silne opioidy (III stopień drabiny) to chorzy, u których ból nie jest w dostatecznym stopniu uśmierzany za pomocą opioidów z II stopnia drabiny analgetycznej. Zasadnym jest więc porównanie leku Targin®, który zawiera m.in. oksykodon, czyli silny opioid (III stopień drabiny analgetycznej) z innymi silnymi opioidami.

O konieczności wdrożenia postępowania przeciwaparciowego u wszystkich chorych rozpoczynających leczenie silnymi opioidami można wnioskować na podstawie wytycznych zagranicznych jak i polskich organizacji. Obecnie w Polsce leki stosowane w postępowaniu przeciwaparciowym nie są finansowane ze środków publicznych [30].

Przegląd dostępnych wytycznych postępowania w przypadku silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu leków opioidowych wskazuje, iż istnieje niewiele dowodów na to, że powszechnie stosowane opioidy (w równoważnych dawkach) różnią się profilem bezpieczeństwa. Ze względu na uwarunkowaną genetycznie zmienność osobniczą farmakodynamika i farmakokinetyka opioidów różni się u poszczególnych chorych. Reakcja na leki opioidowe jest kwestią indywidualną. Żaden z silnych opioidów nie jest więc rekomendowany nad innymi. Terapię dobiera się indywidualnie do każdego chorego

uwzględniając m.in. chorobę, wiek czy przyjmowaną inną farmakoterapię. W praktyce klinicznej w przypadku braku skuteczności lub nieakceptowalnego profilu bezpieczeństwa terapię zmienia się na inny opioid.

Dostępne i finansowane ze środków publicznych w Polsce silne opioidy to **buprenorfina, fentanyl, metadon, morfina oraz oksykodon** [Tabela 7].

Wytyczne wskazują, że jeśli jest to możliwe, opioidy należy stosować doustnie w postaciach o przedłużonym uwalnianiu i w regularnych odstępach czasu. Jeśli nie ma przeciwwskazań do leczenia doustnego nie jest zalecane stosowanie preparatów przezskórnych lub podskórnych. Opioidy doustne w postaci o przedłużonym uwalnianiu stosowane są w podtrzymującym leczeniu przeciwbólowym, natomiast w przypadku bólu o charakterze napadowym, szybko narastającym i szybko przemijającym (ból przebijający) stosowane są postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Zasadnym jest więc porównanie opiniowanego leku ze wszystkimi dostępnymi silnymi opioidami (wraz z postępowaniem przeciwzaparciowym), których droga podania jest doustna, w postaciach o przedłużonym uwalnianiu. Spośród wymienionych wyżej opioidów fentanyl (postać doustna) oraz metadon finansowane są we wskazaniach niezgodnych z populacją określoną we wniosku refundacyjnym (odpowiednio w leczeniu bólu przebijającego u chorych na nowotwór oraz w leczeniu bólu u chorych na nowotwór złośliwy). Z kolei buprenorfina stosowana jest z częstością co 6-8 godzin, co zdecydowanie nie pokrywa się ze schematem stosowania leku Targin® (co 12 godzin). Opioidy te nie będą więc dalej rozważane jako potencjalne komparatory, analizie zostaną poddane więc: **morfina oraz oksykodon** [Tabela 7]).

W ChPL dla leku Targin® wskazane jest, że skuteczność działania przeciwbólowego opiniowanego leku jest równoważna działaniu preparatów o przedłużonym uwalnianiu zawierających oksykodonu chlorowodorek. Uwzględniając ponadto fakt, że odpowiedź na leczenie opioidami jest kwestią indywidualną, można wnioskować, że chorzy dla których leczenie oksykodonom jest najbardziej odpowiednie stanowią najbardziej homogeniczną grupę chorych, w obrębie której porównywanie terapii będzie cechowało się najwyższą wiarygodnością. Zasadnym jest więc porównanie leku Targin® z terapią zawierającą oksykodon. Morfina nie będzie więc dalej rozważana jako potencjalny komparator. Dodatkowym argumentem przemawiającym za nieuwzględnieniem morfiny jako potencjalnego komparatora jest to, że wskazanie w ramach którego jest ona finansowana ze środków publicznych w Polsce jest znacznie węższe względem wskazania określonego we wniosku refundacyjnym dla leku Targin®. Morfina finansowana jest jedynie w leczeniu przewlekłej

neuralgii popółpaścowej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kauzalgia.

Potencjalnym komparatorem dla leku Targin® jest więc **oksykodon** stosowany wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym [Tabela 7].

Charakterystyka oksykodonu oraz standardowego postępowania przeciwzaparciowego znajduje się w poniższych podrozdziałach.

Tabela 7.
Analiza potencjalnych komparatorów

Silne opioidy finansowane ze środków publicznych w Polsce				
BUPRENORFINA	FENTANYL	METADON	MORFINA	OKSYKODON
Postać i wskazanie finansowane ze środków publicznych w Polsce				
<p>Postać doustna: bóle różnego pochodzenia umiarkowane do silnych, wymagające zastosowania opioidowego leku przeciwbólowego</p> <p>Postać przeskórna: ból o średnim i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych i ból o dużym nasileniu w przebiegu innych chorób, nie ustępujący po podaniu nieopiodowych środków przeciwbólowych</p> <p>Postać doustna lub przeskórna: nowotwory złośliwe</p>	<p>Postać przeskórna: neuralgia popółpaścowa przewlekła, nowotwory złośliwe, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia</p> <p>Postać doustna lub donosowa: ból przebijający u dorosłych chorych na nowotwór, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków</p>	<p>Postać doustna: nowotwory złośliwe</p>	<p>Roztwór do wstrzykiwań: ból ostry lub przewlekły o nasileniu umiarkowanym do silnego, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych innych niż opioidowe (ból każdego rodzaju z wyjątkiem bólu wywołanego skórczem mięśni gładkich)</p> <p>Postać doustna: neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia</p> <p>Roztwór do wstrzykiwań lub postać doustna: nowotwory złośliwe</p>	<p>Postać doustna: silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi lub ból od umiarkowanego do silnego nasilenia lub neuralgia popółpaścowa przewlekła, nowotwory złośliwe, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia</p>
Sposób i poziom odpłatności				
<p>A1, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach: 30% (tabl. podjęzykowe) lub ryczałt (system transdermalny), w nowotworach złośliwych: bezpłatnie</p>	<p>A1, ryczałt</p>	<p>A1, ryczałt</p>	<p>A1, w neuralgii popółpaścowej przewlekłej oraz w wieloobjawowym miejscowym zespole bólowym typu I i II: ryczałt, w nowotworach złośliwych: bezpłatnie</p>	<p>A1, ryczałt</p>

Częstość podawania opioidów stosowanych doustnie, których finansowane wskazanie jest co najmniej częściowo spójne z populacją określoną we wniosku refundacyjnym			
BUPRENORFINA		MORFINA	OKSYKODON
co 6-8 godzin		co 4 godziny (tabletki) lub co 12 godzin (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu)	co 12 godzin
Opioidy stosowane doustnie, z taką samą częstością jak lek Targin® oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu identycznym jak lek Targin®			OKSYKODON
			<p>silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi</p> <p>lub</p> <p>ból od umiarkowanego do silnego nasilenia</p> <p>lub</p> <p>neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia</p>
Potencjalny komparator			
			OKSYKODON

A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

5.1. Oksykodon

Produkt leczniczy OxyContin® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 26 marca 2008 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Norpharma A/S. OxyContin® dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) oksykodon należy do grupy farmakoterapeutycznej: ośrodkowy układ nerwowy; leki przeciwbólowe; naturalne alkaloidy opium; oksykodon; kod ATC: N 02 AA 05 [9].

5.1.1. Działanie leku

Oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mi i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych. Oksykodon jest agonistą receptorów opioidowych nie posiadającym działania przeciwstawnego. W lecznictwie wykorzystuje się przede wszystkim jego właściwości przeciwbólowe i uspokajające. W porównaniu do konwencjonalnego oksykodonu podawanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, tabletki o przedłużonym uwalnianiu OxyContin® zapewniają dużo dłuższy okres łagodzenia bólu bez nasilania działań niepożądanych [9].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt OxyContin® stosowany jest w leczeniu od umiarkowanego do silnego bólu [9].

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Dawka początkowa stosowana zazwyczaj u chorego, który nie otrzymywał dotychczas opioidów, wynosi 10 mg oksykodonu chlorowodoru doustnie co 12 godzin. U chorych leczonych opioidami, dawka początkowa preparatu OxyContin® może być większa, w zależności od wcześniejszych reakcji chorego na opioidy. Na podstawie dobrze kontrolowanych badań klinicznych ustalono, że dawki od 10 do 13 mg oksykodonu chlorowodoru odpowiadają około 20 mg siarczanu morfiny, przy czym oba te leki były stosowane w postaci o przedłużonym uwalnianiu [9].

5.1.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku OxyContin® [9].

Tabela 8.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych preparatem OxyContin®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Opryszczka	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Reakcje anafilaktyczne	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu do braku apetytu	Często
	Odwodnienie, zwiększenie apetytu	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju i osobowości (np. lęk, depresja, euforia), zmniejszona aktywność, niepokój, nadmierna aktywność psychoruchowa, pobudzenie, nerwowość, bezsenność, nieprawidłowe myślenie, splątanie	Często
	Zaburzenia percepcji (np. omamy, brak świadomości), spadek popędu płciowego	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Uspokojenie polekowe (senność aż do zaburzeń świadomości), zawroty głowy, ból głowy	Bardzo często
	Omdlenia, parestezje	Często
	Zaburzenia koncentracji, migrena, zaburzenia smaku, zwiększone napięcie mięśniowe, drżenia mięśniowe, niekontrolowane ruchy mięśni, niedoczulica, zaburzenia koordynacji	Niezbyt często
	Napady drgawkowe (zwłaszcza u osób z padaczką lub ze skłonnością do drgawek), niepamięć	Rzadko
	Zaburzenia mowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia w obrębie oka	Zaburzenia widzenia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia słuchu	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Tachykardia	Niezbyt często
	Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Często
	Rozszerzenie naczyń	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
	Zmiany głosu, kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, nudności, wymioty	Bardzo często
	Ból brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, czkawka, niestrawność	Często
	Owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	Niezbyt często
	Smoliste stolce, choroby zębów, krwawienia z dziąseł, dysfagia	Rzadko
	Niedrożność jelit	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Kolka żółciowa	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Bardzo często
	Reakcje skórna / wysypka	Często
	Suchość skóry	Rzadko
	Pokrzywka	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu, nagłe parcie na pęcherz	Często
Zaburzenia układu, rozrodczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często
	Zanik miesiączki	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Pocenie się, również z dreszczami, osłabienie	Często
	Uzależnienie fizyczne obejmujące objawy odstawienia, ból (np. ból w klatce piersiowej), złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, pragnienie	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Przypadkowe urazy	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego OxyContin®* [9]

5.2. Postępowanie przeciwzaparciowe

Pomimo ograniczonej skuteczności tradycyjnych środków przeczyszczających, we wszystkich aktualnych wytycznych uznanych towarzystw naukowych zaleca się ich stosowanie profilaktyczne wraz z rozpoczęciem leczenia opioidami. Nie ma istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy poszczególnymi preparatami. Mogą to być środki drażniące pochodzenia roślinnego (senes, aloes, rzewień, kruszyna, lukrecja). Skuteczne są również interwencje o działaniu kontaktowym: czopki glicerynowe i bisakodyl. Wśród środków osmotycznych warto wymienić glikol polietylenowy. W przypadku tworzenia się kamieni kałowych należy zastosować preparaty zmiękczające, jak dokuzan sodowy. Dobrze jest zmieniać leki lub stosować łącznie. Do leków niezalecanych obecnie ze względu na małą skuteczność lub silne działania niepożądane zalicza się sól gorzką (siarczan magnezu), pikosiarczan sodowy, olej rycynowy i parafinę płynną. Powszechnie stosowana laktuloza, będąca dwucukrem, pod wpływem bakterii w jelicie grubym rozkładana jest do fruktozy i galaktozy, podlegającej dalej fermentacji z wytworzeniem kwasu octowego i mlekowego oraz znacznej ilości gazów, co jest przyczyną kolki, wzdęcia brzucha i nasilenia dyskomfortu bez skutecznego wypróżnienia. Wlewka doodbytnicza oraz ręczne opróżnienie odbytnicy stanowią metody interwencyjne, stosowane w sytuacji nieskuteczności środków przeczyszczających [16].

W leczeniu przeciwzaparciowym stosowany jest również bromek metylnaltreksonu. Lek ten jest rekomendowany przez AOTMiT (choć na dzień 1 marca 2016 r nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce). Jest to czysty długodziałający antagonistą opioidowy praktycznie nieprzenikający przez barierę krew–mózg, dzięki czemu lek nie znosi ośrodkowego działania przeciwbólowego opioidów, a jedynie odwraca efekty obwodowe [16]. Bromek metylnaltreksonu został scharakteryzowany w poniższym podrozdziale, jako przykładowa terapia przeciwzaparciowa. Należy mieć jednak na względzie to, że chorzy mogą przyjmować wiele innych środków, także bez zaleceń lekarzy.

5.2.1. Bromek metylnaltreksonu

Produkt leczniczy Relister® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 2 lipca 2008 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma TMC Pharma Services Ltd. Relister® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 0,008 g / 0,4 ml i 0,12 g / 0,6 ml.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) bromek metylnatreksonu należy do grupy farmakoterapeutycznej: przewód pokarmowy i metabolizm; leki przeczyszczające; antagoniści obwodowych receptorów opioidowych; metylnatrekson; kod ATC: A 06 AH 01 [8].

5.2.1.1. Działanie leku

Bromek metylnatreksonu jest selektywnym antagonistą wiązania opioidowego receptora μ (μ). Badania in vitro wykazały, że bromek metylnatreksonu jest antagonistą opioidowego receptora μ (μ) (stała inhibicji $[K_i] = 28$ nM) z 8-krotnie mniejszym potencjałem dla opioidowego receptora kappa ($K_i = 230$ nM) i znacznie mniejszym powinowactwem do opioidowego receptora delta [8].

5.2.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Wskazaniem produktu Relistor® jest leczenie zaparć wywołanych opioidami u osób z zaawansowanymi chorobami otrzymujących leczenie paliatywne, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca [8].

5.2.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u osób dorosłych. Należy go podać dodatkowo w celu wywołania doraźnego wypróżnienia, gdy odpowiedź na zwykle stosowane środki przeczyszczające była niewystarczająca. Zalecana dawka bromku metylnatreksonu wynosi 8 mg (0,4 ml produktu Relistor®) (dla chorych ważących 38-61 kg) lub 12 mg (0,6 ml produktu Relistor®) (dla chorych ważących 62-114 kg). Standardowy schemat stosowania to jedna, pojedyncza dawka podawana co drugi dzień. Dawki można również podawać w dłuższych odstępach czasu, w zależności od potrzeby klinicznej. Chorzy mogą otrzymać dwie kolejne dawki w odstępie 24 godzin tylko wtedy, gdy nie było odpowiedzi (wypróżnienia) na dawkę otrzymaną poprzedniego dnia. Dawkowanie u chorych o masie ciała poza zakresem powinno wynosić 0,15 mg/kg. Objętość wstrzyknięcia dla tych chorych należy obliczyć w następujący sposób: Dawka (ml) = masa ciała chorego (kg) x 0,0075 [8].

5.2.1.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Relistor® [8].

Tabela 9.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych preparatu Relistor®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit*	Ból brzucha, nudności, biegunka, wzdęcie	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia w miejscu wstrzyknięcia (np. klucie, pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk), nadmierne pocenie się	Często

*u chorych w przyjmujących produkt leczniczy Relistor® zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego; częstość nieznana

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Relistor®* [8]

6. Metodyka przeglądu systematycznego

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa leku Targin® przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁰ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB).

Zwrócono się z prośbą do Zamawiającego o udostępnienie okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

¹⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 6.3.2 i 6.4.2.

6.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ból) oraz interwencji badanej (Targin®, oksykodon, nalokson). Nie zastosowano ograniczeń pod względem metodyki, komparatorów ani punktów końcowych co zwiększyło czułość strategii. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładek dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹¹). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy handlowej oraz substancji czynnych interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

¹¹ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 0. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.4.

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [34]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z silnym przewlekłym bólem nienowotworowym, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowanej doustnie;
- ⊗ **interwencja:** oksykodon w połączeniu z naloksonem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce zgodnej z ChPL leku Targin® (szczegóły dotyczące dawkowania znajdują się w rozdziale 4.3);
- ⊗ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci, ból ostry;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

¹² przeglądy spełniające kryteria Cook'a [12]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

6.3.3. Badania włączone

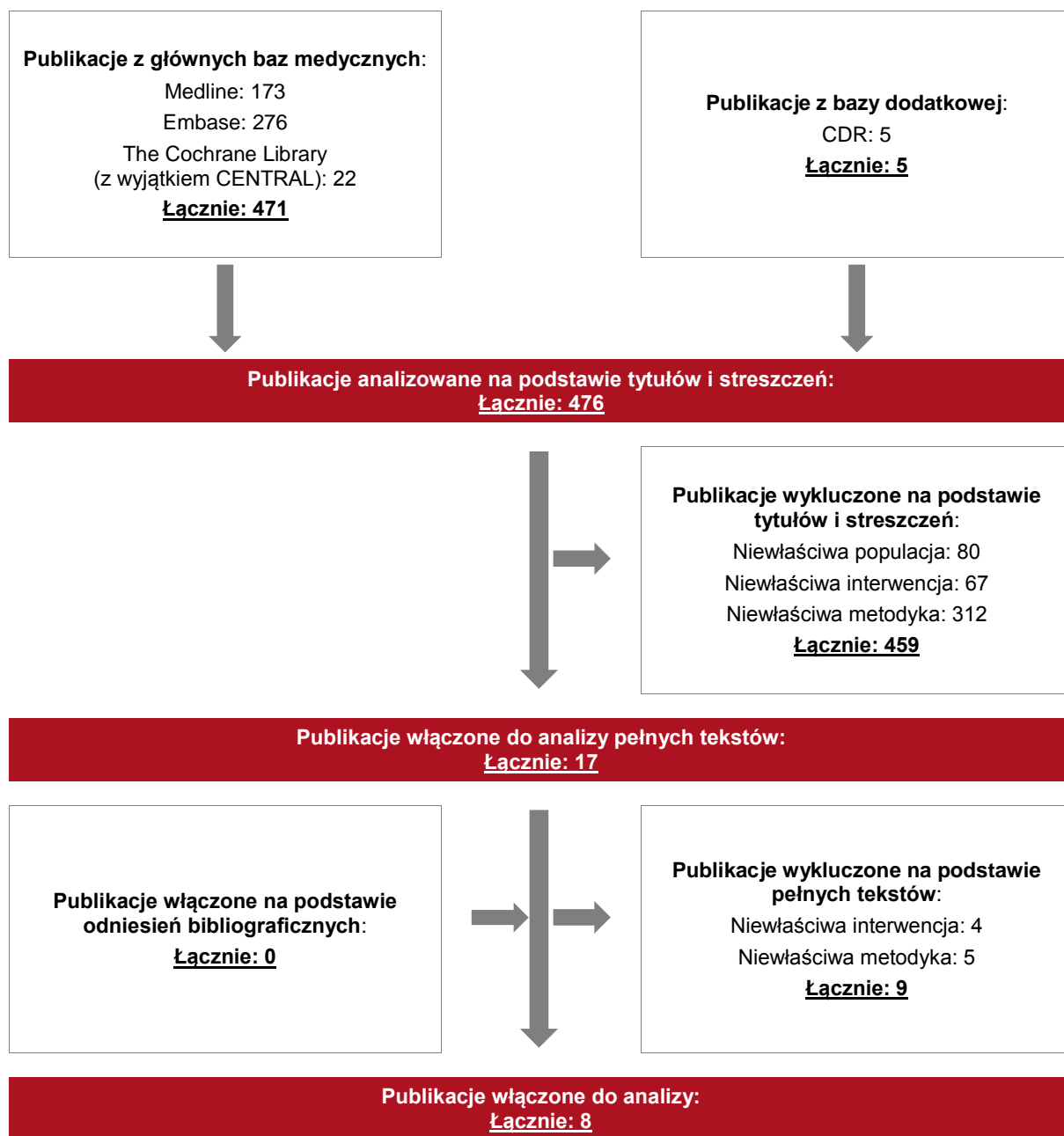
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 471 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 5 publikacji.

Do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych, spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2. – publikacje: *Fanelli 2015* [69], *Thakur 2015* [72], *Burness 2014* [65], *Coluzzi 2014* [67], *DePriest 2014* [68], *Leppert 2014* [71], *Ford 2013* [70] oraz *Clemens 2010* [66]. Charakterystyka odnalezionych przeglądów została przedstawiona w rozdziale 7.1, a ich pełna ocena krytyczna w rozdziale 13.5. Pomimo tego, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż bazy danych w najnowszym z przeglądów zostały zamknięte w kwietniu 2015 roku i w związku z tym uznano, iż prawdopodobne jest odnalezienie nowszych danych podczas szukania badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych oraz dodatkowej bazie informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.5.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

Zdecydowano o przeprowadzeniu II etapu przeglądu systematycznego ponieważ bazy danych w najnowszym z przeglądów zostały zamknięte w kwietniu 2015 roku, możliwe więc, że zostaną odnalezione nowsze dane podczas szukania badań pierwotnych

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I. Dokonano analizy tych samych abstraktów z baz Medline i Embase, natomiast w obrębie bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL, która jako jedyna obejmuje opracowania pierwotne. Zastosowano odrębne względem etapu I kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2.

Na stronach EMA, ADRReports, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy handlową oraz substancji czynnych interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, trwających oraz planowanych dla leku Targin® w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie kontrolowany tylko za pomocą opioidów o przedłużonym uwalnianiu stosowanych doustnie, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 0. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.4.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*)

– populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z silnym przewlekłym bólem nienowotworowym, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowanej doustnie;
- ⊕ **interwencja:** oksykodon w połączeniu z naloksonem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce zgodnej z ChPL leku Targin® (szczegóły w rozdziale 4.3);
- ⊕ **komparator:**
 - ⊕ oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wraz z postępowaniem przeciwaparciowym (badania eksperymentalne i obserwacyjne z grupą kontrolną);
 - ⊕ nie dotyczy w przypadku badań obserwacyjnych jednoramiennych oraz w przypadku, gdy możliwe jest przedstawienie pojedynczego ramienia (dotyczącego opiniowanego leku) z badania obserwacyjnego;
- ⊕ **punkty końcowe:** wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa terapii, m.in. jakość życia, ocena skuteczności analgetycznej, ocena skuteczności przeciwaparciowej, ogólna ocena skuteczności terapii oraz profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez niej¹³ (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa opiniowanego leku), publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci, ból ostry;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:**

¹³ z badań obserwacyjnych jednoramiennych lub 2-, lub wieloramiennych, z których możliwe jest przedstawienie danych tylko dla pojedynczego ramienia, włączano tylko te, w których uczestniczyło >300 chorych

- ⊗ inny niż wyżej wymieniony;
- ⊗ nie dotyczy w przypadku badań obserwacyjnych jednoramiennych oraz takich, z których możliwe jest przedstawienie pojedynczego ramienia (dotyczącego opiniowanego leku);
- ⊗ **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika, punkty dotyczące badania dawki itp.;
- ⊗ **metodyka:** badania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków tzw. *case-series*, badania eksperymentalne jednoramiennie (także w przypadku kontynuacji do badań eksperymentalnych z grupą kontrolną, w których interwencja kontrolna zamieniana była na badaną i wszyscy chorych przyjmowali jednakową terapię – badania takie traktowano jako eksperymentalne jednoramiennie), badania obserwacyjne jednoramiennie (lub 2- czy wieloramiennie, z których możliwe jest przedstawienie danych jedynie dla pojedynczego ramienia) z udziałem ≤300 chorych, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 506 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 86 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 262 publikacje;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 410 publikacji
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację.

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa leku Targin® (PSUR), który włączono do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji¹⁴.

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono badania przeprowadzone u chorych z bólem nienowotworowym, natomiast do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączano publikacje dotyczące zarówno chorych z bólem nowotworowym, jak i nienowotworowym, pomimo, iż wniosek refundacyjny dla ocenianej technologii medycznej będzie składany w bólu nienowotworowym. Uznano jednak, że ocena bezpieczeństwa leku w szerszej populacji umożliwi zebranie bardziej szczegółowych danych dotyczących leku.

Włączono następujące badania/publikacje:

Główna analiza

- ⊕ badania eksperymentalne: przedstawiono porównanie OKS+NAL(+PLC)±PPZ względem OKS(+PLC)±PPZ na podstawie następujących badań: *Löwenstein 2009* [75], *Meissner 2009*¹⁵ [76] (wraz z publikacją *Nadstawek 2008* [77]), *Simpson 2008* [82] i *Vondrackova 2008* [86]¹⁶;
- ⊕ badanie typu PROBE¹⁷: *Ueberall 2016* (publikacje: *Ueberall 2016*¹⁸, *Ueberall 2015a* [84] oraz *Ueberall 2015b* [83]);
- ⊕ badania obserwacyjne:
 - ⊙ porównujące OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ, badanie *Poelaert 2015* [78];

¹⁴ w wyniku uzupełnienia analizy zgodnie z uwagami zawartymi w Piśmie PLR.4600.779.2016.1.BR z dnia 23 maja 2016 r, liczba włączonych publikacji wynosi 17

¹⁵ celem badania była: ocena skuteczności analgetycznej OKS o przedłużonym uwalnianiu zastosowanego w połączeniu z NAL oraz ocena wpływu NAL na zaparcia poopioidowe oraz określenie optymalnego stosunku dawek OKS i NAL – chorzy stosowali więc różne dawki OKS (od 40 do 80 mg), a randomizacja polegała na przydzieleniu chorym różnych dawek NAL (10, 20, 40 mg) lub PLC. Na podstawie tego badania został ustalony właściwy stosunek dawek OKS i NAL, który zastosowano w produkcie leczniczym Targin®

¹⁶ w badaniu *Vondrackova 2008* OKS+NAL+PLC±PPZ został porównany względem OKS+PLC±PPZ oraz PLC; grupa przyjmująca PLC nie została uwzględniona w analizie z powodu nie spełnienia kryterium włączenia dotyczącego komparatora

¹⁷ ang. *prospective, randomized, open-label, blinded endpoint*

¹⁸ publikację *Ueberall 2016* włączono zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.779.2016.1.BR

- ⊗ oceniające OKS+NAL±PPZ, badania: *Hesselbarth 2014* [74]¹⁹, *Gatti 2013* [73], *Rychlik 2012* [78] (wraz z publikacją *Rychlik 2011* [80])²⁰ i *Schutter 2010* [81].

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

- ⊗ PSUR oceniający lek Targin® (otrzymane od Zamawiającego);
- ⊗ ADRReports dla OKS+NAL;
- ⊗ *ChPL Targin®* [7].

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLW MiPB nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

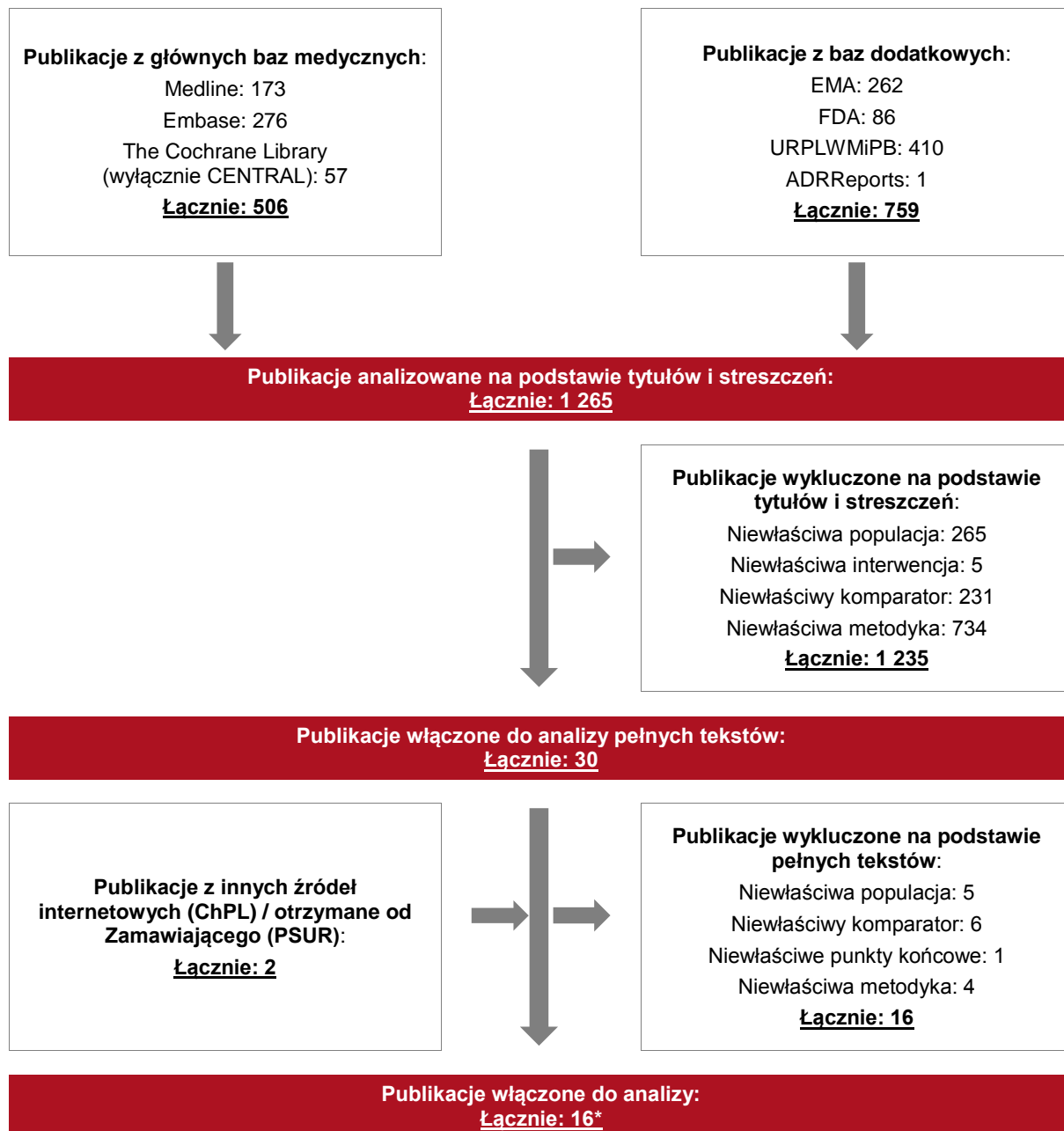
Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 8 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 7 zakończonych ale nieopublikowanych (w tym jedno przedwcześnie zakończone z powodu niewystarczającej liczby chorych) oraz 1 badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych. Sześć z odnalezionych badań jest eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaslepionych, pozostałe 2 badania są obserwacyjne. Odnalezione badania mogą po opublikowaniu uzupełnić niniejszą analizę. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku (Rozdział 13.1).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (**Rysunek 2**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.5.

¹⁹ w badaniu tym analizowano także skuteczność i bezpieczeństwo opioidów innych niż OKS±PPZ oraz OKS+NAL(wysokie dawki)±PPZ – kohorty te nie zostały uwzględnione w analizie, ponieważ nie spełniają kryterium komparatora

²⁰ jest to badanie kohortowe, z którego w analizie uwzględniono tylko dane dla kohorty przyjmującej OKS+NAL – druga kohorta nie spełniała kryterium komparatora

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



*w wyniku uzupełnienia analizy zgodnie z uwagami zawartymi w Piśmie PLR.4600.779.2016.1.BR z dnia 23 maja 2016 r, liczba włączonych publikacji wynosi 17

6.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono wg zaleceń Cook [12], wzór kwestionariusza znajduje się w załączniku (13.8, Tabela 134).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [26].

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [41], natomiast badania jednoramienne oceniono zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [33]. W załączniku 13.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 135, Tabela 136, Tabela 137).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [23], wzór skali znajduje się w tabeli w Tabela 138 w załączniku 13.8.

6.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem oraz oksykodonu wraz z postępowaniem przeciwwzparciowym porównano wykorzystując programy RevMan 5.2, Microsoft Excel 2010 oraz TechDig.

Spośród odnalezionych publikacji w badaniu *Meissner 2008* oraz w badaniu *Ueberall 2016* podano informację, iż celem było wykazanie nie gorszego działania analgetycznego oksykodonu w połączeniu z naloksonem w porównaniu z oksykodonem wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym. W badaniu *Simpson 2008* autorzy podają, iż celem badania jest wykazanie wyższości opiniowanego leku nad interwencją kontrolną. Natomiast w publikacjach badań *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008* w analizie statystycznej nie podano podejścia do testowanej hipotezy badawczej względem analizowanego komparatora. W przypadku pozostałych punktów końcowych przyjęto podejście, iż oksykodon w połączeniu z naloksonem jest terapią lepszą niż oksykodon wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym (*superiority*), a wyniki przedstawiono z 95% przedziałem ufności (z wyjątkiem badań *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008*,

w których, w analizie statystycznej nie podano podejścia do testowanej hipotezy badawczej względem analizowanego komparatora).

Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności, o ile autorzy badania nie przewidzieli innego podejścia odnośnie danego punktu końcowego, jak w przypadku oceny nasilenia bólu w skali PIS w badaniu *Meissner 2009*, gdzie dane analizowano z uwzględnieniem 90% przedziału ufności.

Autorzy badań *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*, *Löwenstein 2009* oraz *Simpson 2008* wykonali własne obliczenia różnic między badanymi grupami w odniesieniu do części punktów końcowych. Z uwagi na specyfikę zastosowanych analiz uznano za zasadne przedstawienie obliczeń autorów badań zamiast obliczeń własnych.

W badaniach *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008* obliczenia wykonano na podstawie analizy:

- ⊗ MMRM (ang. *mixed model repeated measures*) – analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym dla zmiennych zależnych (punktów końcowych), efektów stałych (1.stosowanej terapii oraz wizyt lub 2. interakcji leczenia wizyta po wizycie) oraz efektów losowych (pacjent i błąd);
- ⊗ LOCF (ang. *last observation carried forward*) w przypadku nie uzyskania danych o pacjencie na końcu badania, jako wynik końcowy przyjmowano ostatni dostępny wynik;

W badaniu *Poelaert 2015* autorzy publikacji wykonywali obliczenia z wykorzystaniem modelu liniowego z efektami mieszanymi (ang. *linear mixed effect models*).

W przypadku braku wyników przedstawionych przez autorów badań obliczenia wykonywano wg poniższych schematów.

W pierwszej kolejności analizowano dane dotyczące wartości początkowych (dla punktów końcowych, dla których było to zasadne, np. gdy nie podano zmiany dla danego parametru, a tylko dane początkowe i końcowe), w przypadku gdy autorzy badania podali, iż nie odnotowano różnic między grupami na początku badania lub gdy na podstawie obliczeń stwierdzano brak statystycznie istotnych różnic między grupami, podejmowano obliczenia na podstawie danych po zakończeniu leczenia. Obliczenia na podstawie wartości początkowych znajdują się w załączniku 13.1.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2. odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku danych ciągłych przedstawionych w badaniach jako mediana lub rozstęp ćwiartkowe, jeśli autorzy badania nie przedstawili różnicy między badanymi grupami, w analizie nie podejmowano obliczenia MD.

Dane przedstawiane były z zachowaniem następującego schematu: wartości procentowe przedstawiano do jednego miejsca po przecinku; średnie, MD, SD, CI, OR, RD i HR przedstawiano do dwóch miejsc po przecinku, z wyjątkiem sytuacji, w których wartości takie nie pozwalały na jednoznaczne określenie istotności statystycznej różnicy (np. MD, 95% CI: 0,00; 0,46), lub wynik wynosił -0,00, dane przedstawiano do trzeciego i kolejnego miejsca po przecinku.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zdarzenia niepożądanego) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz różnicę ryzyk (**RD**, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałami ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności.

Dla danych dychotomicznych zawsze przedstawiano parametr względny (OR) oraz bezwzględny (RD). Jedynie w przypadkach, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej obliczano tylko różnicę ryzyk. Z kolei parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH**

(ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0. W przypadku, kiedy wartość parametru RD była istotna statystycznie a jednocześnie wykazano brak różnic pomiędzy grupami dla parametru OR, wynik traktowano jako istotny statystycznie.

Do porównań parametrów ciągłych (np. ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku, gdy badanie zostało zaprojektowane tak, aby w danym punkcie końcowym różnica bądź jej brak między badanymi interwencjami zostały wykazane przy $p < 0,1$ do obliczeń wykorzystano 90% przedział ufności. Natomiast w przypadku, gdy w badaniach zostały przedstawione wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)²¹ w analizie również przedstawiono ten wskaźnik (HR nie był obliczany).

Przykładowe interpretacje parametrów opisano poniżej.

W badaniu *Löwenstein 2009* poprawa BFI > 12 punktów wystąpiła u większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Iloraz szans wyniósł 2,52 (95% CI: 1,53; 4,14), co oznacza, iż szansa na wystąpienie takiej poprawy w grupie badanej jest 2,52 razy większa niż w grupie kontrolnej. Różnica ta jest istotna statystycznie.

Parametr RD wyniósł 0,22 (95% CI: 0,11; 0,34) co oznacza, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest o 22% większe niż w grupie kontrolnej. Różnica jest również istotna statystycznie.

Po wykazaniu istotności statystycznej parametru RD obliczono parametr NNT, który wyniósł 5 (95% CI: 3; 10). Oznacza to, iż podanie 5 chorym oksykodonu w połączeniu z naloksonem

²¹ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie szansy wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich pacjentów).

zamiast oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym pozwoli na wystąpienie jednego dodatkowego przypadku poprawy BFI > 12 punktów po 4 tygodniach terapii.

Wskaźnik funkcjonowania jelit wśród chorych przyjmujących oksykodon w połączeniu z naloksonem w badaniu *Löwenstein 2009* po 4 tygodniach był niższy względem grupy kontrolnej. Różnica średnich (MD) wyniosła -14,9 (95% CI: -17,9; -11,9), co oznacza, iż wskaźnik BFI po 12 tygodniach wynosił średnio 14,9 punktów mniej w grupie badanej względem tego wyniku w grupie kontrolnej. Różnica jest statystycznie istotna na korzyść oksykodonu w połączeniu z naloksonem.

Z kolei w przypadku parametru HR np. dla czasu do wystąpienia bólu jego wartość wyniosła 1,06 (95% CI: 0,81; 1,39) i oznacza, że podanie chorym oksykodonu w połączeniu z naloksonem zwiększy ryzyko wystąpienia bólu o 6% w porównaniu z zastosowaniem oksykodonu ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym, jednak różnica nie jest statystycznie istotna.

Przykładowo, dla częstości występowania zawrotów głowy parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,17; 0,88). Oznacza to, że szansa na wystąpienie tego punktu w grupie badanej stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziału ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Natomiast w przypadku wystąpienia rwy kulszowej parametr OR wyniósł 7,92 (95% CI: 1,35; 46,37) co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 7,92 razy wyższa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziału ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wyniosła -0,03 (95% CI: -0,05; -0,004) w przypadku częstości występowania zawrotów głowy w czasie 12 tygodni i 0,04 (95% CI: 0,003; 0,07) w przypadku częstości występowania rwy kulszowej w czasie 12 tygodni. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy w tym czasie w grupie badanej było więc niższe o 3% niż w grupie kontrolnej, natomiast ryzyko wystąpienia rwy kulszowej grupie badanej było o 4% wyższe niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnice te są istotne statystycznie.

Wartość parametru NNT dla częstość występowania zawrotów głowy w czasie 12 tygodni wyniosła 34 (95% CI: 20; 250), co oznacza, że należy poddać 34 chorych terapii oksykodonem w połączeniu z naloksonem zamiast zastosować terapię oksykodonem wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku zawrotu

głowy w czasie 12 tygodni. Parametr NNH dla częstości występowania rwy kulszowej wyniósł 25 (95% CI: 14; 333) co oznacza, że poddanie 25 chorych terapii oksykodonem w połączeniu z naloksonem zamiast zastosować terapię oksykodonem wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku rwy kulszowej w czasie 12 tygodni.

Metaanalizy przeprowadzano w przypadku wspólnych punktów końcowych analizowanych w zbliżonym okresie obserwacji, w przypadku badań, co do których nie stwierdzono heterogeniczności w odniesieniu do populacji, interwencji oraz metodyki. W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych zakładając, iż rozbieżność jest przypadkowa. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.2. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

W przypadku wykazania heterogeniczność podczas metaanaliz wartości początkowych, nie podejmowano metaanalizy wartości końcowych, ponieważ ich wyniki mogły by być obciążone zbyt dużym błędem.

Dla wszystkich punktów końcowych uwzględniono najdłuższe okresy obserwacji, z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe było wykonanie metaanalizy danych w krótszym okresie obserwacji.

W badaniach eksperymentalnych w przypadku danych przedstawionych oddzielnie dla różnego dawkowania (badanie *Meissner 2009* oraz publikacja *Nadstawek 2008*) grupy badane przedstawiono łącznie. Dane ciągłe uśredniano: ze średniej obliczano średnią ważoną, natomiast SD uśredniano wg poniższego wzoru:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k ((s_i^2 + (m_i - m)^2) n_i)}{\sum_{i=1}^k n_i}}$$

k – liczba grup

n_i – liczebność i -tej grupy

m_i – średnia i -tej grupy

s_i – odchylenie standardowe i -tej grupy

m – średnia ważona obserwacji w całej próbie.

Dane dychotomiczne zsumowano.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 10.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

7. Badania włączone do przeglądu

7.1. Charakterystyka badań wtórnych

Odnaleziono 8 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Fanelli 2015*, *Thakur 2015*, *Burness 2014*, *Coluzzi 2014*, *DePriest 2014*, *Leppert 2014*, *Ford 2013* oraz *Clemens 2010*.

Większość z odnalezionych przeglądów spełnia 4 spośród 5 kryteriów systematyczności Cook, jedynie przegląd *Thakur 2015* spełnia wszystkie 5 kryteriów.

Celem wyżej wymienionych przeglądów była m.in. ocena stosowania oksykodonu skojarzonego z naloksonem w leczeniu chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym, u których występują zaparcia spowodowane przyjmowaniem opioidów.

Wyniki dowodzą, że nalokson nie osłabia działania analgetyków opioidowych u większości chorych, co więcej jak podano w przeglądzie *Burness 2014*, w sposób istotny statystycznie i klinicznie wpływa na poprawę czynności jelit wśród chorych z bólem nienowotworowym. Ponadto, w przeglądzie *DePriest 2014* wnioskuje się, że stosowanie oksykodonu skojarzonego z naloksonem w profilaktyce zaparcí u chorych z grupy wysokiego ryzyka wydaje się być rozsądne, zważywszy na uciążliwość objawów oraz koszty związane z ich leczeniem. Z kolei w przeglądzie *Thakur 2015* podkreśla się wartość oksykodonu skojarzonego z naloksonem jako kluczowej opcji leczenia, która może wpłynąć na poprawę funkcjonowania i jakości życia chorych z bólem przewlekłym.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.6).

7.2. Charakterystyka badań pierwotnych

7.2.1. Badania eksperymentalne

Do analizy włączono 5 badań. Cztery z nich były randomizowane i podwójnie zaślepienie: *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* wraz z publikacją *Nadstawek 2008*, badanie *Simpson 2008*

i *Vondrackova 2008*. Ponadto włączono badanie typu PROBE, czyli badanie prospektywne, z randomizacją, otwarte, z zaślepieniem oceny punktów końcowych – badanie *Ueberall 2016* (publikacje *Ueberall 2016*, *Ueberall 2015a* i *Ueberall 2015b*). W badaniu tym oceniano zarówno grupy zrandomizowane, jak i kohortę chorych, którą oceniano w sposób obserwacyjny.

W badaniach *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* wraz z publikacją *Nadstawek 2008*, *Simpson 2008* oraz *Vondrackova 2008*²² porównywano skuteczność leczenia oksykodonom (OKS) z naloksonem (NAL) względem terapii opartej na oksykodonie wraz z postępowaniem przeciwwzparciowym (PPZ). Natomiast w badaniu *Ueberall 2016* oprócz grup OKS+NAL i OKS istniała jeszcze trzecia grupa, w której leczenie było prowadzone z wykorzystaniem morfiny (wraz z PPZ). Ponieważ morfina nie stanowi komparatora w niniejszej analizie, dane dla tej grupy nie zostały w niej uwzględnione.

Warto zaznaczyć, że celem badania *Meissner 2009* była: ocena skuteczności analgetycznej OKS o przedłużonym uwalnianiu zastosowanego w połączeniu z NAL i ocena wpływu NAL na zaparcia popioidowe oraz określenie optymalnego stosunku dawek OKS i NAL – chorzy stosowali więc różne dawki OKS (od 40 do 80 mg), a randomizacja polegała na przydzieleniu chorym różnych dawek NAL (10, 20, 40 mg) lub PLC. Na podstawie tego badania został ustalony właściwy stosunek dawek OKS i NAL, który zastosowano w produkcie leczniczym Targin®. Wszystkie następne badania zostały przeprowadzone z ustalonym stosunkiem dawek opiniowanego leku.

W grupach badanych (OKS+NAL) jak i kontrolnych (OKS) zastosowano ten sam analgetyk, można więc przypuszczać, że podejście do testowanej hipotezy badawczej w przypadku punktów końcowych dotyczących skuteczności analgetycznej miało na celu wykazanie, że interwencja badana jest nie gorsza (*non-inferiority*) lub równoważna (*equivalence*) względem interwencji kontrolnej. Spośród odnalezionych publikacji jedynie w badaniach *Ueberall 2016* oraz *Meissner 2008* podano informację, iż celem było wykazanie nie gorszego działania analgetycznego oksykodonu w połączeniu z naloksonem w porównaniu z oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym. W badaniu *Simpson 2008* autorzy podają, iż celem badania jest wykazanie wyższości opiniowanego leku nad interwencją kontrolną. Natomiast w publikacjach badań *Löwenstein 2009*

²² W przypadku porównania OKS+NAL vs PLC (placebo), które nie zostało uwzględnione w analizie z powodu niespełnienia kryterium komparatora, podejście do testowanej hipotezy było *superiority* niezależnie od punktów końcowych

i *Vondrackova 2008* w analizie statystycznej nie podano podejścia do testowanej hipotezy badawczej względem analizowanego komparatora.

Natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych, zarówno w skuteczności, jak i bezpieczeństwie podejście do testowanej hipotezy miało wykazać wyższość oksykodonu z naloksonem nad oksykodonom wraz z postępowaniem przeciwwzaparciowym (z wyjątkiem badań *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008*, w których, w analizie statystycznej nie podano podejścia do testowanej hipotezy badawczej względem analizowanego komparatora).

W grupach badanych chorzy przyjmujący nalokson mieli zapewnioną profilaktykę przeciwwzaparciową, więc mimo iż w obydwu grupach możliwe było przyjmowanie środków przeczyszczających, chorzy zakwalifikowani do grupy oksykodonu w połączeniu z naloksonem przyjmowali znacznie mniej środków przeczyszczających. Można więc przyjąć, iż porównanie dotyczy oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzaparciowym.

Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W przypadku badania *Ueberall 2016* taka klasyfikacja dotyczyła tylko kohorty poddanej randomizacji²³.

W badaniach *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* autorzy nie przedstawili opisu metody randomizacji, natomiast w badaniu *Meissner 2009* oraz w publikacji *Nadstawek 2008* autorzy nie przedstawili opisu zaślepienia. Utrata chorych w żadnym z badań nie była znaczna. Jakość wszystkich badań oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. W badaniu *Ueberall 2016* przedstawiono opis randomizacji, a zaślepienie dotyczyło jedynie punktów końcowych. W przypadku badań typu PROBE ocena w skali Jadad jest właściwa tylko dla kohorty poddanej randomizacji i wynosi ona 3 punkty²⁴.

Okres obserwacji dla fazy podwójnie zaślepionej w niemal wszystkich badaniach wyniósł 12 tygodni, jedynie w badaniu *Meissner 2009* był on równy 4 tygodnie.

W większości badań wzięli udział chorzy z umiarkowanym lub silnym bólem o etiologii nienowotworowej, jedynie w badaniu *Meissner 2008* uczestniczyli chorzy z bólem silnym, który w 2,5% przypadków związany był z procesem nowotworowym, u pozostałych chorych w tym

²³ Dla kohorty nierandomizowanej, analizowanej w sposób obserwacyjny, przyznano klasyfikację IIIB.

²⁴ Dla kohorty nierandomizowanej właściwa jest ocena w skali NOS i wynosi ona 9 na 9 możliwych punktów (gwiazdek)

badaniu ból miał etiologię inną niż nowotworowa. Do badań włączani byli chorzy wymagający nieustannej terapii opioidowej.

Liczebność populacji była najwyższa w badaniu *Simpson 2008* i wynosiła 322 chorych: 162 w grupie badanej i 160 w grupie kontrolnej. Najmniej liczne było badanie *Meissner 2009*, w który udział wzięło łącznie 202 chorych. W pozostałych badaniach udział wzięło ok. 300 chorych w obydwu grupach łącznie. W badaniu *Ueberall 2016* grupy zrandomizowane liczyły ok. 150 chorych, natomiast grupy niezrandomizowane ok. 300 chorych.

We wszystkich badaniach w grupie badanej stosowano schemat terapii składający się z oksykodonu, naloksonu i placebo, natomiast w grupie kontrolnej chorzy leczeni byli oksykodonom i placebo. W obu grupach chorzy mogli stosować postępowanie przeciwwzaparciowe. Dawki badanych leków były dostosowywane do indywidualnych potrzeb każdego chorego. W badaniu *Ueberall 2016* nie podawano placebo, gdyż było to badanie otwarte.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (Rozdziały 13.7.1 i 13.7.2).

Tabela 11.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Komparator
<i>PROBE</i> (<i>Ueberall</i> 2016)	Badanie typu <i>PROBE</i> <i>Non-inferiority/ Superiority</i>	Jadad: 3/5 NOS: 9*/9*	12 tygodni	Chorzy z umiarkowanym lub silnym bólem lędźwiowego odcinka kręgosłupa, wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej	RND: Grupa badana: N=144 Grupa kontrolna: N=151 RND+nRND Grupa badana: N=301 Grupa kontrolna: N=300	RND: OKS (w dawce średnio 124,1 mg MEQ (ang. <i>morphine equivalent</i> – ekwiwalent morfiny) (SD=25,3)) RND+nRND: OKS (w dawce średnio 112,9 mg MEQ (SD=34,2))	RND: OKS (w dawce średnio 120,0 mg MEQ (SD=29,7)) RND+nRND: OKS (w dawce średnio 106,6 mg MEQ (SD=37,4))
<i>Löwenstein</i> 2009	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>b/d</i>	Jadad: 4/5	12 tygodni (faza podwójnie zaślepienia)	Chorzy z umiarkowanym lub silnym bólem nienowotworowym wymagającym nieustannej terapii opioidowej	Grupa badana: N= 130 Grupa kontrolna: N=135	OKS (w dawce średnio 74,4 mg (SD 13,57), maksymalnie 120 mg/dobę) + NAL (2:1) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu <u>Wszyscy chorzy mogli przyjmować:</u> Doraźnie analgetyk: oksykodon IR (ang. <i>immediate release</i> , o natychmiastowym uwalnianiu), co 4 godziny w razie potrzeby; chorzy, którzy stale przyjmowali więcej niż 2 dawki OKS IR na dobę mieli zwiększoną dawkę OKS PR (ang. <i>prolonged release</i> , postać o przedłużonym uwalnianiu) (maksymalnie do 120 mg/dobę)	OKS (w dawce średnio 71,9 mg (SD 14,81), maksymalnie 120 mg) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Komparator
						Doraźnie postępowanie przeciwzaparciowe: bisakodyl p.o. ²⁵ , w dawce 10 mg/dobę, maksymalnie 5 razy w ciągu tygodnia; w przypadku braku ruchu jelit w ciągu 24 godzin dozwolone było zastosowanie bisakodylu ponownie; w przypadku braku efektu terapeutycznego w ciągu kolejnych 24 godzin dozwolone było zastosowanie lewatywy	
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)</i>	RCT, niezaślepienie; IIA; <i>Non-inferiority/ Superiority</i>	Jadad: 4/5	4 tygodnie (faza podwójnie zaślepienia)	Dorośli chorzy z silnym, przewlekłym bólem nowotworowym lub nienowotworowym wymagający terapii opioidowej i/lub niewystarczająco kontrolowany	Grupa badana NAL10: N= 51 Grupa badana NAL20: N= 51 Grupa badana NAL40: N= 50 Grupa kontrolna: N=50	<p>Interwencja badana 1: OKS+NAL10+PLC±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+NAL (w dawce 10 mg/dobę) podawany co 12 godzin</p> <p>Interwencja badana 2: OKS+NAL20+PLC±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+NAL (w dawce 20 mg/dobę) podawany co 12 godzin</p> <p>Interwencja badana 3: OKS+NAL40+PLC±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+NAL (w dawce 40 mg/dobę) podawany co 12 godzin</p>	OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+PLC podawany co 12 godzin
<p><u>Wszyscy chorzy mogli przyjmować:</u> Doraźnie analgetyk: OKS PR 10 mg; maksymalnie 5 dawek tygodniowo Doraźnie postępowanie przeciwzaparciowe: WHO ATC kod A06A, leki przeczyszczające (zmiękczające leki przeczyszczające), kontaktowe leki przeczyszczające, leki przeczyszczające zwiększające objętość mas kałowych,</p>							

²⁵ łac. *per os* – podanie doustne

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Komparator
						osmotyczne leki przeczyszczające, wlewki doodbytnicze, antagoniści obwodowych receptorów opioidowych, inne)	
<i>Simpson 2008</i>	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 4/5	12 tygodni (faza zaślepienia)	Dorośli chorzy z umiarkowanym lub silnym bólem nienowotworowym w historii; wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej	Grupa badana: N= 162 Grupa kontrolna: N=160	OKS+NAL (2:1) podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu średnia dzienna dawka oksykodonu wyniosła 32,2 mg; lek podawany była razem z naloksonem	OKS podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu średnia dzienna dawka oksykodonu wyniosła 33,0 mg
						<u>Wszyscy chorzy mogli przyjmować:</u> Doraźnie analgetyk: niesprecyzowany analgetyk Doraźnie postępowanie przeciwzaparciowe: bisakodyl p.o.	
<i>Vondrackova 2008</i>	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>b/d*</i>	Jadad: 4/5	12 tygodni (faza podwójnie zaślepienia)	Dorośli chorzy z umiarkowanym lub silnym bólem przewlekłym nienowotworowym okolicy lędźwiowo – krzyżowej (np.: choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, deformujące zmiany zwyrodnieniowe krążków międzykręgowych, kręgozmyk, dyskopatia, zwężenie kanału kręgowego), kontrolowanym	Grupa badana: N= 154 Grupa kontrolna: N=150	OKS (w dawce 20-40 mg/dobę) + NAL (w dawce 10-20 mg/dobę) (2:1) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu	*OKS (w dawce 20-40 mg/dobę) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu
						Doraźnie analgetyk: oksykodon IR, co 4-6 godzin w razie potrzeby, w dawce wynoszącej ¼ dobowej dawki oksykodonu PR, dozwolone u wszystkich chorych biorących udział w badaniu Doraźnie postępowanie przeciwzaparciowe: nie sprecyzowano, dozwolone u wszystkich chorych przyjmujących opioidy	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Komparator
				jedynie za pomocą terapii opioidowej			

*w badaniu *Vondrackova 2008* analizowano również dodatkową grupę kontrolną – PLC względem której przyjęto podejście *superiority*, jednak nie została ona uwzględniona w analizie z powodu nie spełnienia kryterium komparatora

7.2.1.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu podtrzymującym bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej oraz takie, które mają znaczenie w ocenie zaparcí wywołanych terapią opioidową.

W przypadku punktów końcowych, na podstawie których nie jest możliwe wnioskowanie o skuteczności/bezpieczeństwie analizowanej interwencji z powodu ograniczonych danych oraz gdy autorzy badania w takiej sytuacji nie wskazali istotności statystycznej (lub p-wartości) danych nie uwzględniano w analizie.

W przypadku badań *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008* nie uwzględniono odpowiednio liczby CSBMs (ang. *Complete Spontaneous Bowel Movements* – spontaniczne pełne ruchy jelita) tygodniowo oraz częstości doraźnego postępowania przeciwzaparciowego²⁶, pozostałe punkty spełniające kryterium włączenia do analizy uwzględniono.

Analizie poddano punkty końcowe oceniające:

- ⊕ skuteczność analgetyczną:
 - ⊗ w badaniu *Simpson 2008* w czasie 4 tygodni;
 - ⊗ w badaniach *Ueberall 2016*, *Meissner 2009*, *Löwenstein 2009* oraz *Vondrackova 2008* w czasie 12 tygodni;
- ⊕ skuteczność przeciwzaparciową:
 - ⊗ w badaniach *Meissner 2008*, *Löwenstein 2009* oraz *Simpson 2008* w czasie 4 tygodni;
 - ⊗ w badaniach *Ueberall 2016*, *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* w czasie 12 tygodni;
- ⊕ ocenę ogólnej skuteczności leczenia:
 - ⊗ w badaniu *Ueberall 2016* w czasie 12 tygodni;

²⁶ Z badania *Löwenstein 2009* w analizie nie uwzględniono liczby CSBMs tygodniowo ponieważ na podstawie dostępnych danych nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami; w badaniu podano mediany i rozstępy ćwiartkowe: grupa badana – 3 (1-5), grupa kontrolna – 1 (0-2). Z badania *Vondrackova 2008* w analizie nie uwzględniono częstości doraźnego postępowania przeciwzaparciowego ponieważ na podstawie dostępnych danych nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami; w badaniu podano dla podgrupy odsetki dni, w których chorzy stosowali postępowanie przeciwzaparciowe na początku oraz po 12 tygodniach trwania terapii: grupa badana 18,4 – 15,6%, grupa kontrolna 13,7 – 24,3%; dla populacji ogólnej podano tylko odsetki po 12 tygodniach terapii: grupa badana 7,85%, grupa kontrolna 10,36%.

- ⊗ w badaniu *Meissner 2008* (publikacja *Nadstawek 2009*) w czasie 4 tygodni;
- ⊗ profil bezpieczeństwa:
 - ⊗ w badaniu *Meissner 2008* w czasie 4 tygodni;
 - ⊗ w badaniach *Ueberall 2016*, *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* w czasie 12 tygodni.

Według Cochrane Handbook [25] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy (Tabela 12) oraz ich definicje (Tabela 13).

Tabela 12.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach *Ueberall 2016, Meissner 2009, Löwenstein 2009, Simpson 2008* i *Vondrackova 2008*

Punkt końcowy	<i>Ueberall 2016</i>	<i>Badanie Meissner 2009</i> (publikacja <i>Nadstawek 2008</i>)	<i>Badanie Löwenstein 2009</i>	<i>Badanie Simpson 2008</i>	<i>Badanie Vondrackova 2008</i>
Jakość życia					
Jakość życia (kwestionariusz EQ5D, SF-12 i wskaźnik QLIP)	Oceniano w czasie 12 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Skuteczność analgetyczna					
Stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI	Oceniano w czasie 12 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Nasilenie bólu w skali LBPIX	Oceniano w czasie 12 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Nasilenie bólu w skali PIS	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tygodni za pomocą skali NAS (ang. <i>numeric analogue scale</i> – numeryczna skala analogowa)	Oceniano w czasie 1, 2, 4, 8 i 12 tygodni [#] za pomocą skali NRS	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tygodni, jako czas do wystąpienia zdarzenia
Nasilenie bólu w skali BPI-SF	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4 tygodni	Nie oceniano
Nasilenie bólu w skali VAS	Oceniano w czasie 12 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	Ueberall 2016	Badanie Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008)	Badanie Löwenstein 2009	Badanie Simpson 2008	Badanie Vondrackova 2008
Doraźne stosowanie analgetyku	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4 tygodni (dane z okresu od 1. do 28. dnia) i 12 tygodni (dane z okresu od 57. do 84. dnia) [#] jako liczba dawek na dobę	Oceniano w czasie 4 tygodni	Nie oceniano
Skuteczność przeciwwzparciowa					
Indeks funkcjonowania jelit (BFI)	Oceniano w czasie 12 tygodni	Oceniano w czasie 4 tygodni	Oceniano w czasie 1, 2, 4, 8 i 12 tygodni ^{****#} , a także jako istotna zmiana wskaźnika BFI >12 lub >40 w czasie 4 tygodni	Oceniano w czasie 1, 4 i 12 ^{****#} tygodni	Oceniano w czasie 12 tygodni w podgrupie chorych z wynikiem początkowym BFI ≥ 50
Ocena objawów zaparc przez chorego (PAC-SYM)	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 1 i 4 tygodni [#] (ogółem oraz częstość objawów)	Nie oceniano	Nie oceniano
Zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4 tygodni	Nie oceniano
Spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs)	Oceniano w czasie 12 tygodni (liczba chorych, u których wynik poprawił się oraz liczba ruchów tygodniowo)	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4 tygodni (liczba chorych, u których wynik poprawił się oraz liczba ruchów tygodniowo*)	Oceniano w czasie 4 tygodni (liczba chorych, u których wynik poprawił się oraz liczba ruchów tygodniowo)	Oceniano w podgrupie chorych z wynikiem początkowym BFI ≥50 w czasie 12 tygodni (liczba chorych, u których wynik poprawił się oraz liczba ruchów tygodniowo)

Punkt końcowy	Ueberall 2016	Badanie Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008)	Badanie Löwenstein 2009	Badanie Simpson 2008	Badanie Vondrackova 2008
Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe	Oceniano w czasie 12 tygodni (liczba chorych)	Oceniano w czasie 4 tygodni (liczba chorych oraz średnia liczba dni)	Oceniano w czasie 4 tygodni (liczba chorych)	Oceniano w czasie 4 tygodni (liczba chorych)	Oceniano w czasie 12 tygodni w populacji ogólnej oraz w podgrupie chorych z wynikiem początkowym BFI $\geq 50^{**}$
Częstość wypróżniania	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ocena ogólnej skuteczności leczenia					
Skuteczność leczenia w ocenie lekarza i chorego	Nie oceniano	Oceniano przez lekarza i chorego w czasie 4 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy)	Oceniano w czasie 12 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Odpowiedź na leczenie (drugorzędowy punkt końcowy)	Oceniano w czasie 12 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zadowolenie lekarza z leczenia	Oceniano w czasie 12 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Stan zdrowia chorych	Oceniano w czasie 12 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Profil bezpieczeństwa					
Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4 tygodni	Oceniano w czasie 12 tygodni	Oceniano w czasie 12 tygodni	Oceniano w czasie 12 tygodni
Tolerancja leczenia w ocenie lekarza i chorego	Nie oceniano	Oceniano przez lekarza i chorego w czasie 4 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

*z badania *Löwenstein 2009* w analizie nie uwzględniono liczby CSBMs tygodniowo ponieważ na podstawie dostępnych danych nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami; w badaniu podano mediany i rozstępy ćwiartkowe: grupa badana – 3 (1-5), grupa kontrolna – 1 (0-2)

**z badania *Vondrackova 2008* w analizie nie uwzględniono częstości doraźnego postępowania przeciwaparciowego ponieważ na podstawie dostępnych danych nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami; w badaniu podano dla podgrupy odsetki dni w których chorzy stosowali postępowanie przeciwaparciowe na początku oraz po 12 tygodniach trwania terapii: grupa badana 18,4 – 15,6%, grupa kontrolna 13,7 – 24,3%; dla populacji ogólnej podano tylko odsetki po 12 tygodniach terapii: grupa badana 7,85%, grupa kontrolna 10,36%

***w analizie uwzględniono najdłuższy okres obserwacji oraz dane po 4 tygodniach, które umożliwiły metaanalizę z danymi z innego badania

#w analizie uwzględniono najdłuższy okres obserwacji

##pomimo wspólnego okresu obserwacji wynoszącego 1 tydzień uznano za niezasadne przeprowadzenie metaanalizy dla tego punktu końcowego w tak krótkim okresie obserwacji, przeprowadzono metaanalizy dla 12 i 4 tygodni

Tabela 13.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej oksykodonu i naloksonu względem oksykodonu podawanego wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym

Punkt końcowy		Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia	Wskaźnik QLIP (ang. <i>quality-of-life impairment by pain</i>)	<p>Obniżenie jakości życia związane z bólem było mierzone za pomocą wskaźnika QLIP. Na jego wynik składają się odpowiedzi na 7 pytań, dotyczących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • samopoczucia; • długości snu; • okresowego wzoru bólu; • aktywności; • nastroju; • możliwości uśmierzenia bólu; • obecności bólu i/lub zdarzeń niepożądanych. <p>Na każde z pytań można odpowiedzieć w skali 0-40 punktów, gdzie 0- największe możliwe upośledzenie, 40- brak upośledzenia.</p> <p>Oceniano odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa (obniżenie) wyniku o co najmniej 30%, 50% lub 70% w stosunku do wartości początkowych, odsetek chorych z wynikiem ≤ 20, a także odsetek chorych z poprawą wskaźnika do wartości założonych lub większą.</p> <p>Oceniano również klinicznie istotne pogorszenie wyniku oraz zmianę bezwzględną wskaźnika względem początku badania.</p> <p>Ocenie poddano także typowe zdarzenia związane z bólem.</p>	<p>Im wyższy wynik tym wyższa jakość życia.</p> <p>Im wyższy odsetek chorych z obniżeniem wyniku o co najmniej 50% lub z wynikiem nie większym niż 20, bądź też z osiągniętym założonym wynikiem, tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Autorzy badania <i>Ueberall 2016</i> [84] jako istotną klinicznie zmianę określali podwyższenie wyniku o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowych.</p>

Punkt końcowy		Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	EQ5D	<p>Jakość życia oceniano także za pomocą 3 poziomowego kwestionariusza EQ5D (ang. <i>EuroQoL-5 Dimensions-3 Levels</i>).</p> <p>Kwestionariusz składa się z 5 domen: sprawność fizyczna, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja.</p> <p>W każdej z domen chory wybiera ocenę spośród następujących: brak problemów, niewielkie problemy, znaczne problemy. Odpowiedzi są następnie przeliczane na punktację (0 – najgorszy możliwy stan zdrowia, 1 – najlepszy możliwy stan zdrowia).</p> <p>Do oceny jakości życia wykorzystano także skalę EQ5D VAS, której wynik mieści się w zakresie 0-100. Gdzie 0 oznacza najgorszy do wyobrażenia stan zdrowia a 100 oznacza najlepszy do wyobrażenia stan zdrowia.</p>	Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.	<p>W publikacji nie podano jaką zmianę należy przyjąć za istotną klinicznie.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica w bólu nowotworowym wynosi 0,074 [40] oraz 2 punkty [29], najprawdopodobniej dane te mogą być także pomocne przy określeniu klinicznie istotnej różnicy w bólu nienowotworowym.</p>
	SF-12	<p>Kwestionariusz SF-12 (ang. <i>12-item short form</i>) jest krótszą wersją kwestionariusza SF-36, za pomocą którego oceniana jest jakość życia chorych w 8 domenach dotyczących zdrowia fizycznego i psychicznego.</p>	Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.	<p>Średni wynik dla zdrowej populacji niemieckiej wynosi 49,6 w części dotyczącej zdrowia fizycznego, oraz 52,3 w części dotyczącej zdrowia psychicznego.</p> <p>W publikacji nie podano jednak jaka zmiana może być uważana za istotną klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI (ang. <i>modified pain disability index</i>)</p>	<p>Za pomocą wskaźnika mPDI ocenia się stopień niepełnosprawności związanej z bólem. Stosuje się tu 10 punktową numeryczną skalę NRS (0- brak ograniczeń w codziennym życiu, 10- największe możliwe ograniczenia) i ocenę prowadzi się w stosunku do 7 aspektów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dom i rodzina; • rekreacja; • aktywność społeczna; • praca zawodowa; • dbanie o siebie; • sen; • ogólna jakość życia. <p>Oceniano odsetek chorych, u których wystąpiło obniżenie wyniku o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowych, zmianę bezwzględną i zmianę procentową wartości wskaźnika względem początku badania.</p>	<p>Im wyższy wynik tym większy stopień niepełnosprawności.</p> <p>Im wyższy odsetek chorych z obniżeniem wyniku o co najmniej 50% tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Autorzy badania <i>Ueberall 2016</i> [84] jako istotną klinicznie zmianę określali obniżenie wyniku o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowych.</p>
<p>Nasilenie bólu w skali LBPIX (ang. <i>Low Back Pain Intensity Index</i>)</p>	<p>Skala oceny nasilenia bólu LBPIX (ang. <i>Low Back Pain Intensity Index</i>) służy do oceny bólu lędźwiowego odcinka kręgosłupa. Wynik kalkuluje się jako średnia arytmetyczna najłżejszego, średniego i najcięższego nasileniu bólu w ciągu 24 godzin. Pomiaru dokonuje się na 100 mm wizualnej skali analogowej (ang. <i>VAS – visual analogue scale</i>), gdzie 0- brak bólu, 10- najgorszy możliwy ból.</p> <p>Oceniano odsetek chorych, u których wystąpiło obniżenie wyniku o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowych, odsetek chorych z poprawą wskaźnika do wartości założonych lub większą, a także wartości końcowe, zmianę i zmianę procentową wartości wskaźnika,</p>	<p>Im wyższy wynik LBPIX tym cięższe nasilenie bólu.</p> <p>Im wyższy odsetek chorych z obniżeniem wyniku o co najmniej 50% lub z osiągniętym założonym wynikiem tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Autorzy badania <i>Ueberall 2016</i> [84] jako istotną klinicznie zmianę określali obniżenie wyniku o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowych.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Nasilenie bólu w skali PIS (ang. <i>Pain Intensity Scale</i>)</p>	<p>Skala intensywności nasilenia bólu PIS (ang. <i>Pain Intensity Scale</i>) służy do oceny bólu u chorych za pomocą 11 punktowej skali oceny średniego nasilenia bólu w ciągu ostatnich 24 godzin. Stosuje się tu 10 punktową numeryczną skalę NRS (0- brak bólu, 10- najgorszy możliwy ból) i ocenia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni ból w ciągu ostatnich 24 godzin – chorzy każdego wieczoru oceniają retrospektywnie średni ból, jakiego doświadczyli w przeciągu ostatniej doby; • aktualny ból – chorzy oceniali poziom swojego bólu tuż przed zażyciem doraźnego środka przeciwbólowego. <p>Skalę tą stosuje się m.in. w questionariuszu (BPI-SF) [28].</p> <p>Natomiast skala NAS jest numeryczną skalą analogową, za pomocą której określa się stopień nasilenia bólu (0-brak bólu, 100 – najgorszy ból)</p> <p>Czas do wystąpienia zdarzenia (ból) oceniany, jako czas od momentu podania dawki nasycającej badanego leku do chwili ponownego pojawienia się bólu podczas fazy podwójnie zaślepionej. Dzień niewystarczającej kontroli bólu został określony na podstawie skali PIS, gdzie wynik PIS ≥ 5 dla średniego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, lub wynik PIS ≥ 5 w połączeniu z minimum 2-krotnym zażyciem doraźnego środka przeciwbólowego w ciągu doby. Ból został tu zdefiniowany, jako niedostateczna kontrola bólu przez 2 kolejne dni.</p>	<p>Wynik tej skali umożliwia tylko ocenę skuteczności analgetycznej analizowanej interwencji.</p> <p>Im mniejsze jest wynik skali PIS tym mniejsze jest nasilenie bólu, co wiąże się z lepszą skutecznością analgetyczną.</p> <p>Im dłuższy jest czas od momentu przyjęcia dawki do pojawienia się bólu tym skuteczniejsze działanie przeciwbólowe ma podawana interwencja.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena skuteczności analgetycznej opiniowanego leku jest kluczowa i umożliwia ocenę ewentualnego wpływu naloksonu na oksykodon.</p> <p>Zmniejszenie się wyniku o 1,74 punktu (27,9%) jest uznawana za zmianę klinicznie istotną [19].</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form, Krótki Inwentarz Bólu</i>)</p>	<p>Krótki inwentarz bólu BPI-SF – umożliwia on pomiar bólu na podstawie samooceny chorego i dzieli się na 2 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> w I części znajduje się 8 pytań dotyczących umiejscowienia i oceny natężenia bólu w dniu wypełniania kwestionariusza oraz w przeciągu ostatnich 24 godzin. Znajduje się tu pytanie o stosowane leczenie przeciwbólowe i stosowane leki przeciwbólowe jak również o procentową ulgę w bólu pod wpływem stosowanego leczenia (skala w % od 0 – brak ulgi w bólu, a 100%- całkowita ulga w bólu); II część zawiera ocenę wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, możliwość normalnej pracy, relacje z innymi ludźmi, możliwość snu i zadowolenie z życia. <p>W skali tej stosuje się, za wyjątkiem oceny % ulgi w bólu, numeryczną skalę 10 punktową, gdzie 0 - brak wpływu bólu na określony czynnik, 10 – całkowity wpływ [28].</p>	<p>Zmniejszenie się wyniku skali BPI-SF świadczy o lepszej kontroli nasilenia bólu, przez stosowaną u chorego interwencję.</p> <p>Ponadto część druga umożliwia ocenę jakości życia chorego i tu im niższy zsumowany wynik tym lepsza jest jakość życia chorego.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena skuteczności analgetycznej opiniowanego leku jest kluczowa i umożliwia ocenę ewentualnego wpływu naloksonu na oksykodon.</p> <p>Za klinicznie istotną uważa się zmianę o co najmniej 2 punkty (zmniejszenie, czy też zwiększenie wyniku w skal BPI-SF) [10].</p>
<p>Ocena nasilenia bólu w skali VAS</p>	<p>Nasilenie bólu oceniano z wykorzystaniem skali VAS. Wynik w skali mieści się w zakresie 0-100, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 najgorszy możliwy ból.</p>	<p>Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu.</p>	<p>Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 10 dla populacji z bólem pooperacyjnym [3].</p>
<p>Odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy)</p>	<p>Odsetek chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ukończenie 12-tygodniowego okresu leczenia bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAE – ang. <i>treatment emergent adverse events</i>), które powodowałyby konieczność zakończenia udziału w badaniu; co najmniej 50% poprawa w aspektach: nasilenie bólu, funkcjonowanie, jakość życia; pogorszenie BFI o 50% lub mniej. 	<p>Im wyższy odsetek chorych z odpowiedzią tym bardziej skuteczne i bezpieczne leczenie.</p>	<p>Punkt końcowy jest kombinacją punktów, z których dla każdego chorego musiał osiągnąć istotny klinicznie wynik.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Odpowiedź na leczenie (drugorzędowy punkt końcowy)</p>	<p>Odsetek chorych spełniających poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ukończenie 12-tygodniowego okresu leczenia bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAE – ang. <i>treatment emergent adverse events</i>), które powodowałyby konieczność zakończenia udziału w badaniu; • co najmniej 50% poprawa w co najmniej jednym aspekcie: nasilenie bólu <u>lub</u> funkcjonowanie <u>lub</u> jakość życia; • pogorszenie BFI o 50% lub mniej. 	<p>Im wyższy odsetek chorych z odpowiedzią tym bardziej skuteczne i bezpieczne leczenie.</p>	<p>Punkt końcowy jest kombinacją punktów, z których dla każdego chorego musiał osiągnąć istotny klinicznie wynik.</p>
<p>Doraźne stosowanie analgetyku</p>	<p>Opisywana codziennie przez chorego w jego dzienniku, jako ilość doraźnie przyjmowanych leków przeciwbólowych</p>	<p>Ten punkt końcowy umożliwia ocenę tylko skuteczności analgetycznej analizowanej interwencji. Im więcej doraźnych leków przeciwbólowych przyjmował chory tym gorsza jest skuteczność analgetyczna podawanej mu interwencji.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena skuteczności analgetycznej opiniowanego leku jest kluczowa i umożliwia ocenę ewentualnego wpływu naloksonu na oksykodon. Nie odnaleziono informacji dotyczących tego jaka wielkość oznacza istotną klinicznie zmianę w omawianej populacji.</p>
<p>Indeks funkcjonowania jelit (BFI – ang. <i>Bowel Function Index</i>)</p>	<p>Indeks funkcjonowania jelit (ang. <i>Bowel Function Index</i> – BFI) służy do określenia nasilenia zaparcia, wyindukowanego przyjmowaniem opioidów, w okresie ostatnich 7 dni (w ocenie chorego w skali numerycznej VAS od 0–100 mm; gdzie 0 – brak trudności, 100 – skrajna trudność/ciężkość), w ramach 3 komponentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) trudność wypróżnienia; b) poczucie niepełnego wypróżnienia; c) ocena ciężkości zaparcia przez chorego. <p>Wynik BFI uzyskuje się jako średnią arytmetyczną z wyników poszczególnych komponentów tego indeksu. Oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli wzrost BFI ≤ 50% lub wynik w granicach normy, lub też klinicznie istotny wzrost BFI.</p>	<p>Indeks BFI umożliwia ocenę skuteczności przeciwzaparciowej analizowanej interwencji. Im mniejszy jest średni wynik BFI tym lepsze jest funkcjonowanie jelit chorego oraz występuje u niego mniejsze nasilenie zaparć.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena funkcjonowania jelit jest kluczowa dla wnioskowania o skuteczności przeciwzaparciowej opiniowanego leku. Wyniki ≤ 30 oznaczają prawidłowe funkcjonowanie jelit w odniesieniu do indukowanego opioidami zaparcia. Zmiana BFI o więcej niż 12 punktów jest uznawana za klinicznie istotną. Natomiast zmiana poniżej 7,5 punktu w BFI jest uznawana za nieistotną klinicznie [2].</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Ocena objawów zaparcí przez chorego (PAC-SYM, ang. <i>Patient Assessment of Constipation</i>)</p>	<p>Kwestionariusz objawów zaparcia w ocenie chorego (ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms – PAC-SYM</i>) składa się z 12 punktów służących do oceny objawów zaparcia, ocenianych w 5-stopniowej skali Linkerta (gdzie 0 - brak objawu, 1 - łagodny, 2 - umiarkowany, 3 - ciężki, 4 - bardzo ciężki) w czasie ostatnich 7 dni przed wypełnieniem kwestionariusza. Składają się na niego pytania dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) objawów brzusznych (ABD); b) objawów dotyczących odbytu (REC); c) objawów dotyczących stolca (STO) [28]. <p>Domeny te zawierają pytania o:</p> <p>ABD:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dyskomfort w brzuchu; 2. Ból brzucha; 3. Wzdęcia brzucha; 4. Bolesne wypróżnienia; <p>REC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uczucie ściskania w brzuchu; 2. Pieczenie odbytu podczas wypróżnienia lub po nim; 3. Krwawienie lub wysięk podczas wypróżnienia lub po nim; <p>STO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niezpełne wypróżnienie, tak jakby „nieukończone”; 2. Zbyt twardy stolec; 3. Zbyt mało stolca; 4. Napinanie się i wysięk w celu wypróżnienia; 5. Uczucie parcia na stolec bez wypróżnienia („fałszywy alarm”). 	<p>Kwestionariusz PAC-SYM umożliwia ocenę skuteczności przeciwzaparciowej analizowanej interwencji.</p> <p>Im mniejszy jest wynik kwestionariusza PAC-SYM tym mniejsze jest nasilenie zaparcí w ocenie chorego, oraz lepszą skutecznością stosowania charakteryzuje się analizowana interwencja.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena zaparcí jest kluczowa dla wnioskowania o skuteczności przeciwzaparciowej opiniowanego leku.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica w wynikach kwestionariusza PAC-SYM wynosi 0,5 punktu [6].</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI, ang. <i>Patients Assessment of Opioid-Induced Constipation</i>)</p>	<p>Kwestionariusz PACOI (ang. <i>Patients Assessment of Opioid-Induced Constipation</i>) służy do oceny przez chorego poprawy objawów zaparcia, tj.: bólu, pieczenia i uczucia niepełnego wypróżnienia. Podsumowuje wyniki kwestionariusza PAC-SYM (ang. <i>Patient Assessment of Constipation Symptoms</i>), oceniającego nasilenie zaparcia stolca.</p>	<p>Kwestionariusz PACOI umożliwia ocenę skuteczności przeciwwzparciowej stosowanej interwencji.</p> <p>Im mniejszy jest wynik tym większą skutecznością charakteryzuje się stosowanie połączenia naloksonu z oksykodonom i mniejsze jest nasilenie poszczególnych objawów zaparcia. Zmniejszenie się wyniku PACOI w grupie badanej świadczy o lepszej skuteczności przeciwwzparciowej OKS + NAL względem standardowej praktyki.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena zaparc jest kluczowa dla wnioskowania o skuteczności przeciwwzparciowej opiniowanego leku.</p> <p>Nie odnaleziono informacji dotyczących tego jaka wielkość oznacza istotną klinicznie zmianę w omawianej populacji.</p>
<p>Spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBM, ang. <i>Complete Spontaneous Bowel Movements</i>)</p>	<p>CSBM (ang. <i>Complete Spontaneous Bowel Movements</i>) – definiowane jest jako ruchy jelita, którym nie towarzyszyło zastosowanie leczenia przeciwwzparciowego lub lewatywy w czasie ostatnich 24 godzin i całkowite ustąpienie uczucia niepełnego wypróżnienia w dystalnych częściach jelita.</p> <p>Źródłem wyników były dzienniczki chorych.</p>	<p>Wskaźnik CSBM pozwala ocenić skuteczność przeciwwzparciową stosowania naloksonu razem z oksykodonom.</p> <p>Im większy odsetek chorych z większą liczbą spontanicznych pełnych ruchów jelita w określonym czasie tym lepszą skuteczność w zapobieganiu powstawania zaparc związanych ze stosowaniem opioidów wykazuje stosowanie połączenia oksykodonu z naloksonem.</p>	<p>Poziom CSBM uznawany za normalny to 3 tygodniowo [82]. Osiągnięcie takiego wyniku jest zmianą istotną klinicznie [86].</p> <p>Za istotną klinicznie uznaje się 10-15% poprawę w częstości pełnych samoistnych wypróżnień po zastosowaniu analizowanej interwencji [27].</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe</p>	<p>Określone jako liczba chorych, którzy przyjmowali środki przeczyszczające, pod warunkiem, że poczekali 72 godziny od ostatniego wypróżnienia. Jeżeli w tym czasie pojawiła się dyskomfort, chorzy mogli zażyć doustny bisakodyl (w dawce 10 mg/dobę, przez 7 kolejnych dni). Jeżeli po 24 godzinach po przyjęciu bisakodylu nie nastąpiło wypróżnienie chorzy mogli zażyć następną tabletkę bisakodylu, natomiast jeżeli po kolejnej dobie nadal nie nastąpiło wypróżnienie dopuszczono wykorzystanie lewatywy.</p> <p>Oceniano także odrębne stosowanie środków dostępnych na receptę, innych środków przeciwzaparciowych, zmian diety i aktywności fizycznej oraz częstość stosowania doraźnego postępowania przeciwzaparciowego z powodu działań niepożądanych wywołanych opioidami.</p>	<p>Analiza tego punktu końcowego umożliwia ocenę tylko skuteczności przeciwzaparciowej opiniowanej interwencji.</p> <p>Im mniejsza jest ilość stosowanych środków przeczyszczających tym mniejsze jest nasilenie zaparc u chorego, co wiąże się z lepszą skutecznością, stosowanego leku złożonego (oksykodon + nalokson), w profilaktyce zaparc.</p> <p>Im mniejsza liczba chorych, przyjmujących środki przeczyszczające, tym lepszym profilem skuteczności charakteryzuje się analizowana interwencja (oksykodon z naloksonem)</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena skuteczności przeciwzaparciowej opiniowanego leku jest kluczowa.</p> <p>Nie odnaleziono informacji dotyczących tego jaka wielkość oznacza istotną klinicznie zmianę w omawianej populacji.</p>
<p>Częstość wypróżnień</p>	<p>Częstość wypróżnień oceniana jest na podstawie informacji z dziennika prowadzonego przez chorego. Jest to liczba wypróżnień w ciągu doby.</p>	<p>Analiza tego punktu końcowego umożliwia ocenę skuteczności przeciwzaparciowej stosowanej interwencji.</p> <p>Im większa częstość wypróżnień tym lepsza jest skuteczność przeciwzaparciowa stosowania połączenia naloksonu z oksykodonom</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena częstości wypróżnień jest istotna w ocenie skuteczności przeciwzaparciowej opiniowanego leku, jednak nie jest kluczowa, większe znaczenie mają parametry oceniające odczucia.</p> <p>Nie odnaleziono informacji dotyczących tego jaka wielkość oznacza istotną klinicznie zmianę w omawianej populacji.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zadowolenie z leczenia i stanu chorego na podstawie skali CGIC (ang. <i>clinical global impression of change</i>)	Ogólne zadowolenie z leczenia i stanu chorego oceniano za pomocą skali CGIC. Jest to 7-stopniowa skala wyrażająca odczucie zmiany, gdzie 3- bardzo duża poprawa, -3- bardzo duże pogorszenie (w stosunku do momentu rozpoczęcia udziału w badaniu). Ocena była prowadzona przez lekarza.	Im wyższy wynik tym wyższe zadowolenie lekarza.	Zadowolenie lekarza jest parametrem w pośredni sposób określającym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Ocena terapii przez lekarza i chorego jest znacząca, jednak nie kluczowa dla wnioskowania o skuteczności opiniowanego leku.
Stan zdrowia chorych	Oceniano odsetek chorych, u których stan zdrowia uległ bardzo dużej lub dużej poprawie.	Im wyższy odsetek tym wyższa skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.	Zmiana stanu zdrowia chorych jest parametrem w pośredni sposób określającym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.
Skuteczność leczenia	Ogólna ocena skuteczności w ocenie badacza i chorego. Wykorzystano w niej następującą 7 punktową skalę: 1 – bardzo dobra, 2 – dobra, 3 – wystarczająco dobra, 4- umiarkowana, 5- umiarkowanie słaba, 6 – słaba, 7 - bardzo słaba.	Analiza tego punktu końcowego pozwala na ogólną ocenę skuteczności leczenia analizowaną interwencją (zarówno skuteczności analgetycznej jak i przeciwwzparciowej). Jednakże ocena ta jest subiektywna (dla chorego i badacza). Im więcej chorych/lekarzy oceniło interwencję jako dobrą lub bardzo dobrą tym lepszą skutecznością się ona charakteryzowała.	Subiektywna ocena terapii przez lekarza i chorego jest znacząca, jednak nie kluczowa dla wnioskowania o skuteczności opiniowanego leku.
Tolerancja leczenia	Ogólna ocena tolerancji w ocenie badacza i chorego. Wykorzystano w niej następującą 7 punktową skalę: 1 – bardzo dobra, 2 – dobra, 3 – wystarczająco dobra, 4- umiarkowana, 5- umiarkowanie słaba, 6 – słaba, 7 - bardzo słaba.	Analiza tego punktu końcowego pozwala na ogólną ocenę tolerancji analizowanej interwencji. Ocena ta jest subiektywna (dla chorego i badacza), gdyż nie jest potwierdzona konkretnymi badaniami. Im więcej chorych/lekarzy oceniło interwencję jako dobrą lub bardzo dobrą tym lepszą tolerancją się ona charakteryzowała.	Subiektywna ocena terapii przez lekarza i chorego jest znacząca, jednak nie kluczowa dla wnioskowania o profilu bezpieczeństwa opiniowanego leku

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>) – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia się nasiliły.</p> <p>Według Cochrane Handbook [25] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem ⊗ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem ⊗ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem ⊗ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem ⊗ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0 (w badaniu AFFIRM)/3,0 (w badaniu COU-AA-301); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [11].</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		

7.2.1.2. Ocena homogeniczności

W rozdziale 7.2.1 przedstawiono szczegółowe zestawienia, na podstawie których porównano badania pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych.

Kwalifikację badań do metaanaliz dokonano w wyniku oceny długości okresów obserwacji oraz wspólnych punktów końcowych.

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL*) leku Targin® przyjęto, iż dawka zastosowanego leku nie musi być kryterium pozwalającym na odstępianie od metaanalizy. „Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości chorych [7]”.

Na dostosowanie dawki ma wpływ m.in. uprzednio przyjmowana terapia. „Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u chorych, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów wynosi 10 mg+5 mg oksykodonu chlorowodoru / naloksonu chlorowodoru co 12 godzin. U chorych, którzy przyjmowali wcześniej opioidy leczenie można rozpocząć od większej dawki produktu Targin®, w zależności od ich wcześniejszych doświadczeń w stosowaniu leków opioidowych [7].”

Określona jest jednak maksymalna dawka dobową produktu Targin®, która wynosi 160 mg oksykodonu chlorowodoru + 80 mg naloksonu chlorowodoru. Jeśli konieczne jest zastosowanie większych dawek produktu Targin® należy rozważyć jednoczesne dodatkowe podanie oksykodonu chlorowodoru w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, w takich samych odstępach pomiędzy dawkami, przy czym maksymalna dawka dobową oksykodonu chlorowodoru to 400 mg [7].

Ponadto na podstawie wytycznych klinicznych można stwierdzić, iż dawka powinna być dostosowana tak, aby bilans korzyści z uśmierzenia bólu względem działań niepożądanych był możliwie korzystny.

Szczegółowa ocena homogeniczności została przeprowadzona dla tych zestawień badań, które potencjalnie mogłyby być wspólnie metaanalizowane. Ocena ta została przedstawiona w poniższych tabelach i dotyczy następujących grup badań:

- ⊕ *Simpson 2008 vs Vondrackova 2008;*
- ⊕ *Simpson 2008 vs Löwenstein 2009;*
- ⊕ *Simpson 2008 vs Meissner 2009;*

- ⊕ *Löwenstein 2009 vs Vondrackova 2008;*
- ⊕ *Löwenstein 2009 vs Meissner 2009.*

Potencjalnie możliwe byłoby także poddanie metaanalizie punktów końcowych dotyczących BFI i CSBM z badania *Ueberall 2016* z wyżej wymienionymi badaniami. Jednakże istotnym przeciwwskazaniem do takiego postępowania jest fakt, że w badaniu *Ueberall 2016*, w odróżnieniu od pozostałych badań, chorym po rozpoczęciu stosowania silnych opioidów znacząco pogarszały się parametry związane z funkcjonowaniem jelit (BFI, CSBM, stosowanie postępowania przeciwzaparciowego). Jest to związane prawdopodobnie z faktem, że chorzy z tego badania nie przyjmowali uprzednio silnych opioidów.

Z wyżej opisanych przyczyn zdecydowano o włączeniu do metaanaliz wyników z badania *Ueberall 2016*. Zaprezentowano je w odrębnym rozdziale, co jest zasadne tym bardziej, że omawiane badanie zostało przeprowadzone zgodnie z metodyką PROBE. Oznacza to, że łączy ono ekohorty – eksperymentalną (randomizowaną) oraz obserwacyjną. Dzięki takiemu podejściu możliwe jest wiarygodne porównanie wyników oceny skuteczności klinicznej i praktycznej, a także ocena tych dwóch aspektów skuteczności łącznie.

Dane z badań, na podstawie których możliwa była ocena homogeniczności są ograniczone, na ich podstawie możliwe jest jedynie oszacowanie homogeniczności.

Homogeniczność badań *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* oszacowano jako wysoką. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników.

Natomiast homogeniczność badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*, *Meissner 2009* i *Simpson 2008*, *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008* oraz *Meissner 2009* i *Löwenstein 2009* oszacowano jako średnią. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników, można jednak przypuszczać, iż niewystarczająca ilość informacji dotyczących etiologii bólu lub rozbieżności w tej kwestii oraz odmienna dawka przyjmowanej interwencji sugerująca inne nasilenie bólu może potencjalnie mieć wpływ na homogeniczność analizowanych wyników.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 14.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008*

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		<i>Simpson 2008</i>		<i>Vondrackova 2008</i>					
		OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Populacja – dane demograficzne	Etiologia bólu	umiarkowany do silnego ból nienowotworowy w historii; ból wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej (równoważność dawki oksykodonu wynoszącej od 20 mg do 50 mg na dobę); chorzy, którzy mogli uzyskać korzyść terapeutyczną wynikającą z zastosowania opioidów III stopnia według drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania; u większości chorych ból był mięśniowo-szkieletowy lub związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, u nieznacznej części chorych stwierdzono ból neuropatyczny.		Umiarkowany lub silny ból przewlekły nienowotworowy okolicy lędźwiowo – krzyżowej (np.: choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, deformujące zmiany zwyrodnieniowe krążków międzykręgowych, kręgozmyk, dyskopatia, zwężenie kanału kręgowego); Ból właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej, trwającej co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania; Spodziewane korzyści z przewlekłego stosowania opioidów w trakcie trwania badania.		n/d		Wysoka	
	Liczba chorych	162	160	154	151	n/d	Wysoka		
	Liczba mężczyzn (%)	b/d	b/d	71 (46,1)	61 (40,4)	Nieemożliwe do obliczenia	n/d		
	Wiek, średnia (SD) [lata]	b/d	b/d	55,77 (10,81)	56,47 (10,14)	Nieemożliwe do obliczenia	n/d		

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne	
	Simpson 2008		Vondrackova 2008						
	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ					
Interwencja	OKS+NAL+PLC± PPZ OKS+NAL (2:1) podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 32,2 mg; lek podawany była razem z NAL	OKS+PLC±PPZ OKS podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 33,0 mg	OKS+NAL+PLC± PPZ OKS (w dawce 20-40 mg/dobę) + NAL (w dawce 10-20 mg/dobę) (2:1) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce 20-40 mg/dobę) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu	n/d		Wysoka	Wysoka	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Profil bezpieczeństwa (zgony, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia żołądka i jelit, biegunka, nudności, wymioty i zaparcia) oceniany w czasie 12 tygodni				n/d		Wysoka		
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, brak opisu metody randomizacji		Tak, brak opisu metody randomizacji		n/d		Wysoka	
	Zaślepienie	Tak, podwójne; chorzy przyjmowali taką samą liczbę tabletek; w jednej grupie chorzy przyjmowali tabletki placebo imitujące OKS+NAL, a w drugiej tabletki placebo imitujące OKS (maskowanie)		Tak, podwójne; chorzy przyjmowali taką samą liczbę tabletek; w jednej grupie chorzy przyjmowali tabletki placebo imitujące OKS+NAL, a w drugiej tabletki placebo imitujące OKS (maskowanie)		n/d		Wysoka	
	Liczba ośrodków	4		b/d		n/d		n/d	
	Ocena w skali Jadad	4/5		4/5		n/d		Wysoka	

Tabela 15.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		Löwenstein 2009		Simpson 2008					
		OKS+NAL+PLC±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Populacja – dane demograficzne	Etiologia bólu	umiarkowany lub silny ból nienowotworowy wymagający przewlekłej terapii opioidowej (ekwiwalentu dziennej dawki 60-80 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu); przewidywane korzyści wynikające z zastosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania.		umiarkowany do silnego ból nienowotworowy w historii; ból wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej (równoważność dawki oksykodonu wynoszącej od 20 mg do 50 mg na dobę); chorzy którzy mogli uzyskać korzyść terapeutyczną wynikającą z zastosowania opioidów III stopnia według drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania; u większości chorych ból był mięśniowo-szkieletowy lub związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, u nieznacznej części chorych stwierdzono ból neuropatyczny.		n/d		Średnia	
	Liczba chorych	130	135	162	160	n/d		Wysoka	
	Liczba mężczyzn (%)	37 (28,5)	47 (34,8)	b/d	b/d	Nieemożliwe do obliczenia		n/d	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	56,2 (10,5)	57,5 (10,8)	b/d	b/d	Nieemożliwe do obliczenia		n/d	

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		Löwenstein 2009		Simpson 2008					
		OKS+NAL+PLC±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Interwencja		OKS+NAL+PLC±PPZ OKS (w dawce średnio 74,4 mg (SD 13,57), maksymalnie 120 mg/dobę) + NAL (2:1) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce średnio 71,9 mg (SD 14,81), maksymalnie 120 mg) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu	OKS+NAL+PLC± PPZ OKS+NAL (2:1) podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 32,2 mg; lek podawany był razem z NAL	OKS+PLC±PPZ OKS podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 33,0 mg	n/d	Średnia	Średnia	
Wspólne punkty końcowe, definicja		<ul style="list-style-type: none"> • Indeks funkcjonowania jelit (BFI) w czasie 4 i 12 tygodni; • Częstość występowania spontanicznych pełnych ruchów jelita (CSBMs), ≥3 tygodniowo więcej względem początku badania w czasie 4 tygodni; • Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe w czasie 4 tygodni; • Profil bezpieczeństwa (zakażenia i zarażenia pasożytnicze, nieżyt żołądka i jelit, zapalenie nosogardzieli, infekcje dróg moczowych, zaburzenia układu nerwowego, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia żołądka i jelit, ból brzucha, ból nadbrzusza, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, ból stawów, ból pleców, objawy z odstawienia leku) w czasie 12 tygodni 				n/d	Wysoka		
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, brak opisu metody randomizacji		Tak, brak opisu metody randomizacji		n/d	Wysoka		
	Zaślepienie	Tak; podwójne; wszyscy chorzy przyjmowali placebo oraz aktywną interwencję, placebo imitowało aktywny lek		Tak, podwójne; chorzy przyjmowali taką samą liczbę tabletek; w jednej grupie chorzy przyjmowali tabletki placebo imitujące OKS+NAL, a w drugiej tabletki placebo imitujące OKS (maskowanie)		n/d	Wysoka		
	Liczba ośrodków	b/d		4		n/d	n/d		

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		<i>Löwenstein 2009</i>		<i>Simpson 2008</i>					
		OKS+NAL+PLC±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Ocena w skali Jadad		4/5		4/5		n/d		Wysoka	

Tabela 16.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Meissner 2009* (grupa przyjmująca NAL w dawce 10 mg/dobę) i *Simpson 2008*

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- nicz- ność Grupy badane	Homoge- nicz- ność Grupy kontrolne
		<i>Meissner 2009</i>		<i>Simpson 2008</i>					
		OKS+NAL10+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Populacja – dane demograficzne	Etiologia bólu	silny, przewlekły ból nowotworowy (2,5% chorych) lub nienowotworowy wymagający terapii opioidowej i/lub niewystarczająco kontrolowany (lub niedostateczna tolerancja) za pomocą opioidów II lub III stopnia drabiny analgetycznej lub leczony za pomocą stałej terapii oksykodonom (40-80 mg/dobę); u większości chorych stwierdzono ból pleców, komplikacje pooperacyjne, fibromialgię i dyskopatię.		umiarkowany do silnego ból nienowotworowy w historii; ból wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej (równoważność dawki oksykodonu wynoszącej od 20 mg do 50 mg na dobę); chorzy którzy mogli uzyskać korzyść terapeutyczną wynikającą z zastosowania opioidów III stopnia według drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania; u większości chorych występował ból mięśniowo-szkieletowy lub związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, u nieznacznej części chorych stwierdzono ból neuropatyczny.		n/d		Średnia	
	Liczba chorych	51	50	160	162	n/d		Średnia	
	Liczba mężczyzn (%)	18 (35,3)	19 (38,0)	b/d	b/d	Niemożliwe do obliczenia		n/d	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	58,4 (b/d)	53,8 (b/d)	b/d	b/d	Niemożliwe do obliczenia		n/d	

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
	Meissner 2009		Simpson 2008					
	OKS+NAL10+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Interwencja	OKS+NAL10+PLC ±PPZ OKS (w dawce 40- 80 mg/dobę)+NAL (w dawce 10 mg/dobę)podawan y co 12 godzin	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+PLC, podawany co 12 godzin	OKS+NAL+PLC± PPZ OKS+NAL (2:1) podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 32,2 mg; lek podawany był razem z NAL	OKS+PLC±PPZ OKS podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 33,0 mg	n/d		Średnia	Średnia
Wspólne punkty końcowe, definicja		<ul style="list-style-type: none"> Indeks funkcjonowania jelit (BFI) w czasie 4 tygodni; Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe w czasie 4 tygodni 			n/d		Wysoka	
Metodyka badania	Randomizacja	Tak; zastosowano program randomizacji blokowej (wielkość bloku 4)		Tak; brak opisu metody randomizacji	n/d		Średnia	
	Zaślepienie	Tak, podwójne; brak opisu metody zaślepienia		Tak, podwójne; chorzy przyjmowali taką samą liczbę tabletek; w jednej grupie chorzy przyjmowali tabletki placebo imitujące OKS+NAL, a w drugiej tabletki placebo imitujące OKS (maskowanie)	n/d		Średnia	
	Liczba ośrodków	28		4	n/d		Średnia	
	Ocena w skali Jadad	4/5		4/5	n/d		Wysoka	

Tabela 17.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Meissner 2009* (grupa przyjmująca NAL w dawce 20 mg/dobę) i *Simpson 2008*

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		<i>Meissner 2009</i>		<i>Simpson 2008</i>					
		OKS+NAL20+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Populacja – dane demograficzne	Etiologia bólu	silny, przewlekły ból nowotworowy (2,5% chorych) lub nienowotworowy wymagający terapii opioidowej i/lub niewystarczająco kontrolowany (lub niedostateczne bezpieczeństwo) za pomocą opioidów II lub III stopnia drabiny analgetycznej lub leczony za pomocą stałej terapii oksykodonom (40-80 mg/dobę); u większości chorych stwierdzono ból pleców, komplikacje pooperacyjne, fibromialgię i dyskopatię.		umiarkowany do silnego ból nienowotworowy w historii; ból wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej (równoważność dawki oksykodonu wynoszącej od 20 mg do 50 mg na dobę); chorzy którzy mogli uzyskać korzyść terapeutyczną wynikającą z zastosowania opioidów III stopnia według drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania; u większości chorych ból był mięśniowo-szkieletowy lub związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, u nieznacznej części chorych stwierdzono ból neuropatyczny.		n/d		Średnia	
	Liczba chorych	51	50	160	162	n/d		Średnia	
	Liczba mężczyzn (%)	17 (33,3)	19 (38,0)	b/d	b/d	Niemożliwe do obliczenia		n/d	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	56,0 (b/d)	53,8 (b/d)	b/d	b/d	Niemożliwe do obliczenia		n/d	

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
	Meissner 2009		Simpson 2008					
	OKS+NAL20+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Interwencja	OKS+NAL20+PLC ±PPZ OKS (w dawce 40- 80 mg/dobę)+NAL (w dawce 20 mg/dobę) podawany co 12 godzin	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+PLC, podawany co 12 godzin	OKS+NAL+PLC± PPZ OKS+NAL (2:1) podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 32,2 mg; lek podawany był razem z NAL	OKS+PLC±PPZ OKS podawany w tabletki o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 33,0 mg	n/d		Średnia	Średnia
Wspólne punkty końcowe, definicja		<ul style="list-style-type: none"> Indeks funkcjonowania jelit (BFI) w czasie 4 tygodni; Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe w czasie 4 tygodni 			n/d		Wysoka	
Metodyka badania	Randomizacja	Tak; zastosowano program randomizacji blokowej (wielkość bloku 4)		Tak, brak opisu metody randomizacji	n/d		Średnia	
	Zaślepienie	Tak, podwójne; brak opisu metody zaślepienia		Tak, podwójne; chorzy przyjmowali taką samą liczbę tabletek; w jednej grupie chorzy przyjmowali tabletki placebo imitujące OKS+NAL, a w drugiej tabletki placebo imitujące OKS (maskowanie)	n/d		Średnia	
	Liczba ośrodków	28		4	n/d		Średnia	
	Ocena w skali Jadad	4/5		4/5	n/d		Wysoka	

Tabela 18.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Meissner 2009* (grupa przyjmująca NAL w dawce 40 mg/dobę) i *Simpson 2008*

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- nicz- ność Grupy badane	Homoge- nicz- ność Grupy kontrolne
		<i>Meissner 2009</i>		<i>Simpson 2008</i>					
		OKS+NAL40+PLC ±PPZ	OKS+PLC±P PZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Populacja – dane demograficzne	Etiologia bólu	silny, przewlekły ból nowotworowy (2,5% chorych) lub nienowotworowy wymagający terapii opioidowej i/lub niewystarczająco kontrolowany (lub niedostateczne bezpieczeństwo) za pomocą opioidów II lub III stopnia drabiny analgetycznej lub leczonej za pomocą stałej terapii oksykodonom (40-80 mg/dobę); u większości chorych stwierdzono ból pleców, komplikacje pooperacyjne, fibromialgię i dyskopatię.		umiarkowany do silnego ból nienowotworowy w historii; ból wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej (równoważność dawki oksykodonu wynoszącej od 20 mg do 50 mg na dobę); chorzy którzy mogli uzyskać korzyść terapeutyczną wynikającą z zastosowania opioidów III stopnia według drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania; u większości chorych ból był mięśniowo-szkieletowy lub związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, u nieznaczonej części chorych stwierdzono ból neuropatyczny.		n/d	Średnia		
	Liczba chorych	50	50	160	162	n/d	Średnia		
	Liczba mężczyzn (%)	21 (42,0)	19 (38,0)	b/d	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	n/d		
	Wiek, średnia (SD) [lata]	57,0 (b/d)	53,8 (b/d)	b/d	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	n/d		

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne	
	Meissner 2009		Simpson 2008						
	OKS+NAL40+PLC ±PPZ	OKS+PLC±P PZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ					
Interwencja	OKS+NAL40+PLC ±PPZ OKS (w dawce 40- 80 mg/dobę)+NAL (w dawce 40 mg/dobę) podawany co 12 godzin	OKS+PLC±P PZ OKS (w dawce 40- 80 mg/dobę) +PLC, podawany co 12 godzin	OKS+NAL+PLC± PPZ OKS+NAL (2:1) podawany w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 32,2 mg; lek podawany był razem z NAL	OKS+PLC±PPZ OKS podawany w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu; średnia dzienna dawka OKS wyniosła 33,0 mg	n/d		Średnia	Średnia	
Wspólne punkty końcowe, definicja	<ul style="list-style-type: none"> Indeks funkcjonowania jelit (BFI) w czasie 4 tygodni; Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe w czasie 4 tygodni 				n/d		Wysoka		
Metodyka badania	Randomizacja	Tak; zastosowano program randomizacji blokowej (wielkość bloku 4)		Tak, brak opisu metody randomizacji		n/d		Średnia	
	Zaślepienie	Tak, podwójne; brak opisu metody zaślepienia		Tak, podwójne; chorzy przyjmowali taką sama liczbę tabletek; w jednej grupie chorzy przyjmowali tabletki placebo imitujące OKS+NAL, a w drugiej tabletki placebo imitujące OKS (maskowanie)		n/d		Średnia	
	Liczba ośrodków	28		4		n/d		Średnia	
	Ocena w skali Jadad	4/5		4/5		n/d		Wysoka	

Tabela 19.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008*

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		<i>Löwenstein 2009</i>		<i>Vondrackova 2008</i>					
		OKS+NAL+PLC± PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Populacja – dane demograficzne	Etiologia bólu	umiarkowany lub silny ból nienowotworowy wymagający nieustannej terapii opioidowej (ekwiwalentu dziennej dawki 60-80 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu); przewidywane korzyści wynikające z zastosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania.		umiarkowany lub silny ból przewlekły nienowotworowy okolicy lędźwiowo – krzyżowej (np.: choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, deformujące zmiany zwyrodnieniowe krążków międzykręgowych, kręgozmyk, dyskopatia, zwężenie kanału kręgowego); ból właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej, trwającej co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania; Spodziewane korzyści z przewlekłego stosowania opioidów w trakcie trwania badania.		n/d		Średnia	
	Liczba chorych	130	135	154	151	n/d		Wysoka	
	Liczba mężczyzn (%)	37 (28,5)	47 (34,8)	71 (46,1)	61 (40,4)	-0,18 (-0,29; -0,07)	-0,06 (-0,17; 0,06)	Średnia	Wysoka
	Wiek, średnia (SD) [lata]	56,2 (10,5)	57,5 (10,8)	55,77 (10,81)	56,47 (10,14)	0,43 (-2,05; 2,91)	1,03 (-1,41; 3,47)	Wysoka	Wysoka
	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	82,7 (18,7)	83,3 (20,1)	84,41 (19,45)	82,12 (17,61)	-1,71 (-6,16; 2,74)	1,18 (-3,22; 5,58)	Wysoka	Wysoka

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		Löwenstein 2009		Vondrackova 2008					
		OKS+NAL+PLC± PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Interwencja		OKS+NAL+PLC±P PZ OKS (w dawce średnio 74,4 mg (SD 13,57), maksymalnie 120 mg/dobę) + NAL (2:1) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce średnio 71,9 mg (SD 14,81), maksymalnie 120 mg) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu	OKS+NAL+PLC±PPZ OKS (w dawce 20-40 mg/dobę) + NAL (w dawce 10-20 mg/dobę) (2:1) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce 20- 40 mg/dobę) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu	n/d	Średnia	Średnia	
Wspólne punkty końcowe, definicja		Profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia żołądka i jelit, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia i zmęczenie) w czasie 12 tygodni				n/d	Wysoka		
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, brak opisu metody randomizacji		Tak, brak opisu metody randomizacji		n/d	Wysoka		
	Zaślepienie	Tak; podwójne; wszyscy chorzy przyjmowali placebo oraz aktywną interwencję, placebo imitowało aktywny lek		Tak, podwójne; chorzy przyjmowali taką samą liczbę tabletek; w jednej grupie chorzy przyjmowali tabletki placebo imitujące OKS+NAL, a w drugiej tabletki placebo imitujące OKS (maskowanie)		n/d	Wysoka		
	Liczba ośrodków	b/d		b/d		n/d	n/d		
	Ocena w skali Jadad	4/5		4/5		n/d	Wysoka		

Tabela 20.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Meissner 2009* (grupa przyjmująca NAL w dawce 10 mg/dobę) i *Löwenstein 2008*

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		<i>Meissner 2009</i>		<i>Löwenstein 2009</i>					
		OKS+NAL10+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC± PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Populacja – dane demograficzne	Etiologia bólu	silny, przewlekły ból nowotworowy (2,5% chorych) lub nienowotworowy wymagający terapii opioidowej i/lub niewystarczająco kontrolowany (lub niedostateczne bezpieczeństwo) za pomocą opioidów II lub III stopnia drabiny analgetycznej lub leczony za pomocą stałej terapii oksykodonom (40-80 mg/dobę); u większości chorych stwierdzono ból pleców, komplikacje pooperacyjne, fibromialgię i dyskopatię.		umiarkowany lub silny ból nienowotworowy wymagający nieustannej terapii opioidowej (ekwiwalentu dziennej dawki 60-80 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu); przewidywane korzyści wynikające z zastosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania.		n/d		Średnia	
	Liczba chorych	51	50	130	135	n/d		Średnia	
	Liczba mężczyzn (%)	18 (35,3)	19 (38,0)	37 (28,5)	47 (34,8)	0,07 (-0,08; 0,22)	0,03 (-0,12; 0,19)	Wysoka	Wysoka
	Wiek, średnia (SD) [lata]	58,4 (b/d)	53,8 (b/d)	56,2 (10,5)	57,5 (10,8)	Niemożliwe do obliczenia		Wysoka	Wysoka
Interwencja		OKS+NAL10+PLC ±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+NAL (w dawce 10 mg/dobę) podawany co 12 godzin	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+PLC, podawany co 12 godzin	OKS+NAL+PLC±PP Z OKS (w dawce średnio 74,4 mg (SD 13,57), maksymalnie 120 mg/dobę) + NAL (2:1) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce średnio 71,9 mg (SD 14,81), maksymalnie 120 mg) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu	n/d		Średnia	Wysoka

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		Meissner 2009		Löwenstein 2009					
		OKS+NAL10+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC± PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Wspólne punkty końcowe, definicja		<ul style="list-style-type: none"> * Indeks funkcjonowania jelit (BFI) w czasie 4 tygodni; * Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe w czasie 4 tygodni 				n/d		Wysoka	
Metodyka badania	Randomizacja	Tak; zastosowano program randomizacji blokowej (wielkość bloku 4)		Tak, brak opisu metody randomizacji		n/d		Średnia	
	Zaślepienie	Tak, podwójne; brak opisu metody zaślepienia		Tak; podwójne; wszyscy chorzy przyjmowali placebo oraz aktywną interwencję, placebo imitowało aktywny lek		n/d		Średnia	
	Liczba ośrodków	28		b/d		n/d		b/d	
	Ocena w skali Jadad	4/5		4/5		n/d		Wysoka	

Tabela 21.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Meissner 2009* (grupa przyjmująca NAL w dawce 20 mg/dobę) i *Löwenstein 2009*

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		<i>Meissner 2009</i>		<i>Löwenstein 2009</i>					
		OKS+NAL20+PLC± PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Populacja – dane demograficzne	Etiologia bólu	silny, przewlekły ból nowotworowy (2,5% chorych) lub nienowotworowy wymagający terapii opioidowej i/lub niewystarczająco kontrolowany (lub niedostateczne bezpieczeństwo) za pomocą opioidów II lub III stopnia drabiny analgetycznej lub leczony za pomocą stałej terapii oksykodonom (40-80 mg/dobę); u większości chorych stwierdzono ból pleców, komplikacje pooperacyjne, fibromialgię i dyskopatię.		umiarkowany lub silny ból nienowotworowy wymagający nieustannej terapii opioidowej (ekwiwalentu dziennej dawki 60-80 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu); przewidywane korzyści wynikające z zastosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania.		n/d		Średnia	
	Liczba chorych	51	50	130	135	n/d		Średnia	
	Liczba mężczyzn (%)	17 (33,3)	19 (38,0)	37 (28,5)	47 (34,8)	0,05 (-0,10; 0,20)	0,03 (-0,12; 0,19)	Wysoka	Wysoka
	Wiek, średnia (SD) [lata]	56,0 (b/d)	53,8 (b/d)	56,2 (10,5)	57,5 (10,8)	Niemożliwe do obliczenia		Wysoka	Wysoka
Interwencja		OKS+NAL20+PLC± PPZ OKS (w dawce 40- 80 mg/dobę)+NAL (w dawce 20 mg/dobę) podawany co 12 godzin	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+PLC, podawany co 12 godzin	OKS+NAL+PLC±PPZ OKS (w dawce średnio 74,4 mg (SD 13,57), maksymalnie 120 mg/dobę) + NAL (2:1) w tabletkie o przedłużonym uwalnianiu	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce średnio 71,9 mg (SD 14,81), maksymalnie 120 mg) w tabletkie o przedłużonym uwalnianiu	n/d		Średnia	Wysoka

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
		Meissner 2009		Löwenstein 2009					
		OKS+NAL20+PLC± PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Wspólne punkty końcowe, definicja		<ul style="list-style-type: none"> * Indeks funkcjonowania jelit (BFI) w czasie 4 tygodni * Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe w czasie 4 tygodni 				n/d		Wysoka	
Metodyka badania	Randomizacja	Tak; zastosowano program randomizacji blokowej (wielkość bloku 4)		Tak, brak opisu metody randomizacji		n/d		Średnia	
	Zaślepienie	Tak, podwójne; brak opisu metody zaślepienia		Tak; podwójne; wszyscy chorzy przyjmowali placebo oraz aktywną interwencję, placebo imitowało aktywny lek		n/d		Średnia	
	Liczba ośrodków	28		b/d		n/d		b/d	
	Ocena w skali Jadad	4/5		4/5		n/d		Wysoka	

Tabela 22.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Meissner 2009* (grupa przyjmująca NAL w dawce 40 mg/dobę) i *Löwenstein 2009*

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		<i>Meissner 2009</i>		<i>Löwenstein 2009</i>					
		OKS+NAL40+PLC ±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC± PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Populacja – dane demograficzne	Etiologia bólu	silny, przewlekły ból nowotworowy (2,5% chorych) lub nienowotworowy wymagający terapii opioidowej i/lub niewystarczająco kontrolowany (lub niedostateczne bezpieczeństwo) za pomocą opioidów II lub III stopnia drabiny analgetycznej lub leczony za pomocą stałej terapii oksykodonom (40-80 mg/dobę); u większości chorych stwierdzono ból pleców, komplikacje pooperacyjne, fibromialgię i dyskopatię.		umiarkowany lub silny ból nienowotworowy wymagający nieustannej terapii opioidowej (ekwiwalentu dziennej dawki 60-80 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu); przewidywane korzyści wynikające z zastosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania.		n/d		Średnia	
	Liczba chorych	50	50	130	135	n/d		Średnia	
	Liczba mężczyzn (%)	21 (42,0)	19 (38,0)	37 (28,5)	47 (34,8)	0,14 (-0,02; 0,29)	0,03 (-0,12; 0,19)	Wysoka	Wysoka
	Wiek, średnia (SD) [lata]	57,0	53,8 (b/d)	56,2 (10,5)	57,5 (10,8)	Niemożliwe do obliczenia		Wysoka	Wysoka

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		Meissner 2009		Löwenstein 2009					
		OKS+NAL40+PLC±PPZ	OKS+PLC±PPZ	OKS+NAL+PLC±PPZ	OKS+PLC±PPZ				
Interwencja		OKS+NAL40+PLC±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+NAL (w dawce 40 mg/dobę) podawany co 12 godzin	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+PLC, podawany co 12 godzin	OKS+NAL+PLC±PPZ OKS (w dawce średnio 74,4 mg (SD 13,57), maksymalnie 120 mg/dobę) + NAL (2:1) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu	OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce średnio 71,9 mg (SD 14,81), maksymalnie 120 mg) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu	n/d		Wysoka	Wysoka
Wspólne punkty końcowe, definicja		<ul style="list-style-type: none"> Indeks funkcjonowania jelit (BFI) w czasie 4 tygodni Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe w czasie 4 tygodni 				n/d		Wysoka	
Metodyka badania	Randomizacja	Tak; zastosowano program randomizacji blokowej (wielkość bloku 4)		Tak, brak opisu metody randomizacji		n/d		Średnia	
	Zaślepienie	Tak, podwójne; brak opisu metody zaślepienia		Tak; podwójne; wszyscy chorzy przyjmowali placebo oraz aktywną interwencję, placebo imitowało aktywny lek		n/d		Średnia	
	Liczba ośrodków	28		b/d		n/d		n/d	
	Ocena w skali Jadad	4/5		4/5		n/d		Wysoka	

7.2.2. Badania obserwacyjne

Analiza została przeprowadzona również w oparciu o 5 badań obserwacyjnych: *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013*, *Rychlik 2012* (wraz z publikacją *Rychlik 2011*) i *Schutter 2010*.

Badanie *Gatti 2013* było retrospektywne i jednośrodkowe. Pozostałe badania były prospektywne i, w przypadku badań *Rychlik 2012* i *Schutter 2010*, wielośrodkowe (brak danych dotyczących liczby ośrodków dla badań *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*).

Badanie *Poelaert 2015* jest badaniem naprzemiennym, co oznacza, że chorzy przyjmowali najpierw OKS±PPZ a następnie OKS+NAL±PPZ. W badaniu *Hesselbarth 2014* udział brały 3 grupy chorych, z których dwie przyjmowały OKS+NAL±PPZ (w jednej z grup wysokie (nieuwzględnione w analizie), a w drugiej niższe dawki), a jedna inne opioidy (grupa nieuwzględniona w analizie). W badaniu *Rychlik 2012* oceniano także OKS+NAL±PPZ w porównaniu do innych silnych opioidów (dane dla drugiej kohorty nie zostały uwzględniane w niniejszej analizie). Badania *Gatti 2013* i *Schutter 2010* dotyczą porównania chorych wcześniej przyjmujących leczenie opioidowe i wcześniej nieleczonych opioidami oraz innych podgrup, wyniki przedstawione są także łącznie dla wszystkich włączonych do badania chorych (w analizie uwzględniono wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich chorych).

Badania *Hesselbarth 2014* i *Rychlik 2012* zostało zaklasyfikowane do kategorii IIIB, badanie *Poelaert 2015* do kategorii IIIC, a badania *Gatti 2013* i *Schutter 2010* do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013*, *Rychlik 2012* i *Schutter 2010* oceniono za pomocą skali NOS odpowiednio na 8, 7, 6, 6 i 5 gwiazdek z 9 możliwych, badania *Poelaert 2015*, *Gatti 2013* i *Schutter 2010* zostały ocenione na odpowiednio 4, 6 i 6 z 8 punktów w skali NICE.

Okres obserwacji dla badania *Poelaert 2015* wyniósł co najmniej 30 dni dla OKS±PPZ, następnie dla OKS+NAL±PPZ mediana 91 dni. W badaniu *Gatti 2013* wyniósł on 2 miesiące (60 dni), w badaniu *Rychlik 2012* 12 miesięcy (publikacja *Rychlik 2011* – 6 miesięcy), w badaniu *Hesselbarth 2014* 4-6 tygodni, natomiast w badaniu *Schutter 2010* 4 tygodnie.

W większości badań wzięli udział chorzy z bólem przewlekłym innym niż nowotworowy (w niektórych badaniach był bardzo niewielki odsetek chorych, u których powodem bólu był nowotwór). W badaniach *Rychlik 2012* i *Schutter 2010* udział wzięli chorzy z przewlekłym bólem pleców, który wymaga zastosowania silnych opioidów. W badaniu *Rychlik 2012* zaznaczono, że występujący u chorych ból był o ciężkim nasileniu.

Liczebność populacji była wyższa w badaniu *Schutter 2010* i wynosiła 7 836 chorych, w badaniu *Gatti 2013* wynosiła 1 051 chorych, w badaniu *Rychlik 2012* do leczenia OKS+NAL zakwalifikowano 560 chorych (publikacja *Rychlik 2011* – 757 chorych włączono do badania, brak dokładnych danych ilu chorych przyjmowało OKS+NAL), a w badaniu *Hesselbarth 2014* 320 chorych. Natomiast w badaniu *Poelaert 2015* wzięło udział 68 chorych.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (13.7.3).

Tabela 23.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
<i>Poelaert 2015</i>	Prospektywne, obserwacyjne, naprzemienne IIIC	NOS: 8*/9* NICE: 4/8	co najmniej 30 dni dla OKS±PPZ, następnie dla OKS+NAL±PPZ mediana 91 dni (zakres 7-127)	Chorzy z ciężkim przewlekłym bólem o różnej etiologii, który wymaga zastosowania silnych opioidów	N=68	<p>Interwencja badana: OKS+NAL±PPZ:</p> <p>Tabletki o przedłużonym uwalnianiu składające się z oksykodonu i naloksonu w dawkach odpowiednio 5 i 2,5 mg, 10 i 5 mg, 20 i 10 mg lub 40 i 20 mg (przepisywane zgodnie z ChPL), planowane stosowanie przez co najmniej 12 tygodni (3 wizyty), mediana dobowej dawki podczas 3. wizyty wynosiła 20 mg (zakres 10-360).</p> <p>Interwencja kontrolna: OKS±PPZ:</p> <p>Oksykodon, mediana dobowej dawki wynosiła 20 mg (zakres 5-360).</p> <p><u>Wszyscy chorzy mogli stosować:</u></p> <p>Leczenie ratujące: niesprecyzowany analgetyk</p> <p>Standardowe postępowanie przeciwzaparciowe</p> <p>Inne niezbędne terapie</p>
<i>Hesselbarth 2014</i>	Prospektywne, obserwacyjne, trójramienne, wielośrodkowe IIIB	NOS: 7*/9*	4-6 tygodni	Chorzy z ciężkim przewlekłym bólem o różnej etiologii, który wymaga zastosowania silnych opioidów	N=320	<p>Tabletki o przedłużonym uwalnianiu składające się z oksykodonu i naloksonu w dawkach odpowiednio 5 i 2,5 mg, 10 i 5 mg lub 20 i 10 mg; mediana dobowej dawki OKS podczas 3. wizyty wynosiła 40 mg (zakres 8-320).^{##}</p> <p><u>Wszyscy chorzy mogli stosować:</u></p> <p>Leczenie ratujące: analgetyki o natychmiastowym uwalnianiu</p> <p>Standardowe postępowanie przeciwzaparciowe</p>

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
<i>Gatti 2013</i>	Retrospektywne, obserwacyjne IVC	NOS: 6*/9* NICE: 6/8	2 miesiące (60 dni)	Chorzy z przewlekłym bólem o etiologii innej niż nowotworowej	N=1051	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu składające się z oksykodonu i naloksonu w dawkach odpowiednio 5 i 2,5 mg lub 10 i 5 mg, ustalone przez lekarza prowadzącego leczenie przeciwbólowe, podawane dwa razy dziennie; maksymalna przyjmowana dawka oksykodonu/naloksonu wynosiła odpowiednio 40 i 20 mg.
<i>Rychlik 2012 (Rychlik 2011)</i>	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, dwuramienne, wielośrodkowe; IIIB	NOS: 6*/9*	<i>Rychlik 2011</i> - 6 miesięcy; <i>Rychlik 2012</i> - 12 miesięcy	Chorzy z przewlekłym bólem pleców, który wymaga zastosowania silnych opioidów	N=560 (<i>Rychlik 2012</i>) N=757* (<i>Rychlik 2011</i>)	Oksykodon w skojarzeniu z naloksonem# Zgodnie z praktyką kliniczną prawdopodobnie wszyscy chorzy mogli przyjmować PPZ.
<i>Schutter 2010</i>	Prospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe; IVC	NOS: 5*/9* NICE: 6/8	4 tygodnie	Chorzy z ciężkim przewlekłym bólem o różnej etiologii, który może być właściwie kontrolowany silnymi analgetykami	N=7 836	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu składające się z oksykodonu i naloksonu dostępne w dwóch dawkach: oksykodon 10 mg i nalokson 5 mg lub oksykodon 20 mg i nalokson 10 mg. Dawka była dostosowywana przez lekarza prowadzącego. 97% chorych uwzględnionych w analizie przyjmowało leki zgodnie z zaleceniami lekarza <u>Wszyscy chorzy mogli stosować:</u> Leczenie ratujące: niesprecyzowany analgetyk Postępowanie przeciwzaparciowe: środki przeczyszczające

*brak dokładnych danych ilu chorych przyjmowało OKS+NAL, przedstawiono więc liczbę wszystkich chorych włączonych do badania

#w badaniu *Rychlik 2011* druga kohorta chorych była leczona silnymi opioidami (dane nie uwzględnione w analizie)

##w badaniu *Hesselbarth 2014* istnieją dodatkowo dwie kohorty – jedna leczona OKS+NAL w wysokich dawkach (liczebność grupy N=48, niespełniająca kryterium włączenia do niniejszej analizy) oraz jedna kohorta leczona silnymi opioidami (dane nie uwzględnione w analizie)

7.2.2.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu podtrzymującym bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej oraz takie, które mają znaczenie w ocenie zaparć wywołanych terapią opioidową.

Analizie poddano punkty końcowe oceniające:

- ⊕ jakość życia:
 - ⊗ w badaniu *Poelaert 2015* w czasie 12 tygodni;
 - ⊗ w badaniu *Hesselbarth 2014* w czasie 4-6 tygodni;
 - ⊗ w badaniu *Rychlik 2012* (wraz z publikacją *Rychlik 2011*) i odpowiednio w czasie 12 miesięcy i 6 miesięcy;
 - ⊗ w badaniu *Schutter 2010* w czasie 4 tygodni;
- ⊕ skuteczność analgetyczną:
 - ⊗ w badaniu *Poelaert 2015* w czasie 12 tygodni;
 - ⊗ w badaniu *Hesselbarth 2014* w czasie 4-6 tygodni;
 - ⊗ w badaniu *Gatti 2013* w czasie 2 miesięcy (60 dni);
 - ⊗ w publikacji *Rychlik 2011* w czasie 6 miesięcy;
 - ⊗ w badaniu *Schutter 2010* w czasie 4 tygodni;
- ⊕ skuteczność przeciwzaparciovą:
 - ⊗ w badaniu *Poelaert 2015* w czasie 12 tygodni;
 - ⊗ w badaniu *Hesselbarth 2014* w czasie 4-6 tygodni;
 - ⊗ w badaniu *Gatti 2013* w czasie 2 miesięcy (60 dni);
 - ⊗ w publikacji *Rychlik 2011* w czasie 6 miesięcy;
 - ⊗ w badaniu *Schutter 2010* w czasie 4 tygodni;
- ⊕ ocenę skuteczności terapii w badaniu *Poelaert 2015* w czasie 12 tygodni, w badaniu *Hesselbarth 2014* w czasie 4-6 tygodni, w badaniu *Schutter 2010* w czasie 4 tygodni i w badaniu *Gatti 2013* w czasie 2 miesięcy (60 dni);
- ⊕ profil bezpieczeństwa w badaniu *Poelaert 2015* w czasie 12 tygodni, w badaniu *Hesselbarth 2014* w czasie 4-6 tygodni, w badaniu *Schutter 2010* w czasie 4 tygodni i w badaniu *Gatti 2013* w czasie 2 tygodni, 4 tygodni i 2 miesięcy.

Według Cochrane Handbook [25] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna)

zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy (Tabela 24) oraz ich definicje (Tabela 25).

Tabela 24.
Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie Poelaert 2015	Badanie Hesselbarth 2014	Badanie Gatti 2013	Badanie Rychlik 2012 (publikacja Rychlik 2011)	Badanie Schutter 2010
Jakość życia	Oceniano zmianę jakości życia na podstawie wystandaryzowanego kwestionariusza EQ5D w czasie 12 tygodni.	Oceniano zmianę jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ5D w czasie 4-6 tygodni.	Nie oceniano	Oceniano zmianę jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 oraz BPI-SF w czasie 6 i 12 miesięcy	Oceniano jako zmianę na podstawie kwestionariusza BPI-SF w czasie 4 tygodni
Skuteczność analgetyczna					
Nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza MPSS (ang. Mainz Pain Staging System – moguncki system klasyfikacji bólu)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniane w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano
Nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniana w czasie 6 miesięcy	Oceniana w czasie 4 tygodni
Obecność bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4-6 tygodni.	Nie oceniano	Oceniana w czasie 6 miesięcy	Oceniana w czasie 4 tygodni
Nasilenie bólu ocenianego za pomocą skali PIS (NRS)	Oceniano w czasie 12 tygodni.	Oceniano w czasie 4-6 tygodni.	Oceniano w czasie 2 miesięcy (60 dni)	Nie oceniano	Nie oceniano
Doraźne stosowanie analgetyku	Oceniano w czasie 12 tygodni.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 2 miesięcy (60 dni)	Nie oceniano	Oceniana w czasie 4 tygodni

Punkt końcowy	Badanie Poelaert 2015	Badanie Hesselbarth 2014	Badanie Gatti 2013	Badanie Rychlik 2012 (publikacja Rychlik 2011)	Badanie Schutter 2010
Skuteczność przeciwwzaparciowa					
Indeks funkcjonowania jelit (BFI, ang. <i>bowel function index</i>)	Oceniano w czasie 12 tygodni.	Oceniano w czasie 4-6 tygodni	Nie oceniano	Oceniany w czasie 6 miesięcy	Oceniany w czasie 4 tygodni
Ocena objawów zaporć przez chorego (PAC-SYM, ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i>)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy (częstość występowania symptomów lub całkowita liczba symptomów)	Nie oceniano
Doraźne postępowanie przeciwwzaparciowe	Oceniano w czasie 12 tygodni.	Oceniano w czasie 4-6 tygodni	Oceniano w czasie 2 miesięcy (60 dni)	Nie oceniano	Oceniane w czasie 4 tygodni
Ocena skuteczności terapii					
Odpowiedź na leczenie	Oceniano w czasie 12 tygodni.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Akceptacja leczenia przez chorego w porównaniu z poprzednią terapią w ocenie lekarza	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniany przez chorego i lekarza w czasie 4 tygodni na ostatniej wizycie kontrolnej
Skuteczność leczenia w ocenie chorego i lekarza	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 2 miesięcy (60 dni) przez chorego	Nie oceniano	Oceniana w czasie 4 tygodni
Ocena ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4-6 tygodni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	Badanie Poelaert 2015	Badanie Hesselbarth 2014	Badanie Gatti 2013	Badanie Rychlik 2012 (publikacja Rychlik 2011)	Badanie Schutter 2010
Profil bezpieczeństwa					
Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 12 tygodni.	Oceniano w czasie 4-6 tygodni	Oceniano w czasie 2 miesięcy (60 dni)	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4 tygodni
Tolerancja leczenia względem poprzedniej terapii analgetycznej w ocenie lekarza	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniany przez chorego i lekarza w czasie 4 tygodni na ostatniej wizycie kontrolnej
Tolerancja leczenia w ocenie chorego i lekarza	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniana w czasie 4 tygodni
Objawy odstawienia opioidów (SOWS ²⁷)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 4 tygodni

²⁷ ang. *subjective opiate withdrawal scale* – subiektywna skala objawów odstawienia opioidów

Tabela 25.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności praktycznej oksykodonu i naloksonu

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Jakość życia</p>	<p>Krótki inwentarz bólu BPI-SF – w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy za pomocą tego samego kwestionariusza oceniano zarówno nasilenie bólu jak i związaną z nim jakość życia.</p> <p>Kwestionariusz umożliwia ocenę jakości życia związaną z nasileniem bólu na podstawie samooceny chorego w jednej z dwóch części kwestionariusza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • II część zawiera ocenę wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, możliwość normalnej pracy, relacje z innymi ludźmi, możliwość snu i zadowolenie z życia. <p>W skali tej stosuje się, za wyjątkiem oceny % ulgi w bólu, numeryczną skalę 10 punktową, gdzie 0 - brak wpływu bóli na określony czynnik, 10 – całkowity wpływ [28].</p> <p>Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i>) służy do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia. Obejmuje 36 pozycji pogrupowanych w 8 częściach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • funkcjonowanie fizyczne; • funkcjonowanie w rolach; • ból; • zdrowie ogólne; • witalność; • funkcjonowanie społeczne; • zdrowie psychiczne; • ograniczenia w pełnieniu ról życiowych z powodu problemów emocjonalnych. <p>Wynik jest przedstawiony w numerycznej skali od 0-100 pkt w każdej części [15].</p>	<p>Kwestionariusz BPI-SF:</p> <p>Zmniejszenie się wyniku skali BPI-SF świadczy o lepszej kontroli nasilenia bólu, przez stosowaną u chorego interwencję.</p> <p>Ponadto część druga umożliwia ocenę jakości życia chorego i tu im niższy zsumowany wynik tym lepsza jest jakość życia chorego.</p> <p>Kwestionariusza SF-36:</p> <p>Im wyższy jest wynik tym większa jest jakość życia chorego w ocenianej dziedzinie.</p> <p>Kwestionariusz EQ5D</p> <p>Im wyższy jest wynik tym niższa jest jakość życia chorego w ocenianej dziedzinie.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena skuteczności analgetycznej opiniowanego leku jest kluczowa, ponieważ umożliwia ocenę ewentualnego wpływu naloksonu na oksykodon.</p> <p>Za klinicznie istotną uważa się zmianę o co najmniej 2 punkty (zmniejszenie, czy też zwiększenie wyniku w skali BPI-SF) [10].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę wyniku kwestionariuszy SF-36 należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Dane odnośnie EQ5D znajdują się powyżej, w rozdziale dotyczącym badań eksperymentalnych.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>Kwestionariusz EQ5D (ang. <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>) – służy do pomiaru jakości życia w oparciu o 5 obszarów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ samodzielne poruszanie się; ⊗ samoopieka; ⊗ wykonywanie codziennych czynności; ⊗ ból/dyskomfort; ⊗ lęk/depresja. <p>W badaniu Poelaert 2015 oceniano wynik EQ5D oraz EQ5D VAS (wizualna skala analogowa).</p> <p>W badaniu Hesselbarth 2014 używano podtypu skali z 3 możliwymi odpowiedziami, gdzie 1 przyznany punkt oznaczał brak problemów, a 3 punkty – poważne problemy, a także oceniano wynik EQ5D VAS.</p>		
<p>Nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza MPSS</p>	<p>MPSS (ang. <i>Mainz Pain Staging System</i>) – moguncki system klasyfikacji bólu, w którym przeprowadza się ocenę nasilenia bólu na podstawie informacji uzyskanych w czasie rozmowy z chorym, liczby przyjmowanych tabletek oraz korzystania z usług medycznych. Składa się z następujących części:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) oś 1: czasowe aspekty bólu (w przeciągu ostatnich 4 tygodni): <ol style="list-style-type: none"> a. występowanie bólu; b. czas trwania bólu; c. zmiany w nasileniu bólu; b) oś 2: rozmieszczenie bólu: jak wiele bóli odczuwał chory i czy obejmowały one różne czy jeden obszar w ciele (w przeciągu 4 ostatnich tygodni); c) oś III: przyjmowane leki i czy chory próbował wcześniej odstawić leczenie przeciwbólowe (w przeciągu 4 ostatnich tygodni): <ol style="list-style-type: none"> a. stosowane leki; b. metody stosowane w trakcie odstawiania poprzedniego leczenia przeciwbólowego; 	<p>Ocena na podstawie kwestionariusza MPSS umożliwia ocenę skuteczności analgetycznej analizowanej interwencji.</p> <p>Im mniejszy jest wynik w skali MPSS tym mniejsze jest nasilenie bólu, liczba przyjmowanych leków przeciwbólowych, co oznacza, że stosowana interwencja charakteryzuje się lepszą skutecznością analgetyczną.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena skuteczności analgetycznej opiniowanego leku jest kluczowa, ponieważ umożliwia ocenę ewentualnego wpływu naloksonu na oksycodon.</p> <p>Nie odnaleziono informacji dotyczących tego jaka wielkość oznacza istotną klinicznie zmianę w omawianej populacji.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>d) korzystanie przez chorego z systemu opieki zdrowotnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. zmiana lekarza prowadzącego leczenie bólu; b. hospitalizacje związane z bólem; c. operacje związane z bólem; d. związane z bólem pobyty w Spa (lub innych podobnych instytucjach) oraz centrach rehabilitacji lub centrach bólu; <p>W zależności od udzielonej odpowiedzi na poszczególne pytania osoba przeprowadzająca wywiad przyznaje odpowiedni kod zgodny z treścią uzyskanej odpowiedzi i wzorcem odpowiedzi dla kwestionariusza MPSS. Im wyższy numer kodu tym gorszy jest stan chorego.</p>		
<p>Nasilenie bólu w skali PIS (NRS) (ang. <i>Pain Intensity Scale, Numeric Rating Scale</i>)</p>	<p>Skala intensywności nasilenia bólu PIS (NRS) służy do oceny bólu u chorych za pomocą 11 punktowej skali oceny średniego nasilenia bólu (0- brak bólu, 10- najgorszy możliwy ból).</p>	<p>Wynik tej skali umożliwia tylko ocenę skuteczności analgetycznej analizowanej interwencji.</p> <p>Im mniejszy jest wynik skali NRS tym mniejsze jest nasilenie bólu, co wiąże się z lepszą skutecznością analgetyczną.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena skuteczności analgetycznej opiniowanego leku jest kluczowa, ponieważ umożliwia ocenę ewentualnego wpływu naloksonu na oksykodon.</p> <p>Nie odnaleziono informacji dotyczących tego jaka wielkość oznacza istotną klinicznie zmianę w omawianej populacji.</p>
<p>Nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF</p>	<p>Krótki inwentarz bólu BPI-SF został opisany powyżej w rozdziale 7.2.1.1, może on służyć także do oceny jakości życia.</p>	<p>Opisano powyżej.</p>	<p>Opisano powyżej.</p>
<p>Doraźne stosowanie analgetyku</p>	<p>Procent chorych, u których w czasie wizyt kontrolnych wystąpiła konieczność przepisania dodatkowego leku przeciwbólowego (tj.: w grupie nieleczonej wcześniej opioidami – metamizol, morfina i diklofenak, a w grupie otrzymującej wcześniej opioid – metamizol, morfina i oksykodon). Określone dla 1. wizyty kontrolnej oraz po 4 tygodniach.</p> <p>W badaniu <i>Poelaert 2015</i> natomiast oceniano procent chorych, którzy przyjmowali leki przeciwbólowe w okresie ostatnich 7 dni poprzedzających kolejne wizyty</p>	<p>Im bardziej zmniejszył się procent chorych, którym przepisywano dodatkowe leki analgetyczne, tym bardziej skuteczna była analizowana interwencja.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena skuteczności analgetycznej opiniowanego leku jest kluczowa, ponieważ umożliwia ocenę ewentualnego wpływu naloksonu na oksykodon.</p> <p>Nie odnaleziono informacji dotyczących tego jaka wielkość oznacza istotną klinicznie zmianę w omawianej populacji.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>oraz procent chorych raportujących zwiększenie/zmniejszenie/brak zmian w przyjmowaniu leków przeciwbólowych określone dla 1., a następnie dla 2. i 3. wizyty kontrolnej.</p>		
<p>Indeks funkcjonowania jelit (BFI, ang. <i>bowel function index</i>)</p>	<p>Indeks funkcjonowania jelit (ang. <i>Bowel Function Index – BFI</i>) służy do określenia nasilenia zaparcia, wyidukowanego przyjmowaniem opioidów, w okresie ostatnich 7 dni (w ocenie chorego w skali numerycznej NAS od 0–100 punktów; gdzie 0 – brak trudności, 100 – skrajna trudność/ciężkość), w ramach 3 komponentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) trudność wypróżnienia; b) poczucie niepełnego wypróżnienia; c) ocena ciężkości zaparcia przez chorego. <p>Wynik BFI uzyskuje się jako średnią arytmetyczną z wyników poszczególnych komponentów tego indeksu.</p>	<p>Indeks BFI umożliwia ocenę skuteczności przeciwarzarciowej analizowanej interwencji.</p> <p>Im mniejszy jest średni wynik BFI tym lepsze jest funkcjonowanie jelit chorego oraz występuje u niego mniejsze nasilenie zapać.</p>	<p>Wynik ≤ 30 oznacza prawidłowe funkcjonowanie jelit w odniesieniu do indukowanego opioidami zaparcia.</p> <p>Jeżeli różnica w wartości początkowej i końcowej jest większa niż 12, to jest to wynik istotny klinicznie. (badania <i>Poelaert 2015, Gatti 2013</i> oraz <i>Schutter 2010</i>).</p>
<p>Ocena objawów zapać przez chorego (ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms PAC-SYM</i>)</p>	<p>Kwestionariusz objawów zaparcia w ocenie chorego (ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms – PAC-SYM</i>) składa się z 12 punktów służących do oceny objawów zaparcia, ocenianych w 5-stopniowej skali Linkerta (gdzie: 0 - brak objawu, 1 - łagodny, 2 - umiarkowany, 3 - ciężki, 4 - bardzo ciężki) w czasie ostatnich 7 dni. przed wypełnieniem kwestionariusza. Składają się na niego pytania dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) objawów brzusznych (ABD); b) objawów dotyczących odbytu (REC); c) objawów dotyczących stolca (STO) [28]. <p>Domeny te zawierają pytania o:</p> <p>ABD:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dyskomfort w brzuchu; 2. Ból brzucha; 3. Wzdęcia brzucha; 4. Bolesne wypróżnienia; 	<p>Kwestionariusz PAC-SYM umożliwia ocenę skuteczności przeciwarzarciowej analizowanej interwencji.</p> <p>Im mniejszy jest wynik kwestionariusza PAC-SYM tym mniejsze jest nasilenie zapać w ocenie chorego, oraz lepszą skutecznością stosowania charakteryzuje się analizowana interwencja.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena zapać jest kluczowa dla wnioskowania o skuteczności przeciwarzarciowej opiniowanego leku.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica w wynikach kwestionariusza PAC-SYM wynosi 0,5 punktu [6].</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>REC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uczucie ściskania w brzuchu; 2. Pieczenie odbytu podczas wypróżnienia lub po nim; 3. Krwawienie lub wysięk podczas wypróżnienia lub po nim; <p>STO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niezpełne wypróżnienie, tak jakby „nieukończony”; 2. Zbyt twardy stolec; 3. Zbyt mało stolca; 4. Napinanie się i wysięk w celu wypróżnienia; 5. Uczucie parcia na stolec bez wypróżnienia („fałszywy alarm”). 		
<p>Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe</p>	<p>Określona jako liczba chorych, którzy przyjmowali środki przeczyszczające.</p> <p>W badaniu <i>Poelaert 2015</i> natomiast oceniano procent chorych, którzy przyjmowali środki przeczyszczające w okresie ostatnich 7 dni poprzedzających kolejne wizyty oraz procent chorych raportujących zwiększenie/zmniejszenie/brak zmian w przyjmowaniu środków przeczyszczających określone dla 1., a następnie dla 2. i 3. wizyty kontrolnej.</p>	<p>Analiza tego punktu końcowego umożliwia ocenę tylko skuteczności przeciwzaparciowej stosowanej interwencji (OKS + NAL).</p> <p>Im mniejsza liczba/procent chorych, przyjmujących środki przeczyszczające, tym lepszym profilem skuteczności charakteryzuje się analizowana interwencja (oksykodon z naloksonem).</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena skuteczności przeciwzaparciowej opiniowanego leku jest kluczowa.</p> <p>Nie odnaleziono informacji dotyczących tego jaka wielkość oznacza istotną klinicznie zmianę w omawianej populacji.</p>
<p>Odpowiedź na leczenie</p>	<p>Odpowiedź na leczenie definiowano jako:</p> <p>brak pogorszenia nasilenia bólu (zmiana NRS ≤ 1 na 3. wizycie w porównaniu do 1. wizyty lub NRS ≤ 4 na 3./ostatniej wizycie</p> <p>oraz</p> <p>redukcja BFI ≥ 12 na ostatniej wizycie w porównaniu do 1. wizyty lub BFI $\leq 28,8$ na 3./ostatniej wizycie.</p>	<p>Leczenie jest tym skuteczniejsze, im wyższy jest odsetek chorych osiągających odpowiedź na leczenie.</p>	<p>W omawianym problemie zdrowotnym ocena odpowiedzi na leczenie poprzez ocenę skuteczności przeciwbólowej i przeciwzaparciowej opiniowanego leku jest kluczowa.</p> <p>Nie odnaleziono informacji dotyczących tego jaka wielkość oznacza istotną klinicznie zmianę w omawianej populacji.</p>
<p>Akceptacja leczenia przez chorego w porównaniu z poprzednią terapią w ocenie lekarza</p>	<p>Oceniana w 5-cio punktowej skali od 1 (bardzo dobra) do 5 (bardzo słaba) przez lekarza prowadzącego.</p> <p>W badaniu nie podano czego dokładnie dotyczyła akceptacja leczenia (możliwe że dotyczyła zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa).</p>	<p>Im większy jest odsetek chorych, u których akceptację stosowania OKS + NAL lekarze ocenili jako bardzo dobrą lub dobrą tym lepsza jest akceptacja leczenia analizowaną interwencją.</p>	<p>Subiektywna ocena terapii przez lekarza jest znacząca, jednak nie kluczowa dla wnioskowania o skuteczności opiniowanego leku.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Tolerancja leczenia względem poprzedniej terapii analgetycznej w ocenie lekarza	Oceniana w 5-cio punktowej skali od 1 (bardzo dobra) do 5 (bardzo słaba) przez lekarza prowadzącego.	Im większy jest odsetek chorych, których tolerancję na stosowanie OKS + NAL lekarze ocenili jako „o wiele lepszą” lub „lepszą” od poprzednio stosowanej terapii tym lepsza jest tolerancja leczenia analizowaną interwencją.	Subiektywna ocena terapii przez lekarza jest znacząca, jednak nie kluczowa dla wnioskowania o profilu bezpieczeństwa opiniowanego leku.
Skuteczność leczenia w ocenie chorego i lekarza	Oceniana w 5-cio punktowej skali od 1 (bardzo dobra) do 5 (bardzo słaba) przez lekarza prowadzącego oraz chorego.	Im więcej jest chorych i lekarzy którzy ocenili badaną interwencję jako „bardzo dobrą” lub „dobrą” tym lepsza jest skuteczność leczenia analizowaną interwencją.	Subiektywna ocena terapii przez lekarza i chorego jest znacząca, jednak nie kluczowa dla wnioskowania o skuteczności opiniowanego leku.
Ocena ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa	Oceniana w 5-cio punktowej skali od 1 (bardzo dobra) do 5 (bardzo słaba) przez lekarza prowadzącego oraz chorego.	Analiza tego punktu końcowego pozwala na ogólną ocenę skuteczności leczenia analizowaną interwencją (zarówno skuteczności analgetycznej jak i przeciwzaparciowej). Jednakże ocena ta jest subiektywna (dla chorego i lekarza). Im więcej jest chorych i lekarzy którzy ocenili badaną interwencję jako „bardzo dobrą” lub „dobrą” tym lepsza jest skuteczność i bezpieczeństwo leczenia analizowaną interwencją.	Subiektywna ocena terapii przez lekarza i chorego jest znacząca, jednak nie kluczowa dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanego leku.
PGIC (ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i>)	Ocena postrzegania skuteczności leczenia przez chorego.	Ocena składa się z 7 poziomów określających ocenę skuteczności leczenia przez chorego: - bardzo duża poprawa; - duża poprawa; - minimalna poprawa; - bez zmian; - minimalne pogorszenie; - znaczne pogorszenie.	Subiektywna ocena terapii przez chorego jest znacząca, jednak nie kluczowa dla wnioskowania o skuteczności opiniowanego leku.
Tolerancja leczenia w ocenie chorego i lekarza	Oceniana w 5-cio punktowej skali od 1 (bardzo dobra) do 5 (bardzo słaba) przez lekarza prowadzącego oraz chorego.	Im więcej jest chorych i lekarzy którzy ocenili badaną interwencję jako „bardzo dobrą” lub „dobrą” tym lepsza jest	Subiektywna ocena terapii przez lekarza i chorego jest znacząca, jednak nie

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Subiektywna skala objawów odstawienia opiatów SOWS	<p>Kwestionariusz SOWS służący ocenie 16 częstych symptomów występujących po odstawieniu opioidów, tj.: zaburzenia poruszania, autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, układu mięśniowo-szkieletowego i zaburzeń psychicznych, wraz z określeniem ich stopnia nasilenia w 4 stopniowej skali od 0 (brak objawów) do 4 (bardzo ciężkie) w oparciu o samopoczucie chorego w momencie wypełniania kwestionariusza.</p> <p>Zmodyfikowany kwestionariusz SOWS nie zawiera 16 pytań ze standardowego kwestionariusza SOWS dotyczącego populacji chorych uzależnionych od opioidów, brzmiącego: „Mam ochotę dać sobie dzisiaj w żyłę (ang. „<i>I feel like shooting up today</i>”) [86].</p>	<p>tolerancja leczenia analizowaną interwencją.</p> <p>Na podstawie skali SOWS można określić profil bezpieczeństwa przejścia z silnych opioidów na oksykodon (z/bez naloksonu).</p> <p>Im mniejszy jest wynik tym mniej objawów związanych z odstawieniem opioidów doświadcza chory, co oznacza, że lepsze jest bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji. Jeżeli różnica pomiędzy grupami (OKS + NAL vs. OKS ± PPZ) jest nieistotna statystycznie świadczy to, że przejście z leczenia silnymi opioidami na oksykodon jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych niezależnie od stosowania naloksonu, co daje dodatkowe korzyści dla profilu bezpieczeństwa stosowania OKS + NAL, z uwagi na możliwość uniknięcia lub zmniejszenia nasilenia powikłań związanych ze stosowaniem opioidów.</p>	<p>kluczowa dla wnioskowania o profilu bezpieczeństwa opiniowanego leku.</p> <p>Zespół z odstawienia opioidów był rozpoznawany jeżeli wynik zmodyfikowanego kwestionariusza SOWS > 26. Wynik mniejszy co najwyżej równy 26 świadczył o niewystąpieniu objawów odstawienia opioidów i dobrym profilu bezpieczeństwa stosowania oksykodonu zamiast opioidów [86].</p>
Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa	<p>TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>) – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia się nasiliły.</p> <p>Według Cochrane Handbook [25] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [11].</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem ⊗ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem ⊗ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem ⊗ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem ⊗ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0 (w badaniu AFFIRM)/3,0 (w badaniu COU-AA-301); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub</p>		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	lekarza: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		

8. Wyniki badań pierwotnych

8.1. Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność kliniczna oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym w bólu głównie nienowotworowym została oceniona na podstawie badań *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* (wraz z publikacją *Nadstawek 2008*), *Vondrackova 2008* i *Simpson 2008*, na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊕ skuteczność analgetyczna oceniana na podstawie:
 - ⊗ oceny nasilenia bólu w skali PIS;
 - ⊗ oceny nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF – kwestionariusza oceny nasilenia bólu w skróconej formie;
 - ⊗ doraźnego stosowania analgetyku;
- ⊕ skuteczność przeciwzaparciowa oceniana na podstawie:
 - ⊗ indeksu funkcjonowania jelit BFI;
 - ⊗ oceny objawów zaparc przez chorego PAC-SYM;
 - ⊗ zaparc wywołanych przez opioidy w ocenie chorego PACOI;
 - ⊗ spontanicznych pełnych ruchów jelita CSBMs;
 - ⊗ doraźnego postępowania przeciwzaparciowego;
 - ⊗ częstości wypróżnień;
- ⊕ ocena ogólnej skuteczności leczenia:
 - ⊗ skuteczność leczenia w ocenie lekarza;
 - ⊗ skuteczność leczenia w ocenie chorego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.1.1. Skuteczność analgetyczna

8.1.1.1. Ocena nasilenia bólu w skali PIS

W badaniach *Löwenstein 2009* i *Meissner 2009* analizowano nasilenie bólu w skali PIS po 12 tygodniach terapii (odpowiednio za pomocą skal NRS i NAS). Należy mieć jednak na względzie fakt, że w badaniu *Meissner 2009* wśród chorych w grupie OKS+NAL+PLC±PPZ

jedynie 32 spośród 152 chorych przyjmowało analizowaną interwencję w dawkach w stosunku 2:1. Wyniki należy więc traktować z ostrożnością.

Między badanymi grupami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Wyniki wskazują, iż oksykodon w połączeniu z naloksonem działa porównywalnie skutecznie względem oksykodon wraz z zastosowaniem standardowego postępowania przeciwwzparciowego, co świadczy o tym, że nalokson nie znosi przeciwbólowego działania oksykodonu.

Tabela 26.

Ocena nasilenia bólu w skali PIS na podstawie badań Löwenstein 2009 i Meissner 2009 – wartości końcowe

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni							
<i>Löwenstein 2009</i>	PIS (NRS) [pkt.]	4,13 (1,64)	130	3,94 (1,48)	135	0,10 (-0,14; 0,34)*	NIE p=0,406**
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰	PIS (NAS) [pkt.]	39,3 (b/d)	51	32,9 (b/d)	50	b/d	NIE**
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		36,3 (b/d)	51	32,9 (b/d)	50	b/d	NIE**
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		38,9 (b/d)	50	32,9 (b/d)	50	b/d	NIE**
<i>Meissner 2009</i> – wartości uśrednione dla grupy badanej		38,2*** (b/d)	152	32,9 (b/d)	150	b/d	NIE**

*dane z badania obliczone na podstawie analizy MMRM (ang. *mixed-effect models for repeated measures*)

**dane z badania

***średnia ważona

W badaniu *Vondrackova 2008* po 12 tygodniach terapii nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między analizowanymi grupami. Czas do pierwszego wystąpienia bólu oraz czas do nawrotu bólu były podobne w obydwu grupach, co dowodzi braku wpływu naloksonu na ośrodkowe działanie oksykodonu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 27.

Czas do wystąpienia bólu w skali PIS na podstawie badania *Vondrackova 2008*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		HR (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni							
<i>Vondrackova 2008</i>	Czas do pierwszego wystąpienia bólu [dni] (populacja ITT ²⁸)	32,2 (b/d)	154	b/d	158	1,06 (0,81; 1,39)*	NIE p=0,6907*
	Czas do pierwszego wystąpienia bólu [dni] (populacja PP)	b/d	136	b/d	133	0,87 (b/d)*	NIE p=0,4497*
	Czas do nawrotu bólu [dni]	b/d	154	b/d	158	b/d	NIE*

*dane z badania

8.1.1.2. Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF

W badaniu *Simpson 2008* analizowano nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF po 4 tygodniach terapii. Między badanymi grupami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Wyniki wskazują, iż oksykodon w połączeniu z naloksonem działa porównywalnie względem oksykodonu wraz z zastosowaniem standardowego postępowania przeciwwzparciowego, co świadczy o tym, że nalokson nie znosi przeciwbólowego działania oksykodonu.

Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 28.

Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF na podstawie badania *Simpson 2008* – wartości końcowe*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie							
<i>Simpson 2008</i>	BPI-SF [pkt.]	b/d	158	b/d	158	b/d	NIE**

*autorzy badania podają, że nie było różnic między grupami podczas całego okresu badania

**dane z badania

²⁸ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

8.1.1.3. Doraźne stosowanie analgetyku

Nie odnotowano różnic między analizowanymi grupami odnośnie doraźnego stosowania analgetyków zarówno po 4 tygodniach terapii (badanie *Simpson 2008*) jak i po 12 tygodniach (badanie *Löwenstein 2009*). Wyniki dowodzą braku negatywnego wpływu naloksonu na ośrodkowe działania oksykodonu.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 29.

Doraźne stosowanie analgetyku na podstawie badań *Simpson 2008* i *Löwenstein 2009* – wartości końcowe*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie							
<i>Simpson 2008</i>	Doraźne stosowanie analgetyku	b/d	158	b/d	158	b/d	NIE**
12 tygodni (dane z okresu od 57. do 84. dnia)							
<i>Löwenstein 2009</i>	Doraźne stosowanie analgetyku [liczba dawek/dobę]	0,86 (0,71)	130	0,83 (0,72)	135	0,03 (-0,14; 0,20)	NIE

*autorzy badań podają, że nie występowały różnice między grupami w wartościach początkowych

**dane z badania

8.1.2. Skuteczność przeciwaparciowa

8.1.2.1. Indeks funkcjonowania jelit (BFI)

W przypadku badań *Löwenstein 2009* oraz *Simpson 2008* o wartości końcowej wskaźnika BFI wnioskowano na podstawie wyników przedstawionych przez autorów badania opartych na analizie MMRM. Na potrzeby metaanalizy wykonano dodatkowo obliczenia własne bazując jedynie na dostępnych danych, które potwierdziły istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść oksykodonu w połączeniu z naloksonem.

Z badania *Meissner 2009* uwzględniono zarówno wszystkich chorych dla których zaplanowano leczenie jak i podgrupę chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1, co odpowiada dawkowaniu w leku Targin®. Dla obydwu populacji przeprowadzono metaanalizę danych łącznie z danymi pochodzącymi z badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*. Wyniki obydwu

metaanaliz są spójne, widoczna jest jednak większa efektywność leczenia u chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1. Metaanaliza z uwzględnieniem chorych przyjmujących OKS i NAL we wspomnianym wyżej stosunku dawek może cechować się obniżoną wiarygodnością ponieważ grupa ta nie została wyselekcjonowana na drodze randomizacji.

Metaanaliza danych z badań *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* i *Simpson 2008* wykazała statystycznie i klinicznie (>12 punktów) istotną różnicę między grupami na korzyść grupy badanej w czasie 4 tygodni. Wskaźnik BFI był istotnie niższy w grupie przyjmującej oksykodon w połączeniu z naloksonem.

Wykorzystując obliczenia własne wykonano także metaanalizę danych z badań *Löwenstein 2009* oraz *Simpson 2008* po 12 tygodniach terapii. Wskaźnik BFI okazał się istotnie statystycznie i klinicznie niższy w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Na podstawie tego wyniku można wnioskować o przewadze oksykodonu w połączeniu z naloksonem nad oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzaparciowym po 12 tygodniach terapii.

Dla subpopulacji, w której na początku badania stwierdzono $BFI \geq 50$ nie odnotowano statystycznie i klinicznie istotnych różnic między grupami po 12 tygodniach terapii (badanie *Vondrackova 2008*).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Wskaźnik funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badań *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009*, *Vondrackova 2008* i *Simpson 2008* – wartości końcowe*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie							
<i>Löwenstein 2009</i>	BFI [mm VAS]	40,94 (27,38)	130	53,27 (23,86)	135	-14,9 (-17,9; -11,9)***#	TAK p<0,0001
<i>Simpson 2008</i>		34,9 (25,80)	158	51,6 (26,78)	158	-15,2 (-18,2; -12,2)***#	TAK p<0,0001
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰		40,3 (23,09)	51###	45,4 (22,28)	50###	-5,10 (-13,95; 3,75)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		31,3 (25,82)	51 ^{###}	45,4 (22,28)	50 ^{###}	-14,10 (-23,50; -4,70)	TAK
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		26,1 (25,08)	50 ^{###}	45,4 (22,28)	50 ^{###}	-19,30 (-28,60; -10,00)	TAK
<i>Meissner 2009</i> – wartości uśrednione dla grupy badanej		32,6 (25,37) [^]	152	45,4 (22,28)	50	-12,80 (-20,18; -5,42)	TAK
<i>Meissner 2009</i> ^{2:1}		26,7 (23,98)	32	45,4 (22,28)	50	-18,70 (-29,05; -8,35)	TAK
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009, Simpson 2008</i> i <i>Meissner 2009</i> ¹⁰⁻⁴⁰		n/d	440	n/d	343	-14,20 (-17,87; -10,53)	TAK
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009, Simpson 2008</i> i <i>Meissner 2009</i> ^{2:1}		n/d	320	n/d	343	-15,24 (-19,16; -11,32)	TAK
12 tygodni							
<i>Löwenstein 2009</i>	BFI [mm VAS]	34,01 (29,31)	130	48,63 (28,80)	135	-14,62 (-21,62; -7,62)	TAK
<i>Simpson 2008</i>		31,1 (26,76)	158	45,7 (29,88)	158	-14,60 (-20,85; -8,35)	TAK
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>		n/d	288	n/d	293	-14,61 (-19,27; -9,95)	TAK
<i>Vondrackova 2008</i>	BFI (chorzy z początkowym BFI≥50)** [mm VAS]	42,6 (27,50)	28	52,6 (25,20)	28	-10,00 (-23,82; 3,82)	NIE

*autorzy badania *Meissner 2009* podają, iż nie występowały różnice między grupami na początku badania

**autorzy badania podają, iż liczba chorych w tej subpopulacji jest niewystarczająca w związku z czym nie wykonywano analizy statystycznej tego punktu końcowego

***dane z badania obliczone na podstawie analizy MMRM (ang. *mixed-effect models for repeated measures*)

#obliczenia własne: MD=-12,33 (-18,52; -6,14), p<0,0001

##obliczenia własne: MD=-16,70 (-22,50; -10,90), p<0,00001

###w badaniu podano, że wyniki dotyczą populacji ITT, czyli 196 chorych, jednak podana jest liczba zrandomizowanych, czyli 202 chorych

[^]średnia ważona; SD obliczone ze wzoru dla próby podzielonej na grupy

Na podstawie danych z badania *Löwenstein 2009* odnotowano istotną klinicznie poprawę we wskaźniku BFI u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Przewaga oksykodonu w połączeniu z naloksonem nad oksykodonom

w połączeniu ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym dotyczyła poprawy we wskaźniku BFI zarówno o 12 jak i 40 punktów po 4 tygodniach terapii.

Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Poprawa wskaźnika funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badania Löwenstein 2009

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
Löwenstein 2009	Poprawa BFI>12 punktów	86 (66,2)	130	59 (43,7)	135	2,52 (1,53; 4,14)	0,22 (0,11; 0,34)	5 (3; 10)	TAK
	Poprawa BFI>40 punktów	44 (33,8)	130	12 (8,9)	135	5,24 (2,62; 10,51)	0,25 (0,16; 0,34)	4 (3; 7)	TAK

8.1.2.2. Ocena objawów zaporć przez chorego (PAC-SYM)

W badaniu Löwenstein 2009 po 4 tygodniach terapii odnotowano statystycznie oraz klinicznie istotnie (minimalna klinicznie istotna różnica w wynikach kwestionariusza PAC-SYM wynosi 0,5 punktu) większe obniżenie wyniku oceny objawów zaporć przez chorego (kwestionariusz PAC-SYM). Różnica ta świadczy o przewadze terapii oksykodonom w połączeniu z naloksonem nad terapią złożoną z oksykodonu i standardowego postępowania przeciwzaparciowego.

Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 32.
Ocena objawów zaporć przez chorego (PAC-SYM) na podstawie badania Löwenstein 2009 – wartości końcowe

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie							
Löwenstein 2009	PAC-SYM – ogółem [pkt.]	9,50 (7,83)	130	13,41 (9,02)	135	-3,91 (-5,94; -1,88)	TAK
	PAC-SYM – częstość objawów [pkt.]	2,56 (2,32)	130	3,61 (2,20)	135	-1,05 (-1,59; -0,51)	TAK

8.1.2.3. Zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI)

Na podstawie danych z badania *Simpson 2008* odnotowano, iż po 4 tygodniach terapii chorzy w grupie przyjmującej oksykodon w połączeniu z naloksonem oceniali, że zaparcia wywołane przez opioidy uległy poprawie bardziej niż w grupie kontrolnej. Różnica jest statystycznie istotna na korzyść oksykodonu w połączeniu z naloksonem.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI) na podstawie badania *Simpson 2008* – wartości końcowe*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie							
<i>Simpson 2008</i>	PACOI [pkt.]	6,4 (5,29)	158	9,4 (6,83)	158	-3,54 (-4,56; -2,51)**	TAK p<0,0001

*autorzy badania podają, że nie było różnic między grupami w wartościach początkowych

**dane z badania obliczone na podstawie analizy MMRM (ang. *mixed model repeated measures*)

8.1.2.4. Spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs)

Po 4 tygodniach terapii statystycznie istotnie więcej chorych przyjmujących oksykodon w połączeniu z naloksonem względem grupy kontrolnej osiągnęło poprawę w postaci ≥ 3 spontanicznych pełnych ruchów jelita więcej niż na początku badania (metaanaliza badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*).

Z kolei w subpopulacji chorych (badanie *Vondrackova 2008*), u których na początku badania stwierdzono indeks BFI ≥ 50 , po 12 tygodniach terapii chorzy przyjmujący oksykodon w połączeniu z naloksonem uzyskali istotnie statystycznie większą poprawę względem grupy kontrolnej. Poprawa została osiągnięta zarówno przy definiowaniu jej jako ≥ 1 jak i ≥ 3 spontanicznych pełnych ruchów jelita więcej względem początku badania.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 34.

Częstość występowania spontanicznych pełnych ruchów jelita (CSBMs) na podstawie badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Löwenstein 2009</i>	≥3 tygodniowo więcej względem początku badania	66 (50,8)	130	35 (25,9)	135	2,95 (1,76; 4,94)	0,25 (0,14; 0,36)	4 (3; 8)	TAK
<i>Simpson 2008</i>		94 (65,3)	144	54 (39,4)	137*	2,89 (1,78; 4,69)	0,26 (0,15; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>		160 (58,4)	274	89 (32,7)	272	2,92 (2,05; 4,15)	0,25 (0,17; 0,33)	4 (3; 6)	TAK
12 tygodni									
<i>Vondrackova 2008</i>	≥1 tygodniowo więcej względem początku badania (chorzy z początkowym BFI≥50)**	18 (62,1)	29	7 (23,3)	30	5,38 (1,74; 16,66)	0,39 (0,15; 0,62)	3 (2; 7)	TAK
	≥3 tygodniowo więcej względem początku badania (chorzy z początkowym BFI≥50)**	18 (62,1)	29	10 (33,3)	30	3,27 (1,13; 9,51)	0,29 (0,04; 0,53)	4 (2; 25)	TAK

*liczba chorych niezgodna z przedstawioną w badaniu populacją PP i ITT

**autorzy badania podają, iż liczba chorych w tej subpopulacji jest niewystarczająca w związku z czym nie wykonywano analizy statystycznej tego punktu końcowego

Liczba spontanicznych pełnych ruchów jelita zwiększyła się statystycznie istotnie bardziej w grupie badanej względem grupy kontrolnej po 4 tygodniach terapii (badanie *Simpson 2008*). Różnica jest statystycznie istotna na korzyść oksykodonu w połączeniu z naloksonem.

W subpopulacji chorych z początkowym BFI ≥ 50 biorących udział w badaniu *Vondrackova 2008* po 12 tygodniach terapii w grupie badanej stwierdzono istotnie statystycznie większą liczbę CSBMs niż w grupie kontrolnej. Różnica ta świadczy o przewadze terapii oksykodonem w połączeniu z naloksonem nad terapią oksykodonem wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzaparciowym.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Spontaniczne pełne ruchy jelita CSBMs na podstawie badań *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* – wartości końcowe

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie							
<i>Simpson 2008</i>	CSBMs [n/tydzień]	3,5 (2,81)	158	2,4 (2,56)	158	1,10 (0,51; 1,69)	TAK
12 tygodni							
<i>Vondrackova 2008</i>	CSBMs (chorzy z początkowym BFI \geq 50)* [n/tydzień]	4,20 (3,18)	25	2,08 (2,46)	26	2,12 (0,56; 3,68)	TAK

*autorzy badania podają, iż liczba chorych w tej subpopulacji jest niewystarczająca w związku z czym nie wykonywano analizy statystycznej tego punktu końcowego

8.1.2.5. Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe

Odnotowano istotnie statystycznie częstsze stosowanie doraźnego postępowania przeciwzaparciowego w grupie kontrolnej niż w grupie badanej po 4 tygodniach terapii (metaanaliza badań *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* i *Simpson 2008*). Różnica ta dowodzi przewagi oksykodonu w połączeniu z naloksonem nad oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym. Choć wyniki badania *Meissner 2009* są spójne z wynikami pochodzącymi z badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008* należy mieć na uwadze fakt, że jedynie 32 spośród 152 chorych w grupie badanej przyjmowało OKS i NAL w stosunku 2:1. Włączenie badania *Meissner 2009* do metaanalizy nie zwiększa heterogeniczności wyników, jednak ze względu na różne stosunki dawek wyniki należy traktować z ostrożnością.

W badaniu *Vondrackova 2008* dodatkowo zaobserwowano, iż w grupie badanej zmniejszył się odsetek dni, w których chorzy przyjmowali środki przeczyszczające, natomiast w grupie kontrolnej ten odsetek zwiększył się.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 36.

Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badań *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* i *Meissner 2009* – wartości końcowe*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Löwenstein 2009</i>	Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe	56 (43,1)	130	86 (63,7)	135	0,43 (0,26; 0,71)	-0,21 (-0,32; -0,09)	5 (4; 12)	TAK
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰		26 (63,4)	41	35 (79,5)	44	0,45 (0,17; 1,18)	-0,16 (-0,35; 0,03)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		18 (42,9)	42	35 (79,5)	44	0,19 (0,07; 0,50)	-0,37 (-0,56; -0,18)	3 (2; 6)	TAK
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		21 (53,8)	39	35 (79,5)	44	0,30 (0,11; 0,79)	-0,26 (-0,45; -0,06)	4 (3; 17)	TAK
<i>Meissner 2009</i> – wartości zsumowane dla grupy badanej		65 (53,3)	122	35 (79,5)	44	0,29 (0,13; 0,66)	-0,26 (-0,41; -0,11)	4 (3; 10)	TAK
<i>Simpson 2008</i>		49 (31,0)	158**	87 (55,1)	158**	0,37 (0,23; 0,58)	-0,24 (-0,35; -0,13)	5 (3; 8)	TAK
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i>, <i>Meissner 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>		170 (41,5)	410	208 (61,7)	337	0,38 (0,28; 0,51)	-0,23 (-0,30; -0,16)	5 (4; 7)	TAK

*autorzy badań podają, że nie odnotowano różnic między grupami na początku badania

**autorzy badania nie podają dokładnych informacji odnośnie liczebności próby, przyjęto liczbę chorych dla populacji ITT

Ponadto w badaniu *Meissner 2009* analizowano średnią liczbę dni, w której chorzy stosowali postępowanie przeciwzaparciowe. Wykazano statystycznie istotną przewagę oksykodonu w połączeniu z naloksonem nad oksykodonem wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym.

Dane zobrazowano poniżej, należy je jednak traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że nie wszyscy chorzy w grupie badanej przyjmowali OKS i NAL w stosunku 2:1.

Tabela 37.

Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badania *Meissner 2009* – wartości końcowe*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie							
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰	Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe [dni]	2,6 (3,34)	41	3,9 (3,38)	44	-1,30 (-2,73; 0,13)	NIE
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		2,0 (3,14)	42	3,9 (3,38)	44	-1,90 (-3,28; -0,52)	TAK
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		1,6 (2,93)	39	3,9 (3,38)	44	-2,30 (-3,66; -0,94)	TAK
<i>Meissner 2009</i> – wartości uśrednione dla grupy badanej		2,1 (3,17)**	122	3,9 (3,38)	44	-1,80 (-2,95; -0,65)	TAK

*autorzy badań podają, że nie odnotowano różnic między grupami na początku badania

**średnia ważona; SD obliczone ze wzoru dla próby podzielonej na grupy

8.1.2.6. Częstość wypróżnień

Wśród chorych biorących udział w badaniu *Meissner 2009* po 4 tygodniach terapii w grupie badanej odnotowano nieznacznie większą średnią liczbę wypróżnień w ciągu doby niż w grupie kontrolnej. Różnica nie jest jednak istotna statystycznie. Ze względu jednak na fakt, że tylko część chorych przyjmowała OKS i NAL w stosunku 2:1 wyniki należy traktować z ostrożnością.

Należy podkreślić, że sama częstość oddawania stolca nie jest decydującym kryterium i subiektywna ocena chorego trudności wypróżnienia jest wystarczająca do określenia czy występują problemy z zaparciami, niezależnie od częstości defekacji [16].

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Częstość wypróżnień na podstawie badania *Meissner 2009* – wartości końcowe*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie							
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰	Częstość wypróżnień [n/dobę]	1,0 (0,48)	51	0,9 (0,46)	50	0,10 (-0,08; 0,28)	NIE
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		1,0 (0,45)	51	0,9 (0,46)	50	0,10 (-0,08; 0,28)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		1,1 (0,59)	50	0,9 (0,46)	50	0,20 (-0,01; 0,41)	NIE**
<i>Meissner 2009</i> – wartości uśrednione dla grupy badanej		1,0 (0,51) ^{***}	152	0,9 (0,46)	50	0,10 (-0,05; 0,25)	NIE

*autorzy badania podają, iż nie występowały różnice między grupami na początku badania

**obliczona wartość p=0,061, wartość p z badania wynosi <0,05, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***średnia ważona; SD obliczone ze wzoru dla próby podzielonej na grupy

8.1.3. Ocena ogólnej skuteczności leczenia

W badaniu *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*) chorzy oraz lekarze oceniali skuteczność terapii po 4 tygodniach leczenia. Terapia mogła być oceniona jako: bardzo dobra, dobra, wystarczająco dobra, umiarkowana, umiarkowanie słaba, słaba lub bardzo słaba. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że tylko część chorych w grupie badanej przyjmowała OKS i NAL w stosunku 2:1. Oddzielnej ocenie została poddana grupa chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1, czyli wyznaczonym podczas badania *Meissner 2009* jako najbardziej efektywny.

8.1.3.1. Skuteczność leczenia w ocenie lekarza

Statystycznie istotnie więcej lekarzy, jako dobrą oceniło terapię oksykodonu w połączeniu z naloksonem zamiast terapii oksykodonem wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym.

Jako umiarkowanie słaba statystycznie istotnie więcej lekarzy oceniło terapię oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym niż terapię oksykodonu w połączeniu z naloksonem.

W przypadku pozostałych opcji oceny nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami.

W przypadku uwzględnienia grupy chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1 statystycznie istotnie więcej lekarzy uznało opiniowaną technologię medyczną za skuteczniejszą względem OKS bez NAL.

Na podstawie przedstawionych danych możliwe jest wnioskowanie, iż terapia oksykodonom w połączeniu z naloksonem oceniana jest przez lekarzy jako skuteczniejsza w porównaniu do oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym.

Dane przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 39.
Skuteczność leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)¹⁰</i>	Bardzo dobra	6 (11,8)	51	7 (14,0)	50	0,82 (0,25; 2,63)	-0,02 (-0,15; 0,11)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)²⁰</i>		7 (13,7)	51	7 (14,0)	50	0,98 (0,32; 3,02)	-0,003 (-0,14; 0,13)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)⁴⁰</i>		9 (18,0)	50	7 (14,0)	50	1,35 (0,46; 3,96)	0,04 (-0,10; 0,18)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej</i>		22 (14,5)	152	7 (14,0)	50	1,04 (0,42; 2,60)	0,00 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)¹⁰</i>	Dobra	22 (43,1)	51	17 (34,0)	50	1,47 (0,66; 3,30)	0,09 (-0,10; 0,28)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)²⁰</i>		27 (52,9)	51	17 (34,0)	50	2,18 (0,98; 4,87)	0,19 (-0,0003; 0,38)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)⁴⁰</i>		27 (54,0)	50	17 (34,0)	50	2,28 (1,02; 5,11)	0,20 (0,01; 0,39)	5 (3; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		76 (50,0)	152	17 (34,0)	50	1,94 (0,997; 3,78)	0,16 (0,01; 0,31)	7 (4; 100)	TAK
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Wystarczająco dobra	7 (13,7)	51	8 (16,0)	50	0,84 (0,28; 2,51)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		4 (7,8)	51	8 (16,0)	50	0,45 (0,13; 1,59)	-0,08 (-0,21; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		6 (12,0)	50	8 (16,0)	50	0,72 (0,23; 2,24)	-0,04 (-0,18; 0,10)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		17 (11,2)	152	8 (16,0)	50	0,66 (0,27; 1,64)	-0,05 (-0,16; 0,07)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰		13 (25,5)	51	6 (12,0)	50	2,51 (0,87; 7,24)	0,13 (-0,01; 0,28)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰	Umiarkowana	5 (9,8)	51	6 (12,0)	50	0,80 (0,23; 2,80)	-0,02 (-0,14; 0,10)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		4 (8,0)	50	6 (12,0)	50	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,16; 0,08)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		22 (14,5)	152	6 (12,0)	50	1,24 (0,47; 3,26)	0,02 (-0,08; 0,13)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰		1 (2,0)	51	6 (12,0)	50	0,15 (0,02; 1,27)	-0,10 (-0,20; -0,003)	10 (5; 334)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		1 (2,0)	51	6 (12,0)	50	0,15 (0,02; 1,27)	-0,10 (-0,20; -0,003)	10 (5; 334)	TAK
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		2 (4,0)	50	6 (12,0)	50	0,31 (0,06; 1,59)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		4 (2,6)**	152	6 (12,0)	50	0,20 (0,05; 0,73)	-0,09 (-0,19; -0,0001)	12 (6; 10000)	TAK
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Słaba	2 (3,9)	51	3 (6,0)	50	0,64 (0,10; 4,00)	-0,02 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		7 (13,7)	51	3 (6,0)	50	2,49 (0,61; 10,25)	0,08 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		1 (2,0)	50	3 (6,0)	50	0,32 (0,03; 3,18)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		10 (6,6)	152	3 (6,0)	50	1,10 (0,29; 4,18)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Bardzo słaba	0 (0,0)	51	3 (6,0)	50	0,13 (0,01; 1,25)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		0 (0,0)	51	3 (6,0)	50	0,13 (0,01; 1,25)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		1 (2,0)	50	3 (6,0)	50	0,32 (0,03; 3,18)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)</i> – wartości zsumowane dla grupy badanej		1 (0,7)	152	3 (6,0)	50	0,10 (0,01; 1,02)	-0,05 (-0,12; 0,01)	n/d	NIE

¹⁰ NAL w dawce 10 mg/dobę

²⁰ NAL w dawce 20 mg/dobę

⁴⁰ NAL w dawce 40 mg/dobę

Tabela 40.

Skuteczność leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*) – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+P LC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)</i> ^{2:1}	Bardzo dobra lub dobra	23 (71,9)*	32	24 (48,0)**	50	2,77 (1,07; 7,16)	0,24 (0,03; 0,45)	5 (3; 34)	TA K
	Umiarkowana, umiarkowanie słaba, słaba lub bardzo słaba	4 (12,5)*	32	22 (44,0)**	50	0,18 (0,06; 0,60)	-0,32 (-0,49; -0,14)	4 (3; 8)	TA K

*odsetki przedstawione w publikacji różnią się od odsetków obliczonych przez analityków, rozbieżności mogą wynikać prawdopodobnie stąd, iż liczba przyjęta jako N może nie być właściwą (przyjęto ją na podstawie danych pochodzących z publikacji *Meissner 2009*, jednak nie ma co do niej pewności)

**odsetki przedstawione w publikacji różnią się od odsetków obliczonych przez analityków, nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

8.1.3.2. Skuteczność leczenia w ocenie chorego

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami w ocenianej przez chorego skuteczności terapii.

Jednak podczas analizy grupy chorych przyjmujących OKS:NAL w stosunku wyznaczonym w badaniu *Meissner 2009* jako najbardziej efektywny, różnica między grupami jest statystycznie istotna.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 41.

Skuteczność leczenia w ocenie chorego na podstawie badania *Meissner 2009* (*Nadstawek 2008*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
4 tygodnie										
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ¹⁰	Bardzo dobra	4 (7,8)	51	4 (8,0)	50	0,98 (0,23; 4,15)	-0,002 (-0,11; 0,10)	n/d	NIE	
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ²⁰		6 (11,8)	51	4 (8,0)	50	1,53 (0,41; 5,80)	0,04 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE	
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ⁴⁰		13 (26,0)	50	4 (8,0)	50	4,04 (1,22; 13,43)	0,18 (0,04; 0,32)	6 (4; 25)	TAK	
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) – wartości zsumowane dla grupy badanej		23 (15,1)	152	4 (8,0)	50	2,05 (0,67; 6,25)	0,07 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE	
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ¹⁰	Dobra	22 (43,1)	51	18 (36,0)	50	1,35 (0,61; 3,00)	0,07 (-0,12; 0,26)	n/d	NIE	
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ²⁰		28 (54,9)	51	18 (36,0)	50	2,16 (0,97; 4,81)	0,19 (-0,002; 0,38)	n/d	NIE	
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ⁴⁰		23 (46,0)	50	18 (36,0)	50	1,51 (0,68; 3,38)	0,10 (-0,09; 0,29)	n/d	NIE	
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) – wartości zsumowane dla grupy badanej		73 (48,0)	152	18 (36,0)	50	1,64 (0,85; 3,18)	0,12 (-0,03; 0,28)	n/d	NIE	
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ¹⁰	Wystarczająco dobra	6 (11,8)	51	6 (12,0)	50	0,98 (0,29; 3,26)	-0,02 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		5 (9,8)	51	6 (12,0)	50	0,80 (0,23; 2,80)	-0,02 (-0,14; 0,10)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		5 (10,0)	50	6 (12,0)	50	0,81 (0,23; 2,87)	-0,02 (-0,14; 0,10)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		16 (10,5)	152	6 (12,0)	50	0,86 (0,32; 2,34)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Umiarkowana	12 (23,5)	51	10 (20,0)	50	1,23 (0,48; 3,18)	0,04 (-0,13; 0,20)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		5 (9,8)	51	10 (20,0)	50	0,43 (0,14; 1,38)	-0,10 (-0,24; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		6 (12,0)	50	10 (20,0)	50	0,55 (0,18; 1,64)	-0,08 (-0,22; 0,06)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		23 (15,1)	152	10 (20,0)	50	0,71 (0,31; 1,62)	-0,05 (-0,17; 0,08)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Umiarkowanie słaba	5 (9,8)	51	4 (8,0)	50	1,25 (0,32; 4,95)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		2 (3,9)	51	4 (8,0)	50	0,47 (0,08; 2,69)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		1 (2,0)	50	4 (8,0)	50	0,23 (0,03; 2,18)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		8 (5,3)	152	4 (8,0)	50	0,64 (0,18; 2,22)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Słaba	2 (3,9)	51	5 (10,0)	50	0,37 (0,07; 1,99)	-0,06 (-0,16; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		5 (9,8)	51	5 (10,0)	50	0,98 (0,27; 3,61)	-0,002 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		1 (2,0)	50	5 (10,0)	50	0,18 (0,02; 1,63)	-0,08 (-0,17; 0,01)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		8 (5,3)	152	5 (10,0)	50	0,50 (0,16; 1,61)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰		Bardzo słaba	0 (0,0)	51	3 (6,0)	50	0,13 (0,01; 1,25)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰	0 (0,0)		51	3 (6,0)	50	0,13 (0,01; 1,25)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰	1 (2,0)		50	3 (6,0)	50	0,32 (0,03; 3,18)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej	1 (0,7)		152	3 (6,0)	50	0,10 (0,01; 1,02)	-0,05 (-0,12; 0,01)	n/d	NIE

¹⁰ NAL w dawce 10 mg/dobę

²⁰ NAL w dawce 20 mg/dobę

⁴⁰ NAL w dawce 40 mg/dobę

Tabela 42.

Skuteczność leczenia w ocenie chorego na podstawie badania *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*) – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+P LC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ^{2:1}	Bardzo dobra lub dobra	23 (71,9)*	32	22 (44,0)**	50	3,25 (1,26; 8,42)	0,28 (0,07; 0,49)	4 (3; 15)	TA K
	Umiarkowana, umiarkowanie słaba, słaba lub bardzo słaba	6 (18,8)*	32	19 (38,0)**	50	0,38 (0,13; 1,08)	-0,19 (-0,38; -0,002)	6 (3; 500)	TA K

*odsetki przedstawione w publikacji różnią się od odsetków obliczonych przez analityków, rozbieżności mogą wynikać prawdopodobnie stąd, iż liczba przyjęta jako N może nie być właściwą (przyjęto ją na podstawie danych pochodzących z publikacji *Meissner 2009*, jednak nie ma co do niej pewności)

**odsetki przedstawione w publikacji różnią się od odsetków obliczonych przez analityków, nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

8.2. Ocena skuteczności na podstawie badania typu PROBE

Skuteczność oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym w bólu lędźwiowego odcinka kręgosłupa została oceniona także na podstawie badania *Ueberall 2016*. Jest to badanie typu PROBE, czyli składające się z dwóch kohort chorych – jednej randomizowanej i jednej nierandomizowanej, dla której badanie miało charakter obserwacyjny. Ze względu na tę specyficzną metodykę postanowiono o odrębnym przedstawieniu wyników w niniejszym rozdziale. Oceny dokonano na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia:
 - ⊗ oceniana na podstawie kwestionariusza EQ5D;
 - ⊗ oceniana na podstawie kwestionariusza SF-12;
 - ⊗ wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP;
- ⊗ skuteczność analgetyczna oceniana na podstawie:
 - ⊗ stopnia niepełnosprawności związanej z bólem wyrażona wskaźnikiem mPDI;
 - ⊗ oceny nasilenia bólu w skali LBPIX;
 - ⊗ oceny nasilenia bólu w skali VAS;
- ⊗ skuteczność przeciwzaparciowa oceniana na podstawie:
 - ⊗ indeksu funkcjonowania jelit BFI;
 - ⊗ liczby spontanicznych pełnych ruchów jelita CSBMs;
 - ⊗ doraźnego postępowania przeciwzaparciowego;
- ⊗ ocena ogólnej skuteczności leczenia:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy);
 - ⊗ odpowiedź na leczenie (drugorzędowy punkt końcowy);
 - ⊗ zadowolenie lekarza z leczenia;
 - ⊗ stan zdrowia chorych.

W publikacji *Ueberall 2015a* podano wyniki dotyczące wyłącznie kohorty randomizowanej (RND). Natomiast w publikacji *Ueberall 2015b* podano dodatkowo wyniki dla kohorty randomizowanej i nierandomizowanej łącznie (RND+nRND) oraz, dla niektórych punktów końcowych także osobny wynik dla kohorty nierandomizowanej (nRND). Z kolei w publikacji *Ueberall 2016* znajdują się wyniki wyłącznie dla kohorty randomizowanej i nierandomizowanej łącznie (RND+nRND). Jeżeli autorzy badania nie podali wyniku nRND, ale możliwe było jego

obliczenie na podstawie wyników RND i RND+nRND, w ramach niniejszej analizy wykonywano takie obliczenia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.2.1. Jakość życia

8.2.1.1. EQ5D

W badaniu *Ueberall 2016* chorzy wypełniali kwestionariusz, na podstawie którego możliwa była ocena jakości życia. Wyniki po 12 tygodniach (zarówno dla EQ5D-3L jak i EQ5D VAS) wskazują na istotną statystycznie różnicę między analizowanymi grupami. Zmianę względem wartości początkowych można uznać także za istotną klinicznie.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D – zmiana i zmiana %, na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni								
<i>Ueberall 2016</i>	EQ5D-3L – zmiana [mm VAS]	RND+ nRND	0,40 (0,32)	301	0,30 (0,30)	300	0,10 (0,05; 0,15)	TAK
	EQ5D-3L – zmiana [%]		65,2 (b/d)	301	49,6 (b/d)	300	15,6 (b/d)	TAK p<0,001
	EQ5D VAS – zmiana [mm VAS]		19,3 (22,6)	301	13,0 (21,1)	300	6,30 (2,80; 9,80)	TAK
	EQ5D VAS – zmiana [%]		29,3 (b/d)	301	19,9 (b/d)	300	9,4 (b/d)	b/d

Wśród chorych biorących udział w badaniu *Ueberall 2016* minimalną klinicznie istotną poprawę odnotowywano statystycznie istotnie częściej wśród chorych przyjmujących OKS+NAL±PPZ. Ponadto, wynik w EQ5D VAS ≥ 90 mm, czyli wartość bliska maksymalnej stwierdzana była statystycznie istotnie częściej wśród chorych przyjmujących opiniowaną technologię medyczną.

Szczegółowe obliczenia znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 44.

Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL± PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016</i>	Minimalna klinicznie istotna poprawa oceniana za pomocą kwestionariusza EQ5D-3L	RND+ nRND	212 (70,4)	301	176 (58,7)	300	1,68 (1,20; 2,35)	0,12 (0,04; 0,19)	9 (6; 25)	TAK
	Wynik ≥90 mm oceniany za pomocą kwestionariusza EQ5D VAS		43 (14,3)	301	9 (3,0)	300	5,39 (2,58; 11,27)	0,11 (0,07; 0,16)	10 (7; 15)	TAK

Po 12 tygodniach od rozpoczęcia badania odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami zarówno w całkowitym wyniku kwestionariusza EQ5D jak i podczas analizy poszczególnych domen.

Dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45.

Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D (brak problemów w poszczególnych kategoriach) na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL± PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016</i>	Brak problemów ogółem	RND+ nRND	b/d (b/d)	301	b/d (b/d)	300	b/d	b/d	b/d	TAK p<0,001
	Brak problemów w kategorii: sprawność fizyczna		137 (45,5)	301	90 (30,0)	300	1,95 (1,39; 2,73)	0,16 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK
	Brak problemów w kategorii: samoopieka		142 (47,2)	301	103 (34,3)	300	1,71 (1,23; 2,37)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK
	Brak problemów w kategorii: codzienna aktywność		120 (39,9)	301	83 (27,7)	300	1,73 (1,23; 2,44)	0,12 (0,05; 0,20)	9 (5; 20)	TAK
	Brak problemów w kategorii: ból/dyskomfort		97 (32,2)	301	56 (18,7)	300	2,07 (1,42; 3,02)	0,14 (0,07; 0,20)	8 (5; 15)	TAK
	Brak problemów w kategorii: lęk/depresja		146 (48,5)	301	116 (38,7)	300	1,49 (1,08; 2,07)	0,10 (0,02; 0,18)	10 (6; 50)	TAK

8.2.1.2. SF-12

Jakość życia oceniono także za pomocą kwestionariusza SF-12, który jest krótszą wersją kwestionariusza SF-36. Analiza wyników wskazuje na istotną statystycznie różnicę między grupami, co oznacza, iż lepszej jakości życia należy się spodziewać po zastosowaniu u chorych leku Targin® niż oksykodonu w połączeniu ze standardowym postępowaniem przeciwwzaparciowym.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-12 – zmiana, na podstawie badania Ueberall 2016

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni								
Ueberall 2016	SF-12, część dotycząca zdrowia fizycznego – zmiana [pkt]	RND+ nRND	10,4 (13,6)	301	7,9 (15,1)	300	2,50 (0,20; 4,80)	TAK
	SF-12, część dotycząca zdrowia psychicznego – zmiana [pkt]		5,0 (12,4)	301	2,5 (10,0)	300	2,50 (0,70; 4,30)	TAK

8.2.1.3. Wskaźnik QLIP

W badaniu *Ueberall 2016* oceniano jakość życia za pomocą wskaźnika QLIP. W czasie 12 tygodni trwania badania zaobserwowano znamienne statystycznie przewagę OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ w odniesieniu do częstości występowania poprawy jakości życia wg wspomnianego wskaźnika o co najmniej 30%, 50% oraz 70%, a także do wartości co najmniej założonych czy w odniesieniu do częstości występowania wyniku wskaźnika QLIP≤20 (wyższy wynik świadczy o lepszej jakości życia). Uzyskane wyniki wskazują na wyższą skuteczność OKS+NAL±PPZ w odniesieniu do poprawy jakości życia chorych względem OKS±PPZ – obydwie interwencje jednak skutkują istotną klinicznie poprawą jakości życia chorych (czyli podwyższenie wyniku o co najmniej 50%).

Wśród chorych biorących udział w badaniu *Ueberall 2016* po 12 tygodniach odnotowano statystycznie istotną różnicę między analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości

występowania klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia związanej z bólem. Należy zaznaczyć, że wartości początkowe nie różniły się istotnie statystycznie między grupami.

Obliczenia zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 47.

Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL± PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016</i>	Poprawa jakości życia wg QLIP ≥30%	RND+ nRND	273 (90,7)	301	220 (73,3)	300	3,55 (2,23; 5,65)	0,17 (0,11; 0,23)	6 (5; 10)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Poprawa jakości życia wg QLIP ≥50%	RND	95 (66,0)	144	73 (48,3)	151	2,07 (1,30; 3,31)	0,18 (0,07; 0,29)	6 (4; 15)	TAK
		nRND	124 (79,0)	157	65 (43,6)	149	4,86 (2,94; 8,02)	0,35 (0,25; 0,46)	3 (3; 4)	TAK
		RND+ nRND	219 (72,8)	301	138 (46,0)	300	3,14 (2,23; 4,41)	0,27 (0,19; 0,34)	4 (3; 6)	TAK
<i>Ueberall 2016</i>	Poprawa jakości życia wg QLIP ≥70%	RND+ nRND	100 (33,2)	301	44 (14,7)	300	2,89 (1,94; 4,32)	0,19 (0,12; 0,25)	6 (4; 9)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	QLIP ≤20	RND	12 (8,3)	144	26 (17,2)	151	0,44 (0,21; 0,90)	-0,09 (-0,16; -0,01)	12 (7; 100)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	Poprawa jakości życia wg QLIP do wartości założonych lub większa	RND	115 (79,9)	144	86 (60,0)	151	3,00 (1,78; 5,04)	0,23 (0,13; 0,33)	5 (4; 8)	TAK

Tabela 48.

Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP (klinicznie istotne pogorszenie) na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL± PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016</i>	Klinicznie istotne pogorszenie jakości życia związanej z bólem	RND+ nRND	18 (6,0)	301	49 (16,3)	300	0,33 (0,18; 0,57)	-0,10 (-0,15; -0,05)	10 (7; 20)	TAK

Przewagę OKS+NAL±PPZ odnotowano także w średniej zmianie (i zmianie %) wyniku wskaźnika QLIP. Uzyskane wyniki wskazują na wyższą skuteczność OKS+NAL±PPZ w odniesieniu do poprawy jakości życia chorych względem OKS±PPZ, jednak należy pamiętać, że obydwie interwencje skutkują istotną klinicznie poprawą jakości życia chorych.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP – zmiana i zmiana %, na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni								
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	Jakość życia wg QLIP – zmiana [pkt.]	RND	12,1 (b/d)	144	10,4 (b/d)	151	1,7 (b/d)	b/d
<i>Ueberall 2016</i>		RND+nRND	13,5 (b/d)	301	10,4 (b/d)	300	3,1 (b/d)	b/d
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	Jakość życia wg QLIP – zmiana [%]	RND	68,0 (b/d)	144	60,5 (b/d)	151	7,5 (b/d)	b/d
<i>Ueberall 2016</i>		RND+nRND	78,9 (44,2)*	301	60,8 (46,4)**	300	18,10 (10,85; 25,35)	TAK

*SD obliczono z CI odczytanego z wykresu (95% CI: 73,00; 83,00), dane należy więc traktować z ostrożnością

**SD obliczono z CI odczytanego z wykresu (95% CI: 55,50; 66,00), dane należy więc traktować z ostrożnością

Podczas analizy zdarzeń związanych z bólem odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami chorych biorącymi udział w badaniu *Ueberall 2016*. Różnice te świadczą o przewadze analizowanej technologii nad wskazanym komparatorem w zakresie oceny samopoczucia, długości snu, wzoru bólu, aktywności, nastroju, możliwości uśmierzenia bólu oraz obecności bólu i/lub zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.

Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP – zdarzenia związane z bólem na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe*

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL± PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016</i>	Brak zdarzeń związanych z bólem	RND+ nRND	99 (32,9)	301	15 (5,0)	300	9,31 (5,25; 16,50)	0,28 (0,22; 0,34)	4 (3; 5)	TAK
	Uczucie przygnębienia		31 (10,3)	301	62 (20,7)	300	0,44 (0,28; 0,70)	-0,10 (-0,16; -0,05)	10 (7; 20)	TAK
	Zmęczenie		59 (19,6)	301	90 (30,0)	300	0,57 (0,39; 0,83)	-0,10 (-0,17; -0,04)	10 (6; 25)	TAK
	Zaburzenia snu		29 (9,6)	301	67 (22,3)	300	0,37 (0,23; 0,59)	-0,13 (-0,18; -0,07)	8 (6; 15)	TAK
	Zaburzenia żołądkowe		46 (15,3)	301	70 (23,3)	300	0,59 (0,39; 0,90)	-0,08 (-0,14; -0,02)	13 (8; 50)	TAK
	Oslabiona koncentracja		37 (12,3)	301	71 (23,7)	300	0,45 (0,29; 0,70)	-0,11 (-0,17; -0,05)	10 (6; 20)	TAK
	Brak energii do prowadzenia pojazdów		31 (10,3)	301	50 (16,7)	300	0,57 (0,36; 0,93)	-0,06 (-0,12; -0,01)	17 (9; 100)	TAK
	Zmęczenie w ciągu dnia		34 (11,3)	301	56 (18,7)	300	0,55 (0,35; 0,88)	-0,07 (-0,13; -0,02)	15 (8; 50)	TAK
	Brak apetytu		17 (5,6)	301	34 (11,3)	300	0,47 (0,26; 0,86)	-0,06 (-0,10; -0,01)	17 (10; 100)	TAK
	Zaparcia		89 (29,6)	301	166 (55,3)	300	0,34 (0,24; 0,47)	-0,26 (-0,33; -0,18)	4 (4; 6)	TAK
Zawroty głowy (ang. dizziness)	5 (1,7)	301	24 (8,0)	300	0,19 (0,07; 0,52)	-0,06 (-0,10; -0,03)	17 (10; 34)	TAK		

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL± PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Nudności		2 (0,7)	301	9 (3,0)	300	0,22 (0,05; 1,01)	-0,02 (-0,04; -0,002)	50 (25; 500)	TAK
	Właściwa długość snu		286 (95,0)	301	250 (83,3)	300	3,81 (2,09; 6,96)	0,12 (0,07; 0,17)	9 (6; 15)	TAK
	Brak stałego bólu		265 (88,0)	301	239 (79,7)	300	1,88 (1,20; 2,94)	0,08 (0,03; 0,14)	13 (8; 34)	TAK

*autorzy badań podają, że nie występowały różnice między grupami w wartościach początkowych

8.2.2. Skuteczność analgetyczna

8.2.2.1. Stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI

W czasie 12 tygodni zaobserwowano częstsze występowanie poprawy wskaźnika mPDI (a więc częstsze zmniejszenie stopnia niepełnosprawności związanej z bólem) i jednocześnie większą redukcję tego wskaźnika (a więc większe zmniejszenie stopnia niepełnosprawności związanej z bólem) w grupie otrzymującej OKS+NAL±PPZ względem chorych przyjmujących OKS±PPZ. Jedynie w grupie OKS+NAL±PPZ odnotowano istotną klinicznie redukcję stopnia niepełnosprawności związanej z bólem.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 51.

Stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI – odsetek chorych z poprawą o co najmniej 50%, na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Poprawa mPDI ≥50%	RND	88 (61,1)	144	74 (49,0)	151	1,64 (1,03; 2,60)	0,12 (0,01; 0,23)	9 (5; 100)	TAK
		nRND	91 (58,0)	157	70 (47,0)	149	1,56 (0,99; 2,44)	0,11 (-0,002; 0,22)	n/d	NIE
		RND+nRND	179 (59,5)	301	144 (48,0)	300	1,59 (1,15; 2,20)	0,11 (0,04; 0,19)	10 (6; 25)	TAK

Tabela 52.

Stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI – zmiana i zmiana %, na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni								
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	mPDI – zmiana [pkt.]	RND	-23,6 (16,4)	144	-20,4 (16,5)	151	-3,20 (-6,96; 0,56)	NIE
	mPDI – zmiana procentowa [%]	RND	-56,7 (33,1)	144	-47,5 (49,7)	151	-9,20 (-18,80; 0,40)	NIE

8.2.2.2. Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX

W badaniu *Ueberall 2015* dokonano oceny nasilenia bólu w skali LBPIX (pomiar bólu w ciągu poprzednich 24 godzin). Wyższy wynik skali świadczy o wyższym nasileniu bólu. Po 12 tygodniach trwania badania odnotowano większą redukcję nasilenia bólu we wspomnianej skali w grupie OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ. Także analiza częstości występowania poprawy wyniku skali LBPIX świadczy o przewadze OKS+NAL±PPZ (tylko w tej grupie zmiana była istotna klinicznie, tj. wynik obniżył się o $\geq 50\%$).

Dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 53.

Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana i zmiana % na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD
		Średnia	N	Średnia	N	
12 tygodni						
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana najniższych wartości [mm VAS]	-10,1	144	-5,2	151	-4,9
	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana średnich wartości [mm VAS]	-27,2	144	-17,2	151	-10,0
	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana najwyższych wartości [mm VAS]	-48,6	144	-38,7	151	-9,9
	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana najniższych wartości [%]	-60,1	144	-31,5	151	-28,6
	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana średnich wartości [%]	-60,7	144	-38,2	151	-22,5
	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana najwyższych wartości [%]	-68,2	144	-53,8	151	-14,4

Tabela 54.

Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana i zmiana % na podstawie badania Ueberall 2016

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni								
Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana [mm VAS]	RND	-28,6 (b/d)	144	-20,5 (b/d)	151	n/o	n/o
Ueberall 2016 (Ueberall 2015b)		RND+nRND	-27,7 (15,9)	301	-21,7 (18,7)	300	-6,00 (-8,78; -3,22)	TAK
Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana procentowa [%]	RND	-64,6 (b/d)	144	-46,1 (b/d)	151	n/o	n/o
Ueberall 2016 (Ueberall 2015b)		RND+nRND	-62,5 (32,7)	301	-48,1 (39,6)	300	-14,40 (-20,21; -8,59)	TAK

Tabela 55.

Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – odsetek chorych z poprawą, na podstawie badania Ueberall 2016

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)	Poprawa LBPIX ≥50%	RND	108 (75,0)	144	89 (58,9)	151	2,09 (1,27; 3,44)	0,16 (0,05; 0,27)	7 (4; 20)	TAK
		nRND	101 (64,3)	157	89 (59,7)	149	1,22 (0,77; 1,93)	0,05 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
		RND+nRND	209 (69,4)	301	178 (59,3)	300	1,56 (1,11; 2,18)	0,10 (0,02; 0,18)	10 (6; 50)	TAK
Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)	Poprawa LBPIX do wartości założonych lub większa	RND	98 (68,1)	144	68 (45,0)	151	2,60 (1,62; 4,18)	0,23 (0,12; 0,34)	5 (3; 9)	TAK

8.2.2.3. Ocena nasilenia bólu w skali VAS

Analiza nasilenia bólu w skali VAS po 12 tygodniach trwania badania wykazała statystycznie i klinicznie istotną przewagę OKS+NAL±PPZ nad OKS±PPZ, zarówno w odniesieniu do zmiany lub zmiany % względem wartości początkowych, jak i w odniesieniu do częstości występowania poprawy o ≥50%.

Szczegółowe dane zostały zamieszczone w poniższych tabelach.

Tabela 56.

Ocena nasilenia bólu w skali VAS – zmiana i zmiana %*, na podstawie badania Ueberall 2016

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni							
Ueberall 2016	Ocena nasilenia bólu w skali VAS – zmiana średnich wartości [mm]	-27,5** (20,7)	301	-20,0*** (22,2)	300	-7,50 (-10,93; -4,07)	TAK
	Ocena nasilenia bólu w skali VAS – zmiana średnich wartości [%]	-57,9# (46,4)	301	-35,5## (68,2)	300	-22,40 (-31,73; -13,07)	TAK

*w publikacji podano odwrotnie dane dla zmiany i zmiany %

**na podstawie podanych wartości początkowych i końcowych analitycy wykonali obliczenia własne, różnica wynosi wówczas -27,2 mm – nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

***na podstawie podanych wartości początkowych i końcowych analitycy wykonali obliczenia własne, różnica wynosi wówczas -19,7 mm – nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

#na podstawie podanych wartości początkowych i zmiany analitycy wykonali obliczenia własne, różnica wynosi wówczas -58,3% – nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

##na podstawie podanych wartości początkowych i zmiany analitycy wykonali obliczenia własne, różnica wynosi wówczas -42,7% – nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

Tabela 57.

Ocena nasilenia bólu w skali VAS – odsetek chorych z poprawą, na podstawie badania Ueberall 2016 – wartości końcowe

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
Ueberall 2016	Poprawa ≥50%	RND+nRND	197 (65,4)	301	152 (50,7)	300	1,84 (1,33; 2,56)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK

8.2.3. Skuteczność przeciwaparciowa

8.2.3.1. Indeks funkcjonowania jelit (BFI)

W badaniu Ueberall 2016 oceniano także wskaźnik BFI, którego niższy wynik świadczy o lepszym funkcjonowaniu jelit. Po 12 tygodniach zaobserwowano znamiennej statystycznie przewagę OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ w odniesieniu do BFI, tj. mniejszy wzrost względem wartości początkowych, większy odsetek chorych ze wzrostem BFI≤50%, z wynikiem końcowym w granicach normy (≤30), z wynikiem początkowym i końcowym

w granicach normy oraz mniejszym odsetkiem chorych z klinicznie istotnym wzrostem BFI (≥ 12 punktów).

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 58.

Wskaźnik funkcjonowania jelit (BFI) – zmiana i zmiana % na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni								
<i>Ueberall 2016</i> (<i>Ueberall 2015a</i>)	BFI – zmiana [mm VAS]	RND	10,2 (b/d)	144	27,0 (b/d)	151	-16,8 (b/d)	b/d
<i>Ueberall 2016</i>		RND+nRND	10,1 (16,9)	301	28,3 (26,9)	300	-18,20 (-21,79; -14,61)	TAK
<i>Ueberall 2016</i> (<i>Ueberall 2015a</i>)	BFI – zmiana %	RND	50,2 (b/d)	144	125,0 (b/d)	151	-74,8 (b/d)	b/d
<i>Ueberall 2016</i> (<i>Ueberall 2015b</i>)		RND+nRND	50,8 (b/d)	301	142,2 (b/d)	300	-91,4 (b/d)	b/d

Tabela 59.

Wzrost wskaźnika funkcjonowania jelit (BFI), na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016</i> (<i>Ueberall 2015a</i>)	Wzrost BFI≤50%	RND	111 (77,1)	144	88 (58,3)	151	2,41 (1,45; 3,99)	0,19 (0,08; 0,29)	6 (4; 13)	TAK
<i>Ueberall 2016</i> (<i>Ueberall 2015a</i> , <i>Ueberall 2015b</i>)	BFI – wynik końcowy w granicach normy	RND	82 (56,9)	144	47 (31,1)	151	2,93 (1,82; 4,72)	0,26 (0,15; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
		nRND	82 (52,2)	157	51 (34,2)	149	2,10 (1,32; 3,33)	0,18 (0,07; 0,29)	6 (4; 15)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		RND+nRND	164 (54,5)	301	98 (32,7)	300	2,47 (1,77; 3,44)	0,22 (0,14; 0,30)	5 (4; 8)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	BFI – wynik początkowy i końcowy w granicach normy	RND	82 (81,2)	101	47 (46,1)	102	5,05 (2,68; 9,51)	0,35 (0,23; 0,47)	3 (3; 5)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Klinicznie istotny wzrost BFI	RND	64 (44,4)	144	103 (68,2)	151	0,37 (0,23; 0,60)	-0,24 -0,35; -0,13	5 (3; 8)	TAK
		nRND	61 (38,9)	157	103 (69,1)	149	0,28 (0,18; 0,46)	-0,30 -0,41; -0,20	4 (3; 5)	TAK
		RND+nRND	125 (41,5)	301	206 (68,7)	300	0,32 (0,23; 0,45)	-0,27 -0,35; -0,19	4 (3; 6)	TAK

8.2.3.2. Spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs)

W obydwu badanych grupach w badaniu *Ueberall 2016* odnotowano zmniejszenie częstości występowania spontanicznych pełnych ruchów jelita. W 12. tygodniu badania występowały one istotnie statystycznie częściej w grupie OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ. Dodatkowo, w grupie badanej odnotowano znamienne statystycznie przewagę nad grupą kontrolną w odniesieniu do zmniejszenia CSBMs≥1 tygodniowo względem początku badania oraz CSBMs≥4 tygodniowo. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ co do CSBMs.

Dane zaprezentowano poniżej.

Tabela 60.

Częstość występowania spontanicznych pełnych ruchów jelita (CSBMs), na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	CSBMs ≥1 tygodniowo mniej względem początku badania	RND	13 (9,0)	144	61 (40,4)	151	0,15 (0,08; 0,28)	-0,31 (-0,40; -0,22)	4 (3; 5)	TAK
		nRND	18 (11,5)	157	66 (44,3)	149	0,16 (0,09; 0,29)	-0,33 (-0,42; -0,23)	4 (3; 5)	TAK
		RND+nRND	31 (10,3)	301	127 (42,3)	300	0,16 (0,10; 0,24)	-0,32 (-0,39; -0,25)	4 (3; 4)	TAK
	CSBMs ≥4 tygodniowo	RND	89 (61,8)	144	53 (35,1)	151	2,99 (1,86; 4,81)	0,27 (0,16; 0,38)	4 (3; 7)	TAK
		nRND	98 (62,4)	157	57 (38,3)	149	2,68 (1,69; 4,26)	0,24 (0,13; 0,35)	5 (3; 8)	TAK
		RND+nRND	187 (62,1)	301	110 (36,7)	300	2,83 (2,04; 3,94)	0,25 (0,18; 0,33)	4 (4; 6)	TAK

Tabela 61.

Spontaniczne pełne ruchy jelita CSBMs na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni								
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	CSBMs [n/tydzień]	RND	3,9 (1,7)	144	2,8 (2,0)	151	1,10 (0,68; 1,52)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015b)</i>		RND+nRND	3,9 (1,8)	301	2,8 (2,0)	300	1,10 (0,80; 1,40)	TAK

8.2.3.3. Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe

W badaniu *Ueberall 2016* oceniano częstość stosowania doraźnego postępowania przeciwzaparciowego. W 12. tygodniu badania odnotowano znamienne statystycznie przewagę OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ w odniesieniu do wskazanego punktu końcowego, tj.:

- ⊗ odsetka chorych, którzy w 12. tygodniu nie stosowali doraźnego postępowania przeciwzaparciowego (leki na receptę) u chorych, którzy nie stosowali go na początku badania;
- ⊗ odsetka chorych, którzy w 12. tygodniu stosowali doraźne postępowanie przeciwzaparciowe (leki na receptę) u chorych, którzy nie stosowali go na początku badania;
- ⊗ odsetka chorych, którzy w 12. tygodniu stosowali postępowanie przeciwzaparciowe inne niż leki na receptę u chorych, którzy nie stosowali go na początku badania;
- ⊗ odsetka chorych stosujących doraźne postępowanie przeciwzaparciowe;
- ⊗ odsetka chorych stosujących doraźne postępowanie przeciwzaparciowe z powodu działań niepożądanych wywołanych opioidami.

Szczegóły zaprezentowano poniżej.

Tabela 62.

Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	Brak doraźnego postępowania przeciwzaparciowego (leki na receptę) u osób, które nie stosowały ich na początku badania*	RND	85 (59,0)	144	55 (36,4)	151	2,51 (1,57; 4,02)	0,23 (0,11; 0,34)	5 (3; 10)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe (leki na receptę) u osób, które nie stosowały ich na początku badania	RND	16 (15,8)	101	47 (46,1)	102	0,22 (0,11; 0,43)	-0,30 (-0,42; -0,18)	4 (3; 6)	TAK
		nRND	4 (3,0)	132	54 (41,9)	129	0,04 (0,02; 0,12)	-0,39 (-0,48; -0,30)	3 (3; 4)	TAK
		RND+nRND	20 (8,6)	233	101 (43,7)	231	0,12 (0,07; 0,20)	-0,35 (-0,42; -0,28)	3 (3; 4)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Postępowanie przeciwzaparciowe: leki bez recepty, zmiana diety i/lub ćwiczeń fizycznych u osób, które nie stosowały ich na początku badania	RND	27 (26,7)	101	78 (81,3)	96	0,08 (0,04; 0,17)	-0,55 (-0,66; -0,43)	2 (2; 3)	TAK
		nRND	31 (27,4)	113	90 (84,9)	106	0,07 (0,03; 0,13)	-0,57 (-0,68; -0,47)	2 (2; 3)	TAK
		RND+nRND	58 (27,1)	214	168 (83,2)	202	0,08 (0,05; 0,12)	-0,56 (-0,64; -0,48)	2 (2; 3)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015b)</i>	Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe	RND	43 (29,9)	144	83 (55,0)	151	0,35 (0,22; 0,56)	-0,25 (-0,36; -0,14)	4 (3; 8)	TAK
		nRND	45 (28,7)	157	87 (58,4)	149	0,29 (0,18; 0,46)	-0,30 (-0,40; -0,19)	4 (3; 6)	TAK
		RND+nRND	88 (29,2)	301	170 (56,7)	300	0,32 (0,23; 0,44)	-0,27 (-0,35; -0,20)	4 (3; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Ueberall 2016</i>	Doraźne postępowanie przeciw-zaparciowe stosowane z powodu działań niepożądanych wywołanych opioidami	RND+nRND	44 (20,6)	214	99 (46,7)	212	0,30 (0,19; 0,45)	-0,26 (-0,35; -0,18)	4 (3; 6)	TAK

*w obydwu grupach wartości były niższe niż na początku badania

8.2.4. Ocena ogólnej skuteczności leczenia

8.2.4.1. Odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy)

W badaniu *Ueberall 2016* oceniano odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy). W 12. tygodniu badania odnotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie wspomnianej odpowiedzi na leczenie w grupie przyjmującej OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy), na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	Odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy)	RND	32 (22,2)	144	14 (9,3)	151	2,80 (1,42; 5,50)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK

8.2.4.2. Odpowiedź na leczenie (drugorzędowy punkt końcowy)

Odpowiedź na leczenie była oceniana także jako drugorzędowy punkt końcowy (różnica w definicji rozstała wskazana powyżej – Rozdział 7.2.1.1). Także w odniesieniu do tego punktu końcowego zaobserwowano znamienne statystycznie przewagę OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Odpowiedź na leczenie (drugorzędowy punkt końcowy), na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016</i>	Odpowiedź na leczenie	RND	103 (71,5)	144	77 (51,0)	151	2,41 (1,49; 3,91)	0,21 (0,10; 0,31)	5 (4; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL ±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
(Ueberall 2015a)	(drugorzędowy punkt końcowy)									

8.2.4.3. Zadowolenie lekarza z leczenia

Na podstawie danych z publikacji *Ueberall 2015a* i *Ueberall 2015b* nie można obliczyć parametrów dla kohorty nierandomizowanej, ponieważ liczba chorych, w przypadku których lekarz wyrażał zadowolenie z leczenia, obliczona jako różnica pomiędzy wynikiem RND+nRND a wynikiem RND przekracza 100% chorych z kohorty nRND.

W badaniu *Ueberall 2016* u chorych w grupie OKS+NAL±PPZ w porównaniu do OKS±PPZ zaobserwowano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych, z których leczenia lekarz był bardziej zadowolony w 12. tygodniu badania, niż na jego początku a także w przypadku których stwierdzano lepsze, dużo lepsze lub znacznie lepsze ogólne zadowolenie lekarzy z leczenia. Ponadto, po 12 tygodniach w grupie OKS+NAL±PPZ stwierdzono statystycznie istotnie większy odsetek chorych, w przypadku których odnotowano dobrą lub bardzo dobrą ocenę stopnia zadowolenia lekarza w zakresie tolerancji leczenia, oceny żołądka i jelit, ośrodkowego układu nerwowego oraz ogólnej jakości życia.

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 65.
Zadowolenie lekarza z leczenia, na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016</i> (<i>Ueberall 2015a</i> , <i>Ueberall 2015b</i>)	Zadowolenie lekarza z leczenia wyższe niż na początku badania	RND	106 (73,6)	144	71 (47,0)	151	3,14 (1,93; 5,13)	0,27 (0,16; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
		RND+nRND	273 (90,7)	301	194 (64,7)	300	5,33 (3,38; 8,40)	0,26 (0,20; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
<i>Ueberall 2016</i>	Lepsze, dużo lepsze lub znacznie lepsze ogólne zadowolenie lekarzy z leczenia	RND+nRND	273 (90,7)	301	186 (62,0)	300	5,98 (3,80; 9,40)	0,29 (0,22; 0,35)	4 (3; 5)	TAK
	Dobra lub bardzo dobra ogólna tolerancja leczenia		232 (77,1)	301	125 (41,7)	300	4,71 (3,31; 6,70)	0,35 (0,28; 0,43)	3 (3; 4)	TAK
	Dobra lub bardzo dobra tolerancja leczenia (ocena żołądka i jelit)		220 (73,1)	301	136 (45,3)	300	3,28 (2,33; 4,61)	0,28 (0,20; 0,35)	4 (3; 5)	TAK
	Dobra lub bardzo dobra tolerancja leczenia (ocena ośrodkowego układu nerwowego)		299 (99,3)	301	285 (95,0)	300	7,87 (1,78; 34,71)	0,04 (0,02; 0,07)	25 (15; 50)	TAK
	Dobra lub bardzo dobra tolerancja		227 (75,4)	301	166 (55,3)	300	2,48 (1,75; 3,50)	0,20 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK

8.2.4.4. Stan zdrowia chorych

Bardzo dużą lub dużą poprawę stanu zdrowia chorych odnotowywano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (OKS+NAL±PPZ), niż w grupie kontrolnej (OKS±PPZ).

Ponizsza tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 66.
Stan zdrowia chorych, na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Bardzo duża lub duża poprawa stanu zdrowia	RND	125 (86,8)	144	82 (54,3)	151	5,54 (3,10; 9,88)	0,33 (0,23; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
		nRND	140 (89,2)	157	69 (46,3)	149	9,55 (5,25; 17,36)	0,43 (0,33; 0,52)	3 (2; 4)	TAK
		RND+nRND	265 (88,0)	301	151 (50,3)	300	7,26 (4,80; 11,00)	0,38 (0,31; 0,44)	3 (3; 4)	TAK

8.3. Ocena skuteczności praktycznej

Do oceny skuteczności praktycznej oksykodonu i naloksonu (\pm PPZ) włączono 5 badań obserwacyjnych: *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013*, *Rychlik 2012* (wraz z publikacją *Rychlik 2011*) oraz badanie *Schutter 2010*.

Ocenianymi punktami końcowymi były:

- ⊕ jakość życia oceniana na podstawie:
 - ⊗ kwestionariusza BPI-SF;
 - ⊗ kwestionariusza SF-36;
 - ⊗ kwestionariusza EQ5D;
- ⊕ skuteczność analgetyczna oceniana na podstawie:
 - ⊗ oceny nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF;
 - ⊗ oceny nasilenia bólu w skali MPSS;
 - ⊗ oceny nasilenia bólu w skali PIS;
 - ⊗ doraźnego stosowania analgetyku;
- ⊕ skuteczność przeciwaparciowa oceniana za pomocą:
 - ⊗ indeksu funkcjonowania jelit BFI;
 - ⊗ oceny objawów zaparc przez chorego PAC-SYM;
 - ⊗ doraźnego postępowania przeciwaparciowego;
- ⊕ ocena ogólnej skuteczności leczenia:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie;
 - ⊗ akceptacja leczenia przez chorego w ocenie lekarza;
 - ⊗ skuteczność leczenia w ocenie chorego i lekarza;
 - ⊗ postrzeganie skuteczności terapii – ocena w skali PGIC.

Przedstawiono dane dla najdłuższego wiarygodnego okresu obserwacji z pełnymi danymi.

Wyniki zostały zaprezentowane w poniższych podrozdziałach.

8.3.1. Jakość życia

Jakość życia chorych była przedmiotem analizy w badaniach *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*, *Rychlik 2012* (w tym publikacja *Rychlik 2011*) i *Schutter 2010*.

8.3.1.1. Jakość życia oceniana kwestionariuszem BPI-SF

W badaniu *Schutter 2010* oceniano zmianę wpływu bólu na zadowolenie z życia, a także zmianę zaburzenia nastroju. Dla tych punktów końcowych, a także dla całkowitej sumy punktów na podstawie kwestionariusza BPI-SF, zaobserwowano poprawę po 4 tygodniach leczenia. W badaniu tym podano również informację, że całkowita poprawa wyniku jakości życia wyniosła 43% (a więc była istotna klinicznie, ponieważ w 10-punktowej skali zmianę o co najmniej 2 punkty uznaje się za istotną klinicznie).

Wyniki z badania *Hesselbarth 2014* wskazują na istotną statystycznie i klinicznie redukcję zaburzeń funkcjonowania związanych z bólem ocenianych za pomocą kwestionariusza BPI-SF w czasie 4-6 tygodni u chorych przyjmujących OKS+NAL±PPZ. Dodatkowo, według autorów publikacji *Hesselbarth 2014* podczas trwania badania zaobserwowano zmniejszenie wyników dla wszystkich siedmiu elementów kwestionariusza BPI-SF (dane nie zostały opublikowane), co jest zjawiskiem korzystnym i świadczy o skuteczności leczenia w odniesieniu do jakości życia chorych.

Na podstawie publikacji *Rychlik 2011* (uwzględniającej niepełną liczbę chorych włączonych do badania *Rychlik 2012*), zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w przypadku wpływu bólu na codzienne życie i poprawę w udręce w bólu w czasie 6 miesięcy. Z kolei w badaniu *Rychlik 2012* odnotowano poprawę jakości życia zarówno po 6 jak i po 12 miesiącach (obniżenie wyniku w przypadku oceny najgorszego bólu w czasie ostatnich 24 godzin, podwyższenie wyniku w przypadku zmniejszenia nasilenia bólu oraz ogólne obniżenie wyniku w kwestionariuszu BPI-SF).

Dostępne wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 67.

Zmiana jakości życia na podstawie kwestionariusza BPI-SF na podstawie badań Hesselbarth 2014, Rychlik 2012 oraz Schutter 2010

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N	
4 tygodnie								
Schutter 2010	Wpływ bólu na zadowolenie z życia [pkt.]	6,0 (2,5)	2154	3,0 (2,3)	2154	-3,0 (b/d)	2154	b/d
	Zaburzenia nastroju [pkt.]	6,0 (2,3)	2152	3,1 (2,2)	2152	-2,9 (b/d)	2152	b/d
	Suma wyniku [pkt.]	41,1 (13,1)	2023	23,2 (13,4)	2023	-17,9 (b/d)	2023	b/d
4-6 tygodni								
Hesselbarth 2014	Zaburzenia funkcjonowania związane z bólem [pkt.]	6,1 (1,82)	320	3,6 (2,12)	320	-2,4 (2,3)*	320	TAK p<0,0001*
6 miesięcy								
Rychlik 2012 (Rychlik 2011)	Wpływ bólu na codzienne życie [pkt.]	b/d	b/d	b/d	b/d	-10,6 (15,5)	317	b/d
	Ułga w bólu (zmniejszenie natężenia bólu) [%]	b/d	b/d	b/d	b/d	-19,7 (27,5)	150	b/d
Rychlik 2012	Najgorszy ból w czasie ostatnich 24 godzin [pkt.]	7,41 (b/d)	b/d	4,87 (b/d)	b/d	-2,54 (b/d)	560	b/d
	Ułga w bólu (zmniejszenie nasilenia bólu) [%]	39,18 (b/d)	b/d	60,63 (b/d)	b/d	21,45 (b/d)	560	b/d
	Suma wyniku (nasilenie bólu) [pkt.]	24,23 (b/d)	b/d	14,89 (b/d)	b/d	-9,34 (b/d)	560	b/d
12 miesięcy								
Rychlik 2012	Najgorszy ból w czasie ostatnich 24 godzin [pkt.]	7,41 (b/d)	b/d	4,42 (b/d)	b/d	-2,99 (b/d)	560	b/d
	Ułga w bólu (zmniejszenie nasilenia bólu) [%]	39,18 (b/d)	b/d	64,16 (b/d)	b/d	24,98 (b/d)**	560	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N	
	Suma wyniku (nasilenie bólu) [pkt.]	24,23 (b/d)	b/d	13,27 (b/d)	b/d	-10,96 (b/d)	560	b/d

*dane z publikacji – zgodnie z obliczeniami analityków MD dla grupy OKS+NAL±PPZ powinna wynosić 2,5, rozbieżność najprawdopodobniej wynika z zaokrąglenia danych do 0,1

**standaryzowany wynik podany w badaniu wynosi 24,14, N=356

8.3.1.2. Jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-36

Dane z publikacji *Rychlik 2011* (uwzględniające niepełną liczbę chorych, którzy zostali zakwalifikowani do badania *Rychlik 2012*) pozwoliły na wnioskowanie na temat poprawy jakości życia w czasie 6 miesięcy na podstawie kwestionariusza SF-36 zarówno odnośnie oceny stanu fizycznego jak i psychicznego. Zastosowanie oksykodonu w połączeniu z naloksonem widocznie poprawia jakość życia w aspekcie oceny stanu fizycznego oraz psychicznego.

Na podstawie danych z badania *Rychlik 2012*, w którym została uwzględniona już pełna liczba chorych ostatecznie włączonych do badania odnotowano poprawę jakości życia wśród chorych z bólem nienowotworowym zarówno w czasie 6 jak i 12 miesięcy. Wynik ten dowodzi więc, iż zastosowanie oksykodonu z naloksonem poprawia jakość życia w aspekcie oceny stanu fizycznego oraz psychicznego.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 68.
Zmiana jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 na podstawie badania Rychlik 2012

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N
6 miesięcy							
Rychlik 2012 (Rychlik 2011)	Zmiana oceny stanu fizycznego [pkt.]	28,2* (b/d)	b/d	35,9* (b/d)	b/d	7,2 (10,3)**	146
	Zmiana oceny stanu psychicznego [pkt.]	37,8* (b/d)	b/d	42,8* (b/d)	b/d	6,3 (11,0)**	146
Rychlik 2012	Zmiana oceny stanu fizycznego [pkt.]	27,3 (b/d)	b/d	34,3 (b/d)	b/d	7,0 (b/d)	356
	Zmiana oceny stanu psychicznego [pkt.]	37,5 (b/d)	b/d	43,4 (b/d)	b/d	5,9 (b/d)	356
12 miesięcy							
Rychlik 2012	Zmiana oceny stanu fizycznego [pkt.]	27,3 (b/d)	b/d	36,8 (b/d)	b/d	9,5 (b/d)***	560
	Zmiana oceny stanu psychicznego [pkt.]	37,5 (b/d)	b/d	43,8 (b/d)	b/d	6,3 (b/d)#	560

* autorzy nie podali dla jakiej liczby chorych przedstawiono średnią

** dane z badania

***standaryzowany wynik podany w badaniu wynosi 9,65 (SD=10,29), N=356

#standaryzowany wynik podany w badaniu wynosi 6,34 (SD=12,82), N=356

8.3.1.3. Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D

Jakość życia badano także za pomocą kwestionariusza EQ5D. W badaniu *Poelaert 2015* porównano OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ. Wynik tego kwestionariusza ogółem oraz wynik w skali EQ5D VAS był istotnie statystycznie wyższy po 18 tygodniach przyjmowania OKS+NAL±PPZ, niż na początku badania, czyli po terapii zawierającej OKS±PPZ. Różnica ta świadczy o tym, że możliwe jest zaobserwowanie poprawy jakości życia po zmianie terapii składającej się z OKS i PPZ na OKS+NAL±PPZ.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ5D na podstawie badania Poelaert 2015

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Poelaert 2015	EQ5D [pkt.]	18 tygodni**		≥30 dni		0,275 (0,202; 0,347) p<0,001
		0,522 (0,275)	b/d	0,247 (0,233)	b/d	
	EQ5D VAS [pkt.]	58,2 (16,8)	b/d	33,0 (13,0)	b/d	25,2 (20,1; 30,3) p<0,001

*dane z publikacji

**nie podano dokładnej informacji, kiedy wystąpiła ostatnia wizyta – analitycy przyjęli najbardziej prawdopodobny okres obserwacji

W badaniu *Hesselbarth 2014* jakość życia oceniano także za pomocą kwestionariusza EQ5D. U chorych otrzymujących OKS+NAL±PPZ zaobserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku EQ5D VAS. Dodatkowo, odnotowano zwiększenie odsetka chorych z brakiem problemów w odniesieniu do wszystkich kategorii kwestionariusza EQ5D. Wyniki te potwierdzają, iż stosowanie OKS+NAL±PPZ wiąże się z poprawą jakości życia chorych z analizowanej populacji.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 70.

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ5D VAS na podstawie badania Hesselbarth 2014

Badanie	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N	
4-6 tygodni								
<i>Hesselbarth 2014</i>	EQ5D VAS [pkt.]	39,2 (18,90)	320	60,0 (21,11)	320	20,8 (24,2)*	320	TAK p<0,0001*

*dana z publikacji

Tabela 71.

Ocena jakości życia na podstawie poszczególnych kategorii kwestionariusza EQ5D na podstawie badania *Hesselbarth 2014*

Badanie	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych		IS
		n (%)*	N	n (%)*	N	n (%)	N	
4-6 tygodni								
<i>Hesselbarth 2014</i>	Brak problemów w kategorii: lęk/depresja	89 (27,8)	320	182 (56,9)	320	93 (29,1)	320	b/d
	Brak problemów w kategorii: sprawność fizyczna	38 (11,9)	320	115 (35,9)	320	77 (24,1)	320	
	Brak problemów w kategorii: samoopieka	137 (42,8)	320	189 (59,1)	320	52 (16,3)	320	
	Brak problemów w kategorii: codzienna aktywność	29 (9,1)	320	99 (30,9)	320	70 (21,9)	320	
	Brak problemów w kategorii: ból/dyskomfort	0 (0,0)	320	61 (19,1)	320	61 (19,1)	320	

*n obliczone na podstawie % i N

8.3.2. Skuteczność analgetyczna

Skuteczność analgetyczna terapii była oceniana w badaniach *Poelaert 2015*, *Schutter 2010*, *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013* oraz w publikacji *Rychlik 2011*.

Istotne kliniczne zmniejszenie dolegliwości bólowych na podstawie kwestionariusza BPI-SF zostało zaobserwowane w przypadku najsilniejszego, najłagodniejszego i średniego nasilenia bólu w czasie ostatnich 24 godzin oraz w przypadku bólu w chwili badania na podstawie badania *Schutter 2010*.

W badaniu *Hesselbarth 2014* nasilenie bólu oceniano w skali PIS (NRS) oraz w kwestionariuszu BPI-SF. Przyjmowanie OKS+NAL±PPZ wiązało się z obniżeniem wyników dla obydwu parametrów (zjawisko korzystne, świadczące o zmniejszeniu nasilenia bólu) – zmiana w przypadku skali NRS była istotna statystycznie.

Poprawa w dolegliwościach bólowych została również zaobserwowana w publikacji *Rychlik 2011* zarówno na podstawie kwestionariusza BPI-SF jak i skali MPSS.

W badaniu *Gatti 2013* oceniano zmianę nasilenia bólu w skali PIS (NRS). W trakcie ostatniej wizyty, po 2 miesiącach obserwacji, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu względem wartości początkowych.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 72.

Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF, MPSS lub PIS (NRS) na podstawie badań *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013*, *Rychlik 2012* (wraz z publikacją *Rychlik 2011*) oraz *Schutter 2010*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych		IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD/95% CI)*	N	
4 tygodnie								
<i>Schutter 2010</i>	Najsilniejszy ból w ciągu ostatnich 24 h na podstawie kwestionariusza BPI-SF [pkt.]	6,8 (1,8)	2173	3,9 (2,1)	2173	-2,9 (95% CI: 2,8; 3,0)	2173	TAK p<0,001
	Najłagodniejszy ból w ciągu ostatnich 24 h na podstawie kwestionariusza BPI-SF [pkt.]	4,1 (b/d)	2168	2,0 (b/d)	2168	-2,1 (95% CI: 2,0; 2,2)	2168	TAK p<0,001
	Średnie nasilenie bólu w ciągu ostatnich 24 h na podstawie kwestionariusza BPI-SF [pkt.]	5,6 (b/d)	2151	3,1 (b/d)	2151	-2,5 (95% CI: 2,3; 2,5)	2151	TAK p<0,001
	Nasilenie bólu w chwili badania po czasie 4 tygodni na podstawie kwestionariusza BPI-SF [pkt.]	5,5 (b/d)	b/d	2,8 (b/d)	b/d	-2,7 (95% CI: 2,6; 2,8)	b/d	TAK p<0,001
4-6 tygodni								
<i>Hesselbarth 2014</i>	Średnie nasilenie bólu w ciągu ostatnich 24 h w skali PIS (NRS) [pkt.]	7,0 (1,5)	320	4,1 (2,01)	320	-2,9 (SD=2,3)	320	TAK p<0,0001
	Średnia zmiana nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF [pkt.]	b/d	320	b/d	320	-2,5 (SD=2,1)	320	b/d
2 miesiące								
<i>Gatti 2013</i>	Ocena nasilenia bólu w skali PIS (NRS) [pkt.]	7,0 (1,3)	1 051	2,3 (1,4)	1 051	-4,7 (b/d)	1 051	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych		IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD/95% CI)*	N	
6 miesięcy								
<i>Rychlik 2012 (Rychlik 2011)</i>	Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza MPSS [pkt.]	2,4 (0,7)	341	1,8 (0,8)	186	-0,6 (b/d)	b/d	b/d
	Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF [pkt.]	b/d	b/d	b/d	317	-9,1 (SD=9,0)	317	b/d

*dane z publikacji

Z kolei w badaniu *Poelaert 2015* skuteczność analgetyczną oceniono za pomocą skali PIS NRS. Po 12 tygodniach przyjmowania OKS+NAL±PPZ zaobserwowano istotnie statystycznie niższe nasilenie bólu (które dodatkowo zmniejszyło się podczas kolejnych 6 tygodni) względem poprzedniej terapii (OKS±PPZ). Świadczy to o znaczącej przewadze OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ w odniesieniu do skuteczności analgetycznej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 73.
Ocena nasilenia bólu za pomocą skali PIS (NRS) na podstawie badania *Poelaert 2015*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
<i>Poelaert 2015</i>	Ocena nasilenia bólu w skali PIS (NRS) [pkt.]***	12 tygodni		≥30 dni		-2,1 (-1,66; -2,54)** p<0,001
		4,6 (1,5)	54	6,8 (1,5)	60	

*dane z publikacji

**wynik uzyskany z wykorzystaniem modelu liniowego z efektami mieszanymi

***ocena nasilenia bólu oceniona w 18. tygodniu wynosiła średnio 3,0 punkty w grupie OKS+NAL±PPZ – różnica między tą grupą, a grupą OKS±PPZ była istotna statystycznie (MD=3,8 punkta; p<0,05)

W badaniu *Schutter 2010* i publikacji *Rychlik 2011* do badania *Rychlik 2012* rejestrowano objawy bólowe w czasie 24 godzin. Na podstawie ograniczonych danych z badania *Schutter 2010* możliwe jest wskazanie, że pod koniec terapii większa część chorych nie odczuwała dolegliwości bólowych w czasie 24 godzin. Na podstawie publikacji *Rychlik 2011* można stwierdzić, że liczba chorych z objawami bólowymi pod koniec 6-miesięcznej terapii znacznie się zmniejszyła, natomiast liczba chorych bez objawów bólowych nieznacznie zwiększyła się.

Wyniki podano w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 74.

Ocena obecności bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF na podstawie badań Rychlik 2012 (publikacja Rychlik 2011) oraz Schutter 2010

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa	
		n (%)	N	n (%)	N
4 tygodnie					
<i>Schutter 2010</i>	Brak bólu w ciągu ostatnich 24 h	b/d (11,60)	b/d	b/d (33,80)	b/d
6 miesięcy					
<i>Rychlik 2012 (Rychlik 2011)</i>	Obecność objawów bólowych w ciągu ostatnich 24 h	210 (79,8)	263	90 (60,4)	149
	Brak objawów bólowych w ciągu ostatnich 24 h	53 (20,2)	263	59 (39,6)	149

Dane z badania *Schutter 2010* pozwoliły na wnioskowanie, że pod koniec 4 tygodniowej terapii mniejszy odsetek chorych wymagał doraźnego stosowania analgetyków. Wynik ten, ze względu na ograniczone dane, należy jednak traktować z ostrożnością. W badaniu *Gatti 2013* również przedstawiono dane, które wskazują na skuteczność terapii oksykodonom i naloksonem. Różnica w odsetku chorych przyjmujących doraźne leczenie analgetyczne pod koniec badania względem wartości początkowych jest w tym przypadku znaczna, co świadczy o skutecznym działaniu oksykodonu w połączeniu z naloksonem.

W poniższej tabeli zamieszczono dostępne dane.

Tabela 75.

Doraźne stosowanie analgetyku na podstawie badań Gatti 2013 oraz Schutter 2010

Badanie	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa	
		n (%)	N	n (%)	N
4 tygodnie					
<i>Schutter 2010</i>	Doraźne stosowanie analgetyku	b/d (11,50)	b/d	b/d (8,70)	b/d
2 miesiące					
<i>Gatti 2013</i>	Doraźne stosowanie analgetyku	556 (52,9)	1051	25 (2,4)	1051

Wyniki z badania *Poelaert 2015* wskazują na znamiennej statystycznie różnicę w częstotliwości doraźnego stosowania analgetyku po 12 tygodniach przyjmowania OKS+NAL±PPZ względem poprzedniej terapii, tj. OKS±PPZ (różnica na korzyść OKS+NAL±PPZ).

Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 76.

Doraźne stosowanie analgetyku na podstawie badania *Poelaert 2015*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		Różnica
		n (%)	N	n (%)	N	
<i>Poelaert 2015</i>	Doraźne stosowanie analgetyku	12 tygodni		≥30 dni		13,1* p<0,001
		26 (41,9)	b/d	44 (64,7)	b/d	

*wynik uzyskany z wykorzystaniem testu statystycznego dla prób zależnych (McNemar χ^2)

8.3.3. Skuteczność przeciwzaparciowa

Na podstawie badań *Poelaert 2015*, *Schutter 2010*, *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013* oraz publikacji *Rychlik 2011* oceniono skuteczność przeciwzaparciową analizowanej terapii.

W badaniu *Poelaert 2015* skuteczność przeciwzaparciową oceniono za pomocą BFI (niższy wynik świadczy o lepszym funkcjonowaniu jelit). Po 12 tygodniach stosowania OKS+NAL±PPZ zaobserwowano znamiennej statystycznie i klinicznie poprawę funkcjonowania jelit względem poprzedniej terapii (OKS±PPZ).

Dane zilustrowano w poniższej tabeli.

Tabela 77.

Indeks funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badania *Poelaert 2015*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
<i>Poelaert 2015</i>	BFI** [mm VAS]	12 tygodni		≥30 dni		-48,5 (-44,4; -52,7)*** p<0,001
		21,3 (13,2)	61	70,8 (16,2)	67	

*dane z publikacji

**podczas terapii OKS+NAL±PPZ BFI poprawiało się tygodniowo średnio o 3,4 punkta (95% CI: -3,8; -3,0) – poprawę tę uznaje się za klinicznie istotną; po 6 tyg. terapii BFI wynosiło <30 co oznacza, że u chorych nie występowały już zaparcia poopiodowe

***wynik uzyskany z wykorzystaniem modelu liniowego z efektami mieszanymi

Poprawę wyników zaobserwowano dla indeksu funkcjonowania jelit (BFI) w czasie 4 tygodni na podstawie badania *Schutter 2010*, szczególnie w przypadku łatwości wypróżnienia i oceny ciężkości zaparcia.

Także w badaniu *Hesselbarth 2014* odnotowano istotną statystycznie redukcję wyniku BFI dla chorych przyjmujących OKS+NAL±PPZ.

Zaobserwowano także poprawę funkcjonowania jelit na podstawie wyniku BFI z publikacji *Rychlik 2011* po 6 miesiącach, a także w czasie 2 miesięcy na podstawie badania *Gatti 2013*. W badaniu *Gatti 2013* odnotowano statystycznie istotną różnicę między wartością początkową i końcową, przy czym redukcja wyniku już po 15 dniach była istotna klinicznie.

W większości wspomnianych badań przyjmowanie OKS+NAL±PPZ doprowadziło do istotnego klinicznie (>12 punktów) obniżenia ogólnego wyniku BFI poniżej 30, tj. górnej granicy normy.

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 78.
Indeks funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badań *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013*, *Rychlik 2012* (publikacja *Rychlik 2011*) oraz *Schutter 2010*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowej		IS	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N		
4 tygodnie									
<i>Schutter 2010</i>	BFI [mm VAS]	Ogółem	38,2 (30,7)	6444	15,1 (18,5)	6444	-23,1 (b/d)	6444	TAK p<0,001
		Łatwość wypróżnienia	42,1 (32,4)	6444	17,1 (20,4)	6444	-25,0 (b/d)	6444	TAK p<0,001
		Poczucie niepełnego wypróżnienia	34,1 (31,9)	6444	13,9 (19,9)	6444	-20,2 (b/d)	6444	TAK p<0,001
		Ocena ciężkości zaparcia	38,5 (33,5)	6444	14,4 (19,6)	6444	-24,1 (b/d)	6444	TAK p<0,001
4-6 tygodni									
<i>Hesselbarth 2014</i>	BFI [mm VAS]	31,9 (30,60)	320	15,9 (19,72)	320	-16,0 (27,6)*	320	TAK p<0,0001	
2 miesiące									
<i>Gatti 2013</i>	BFI [mm VAS]	71,5 (21,1)	1051	34,8 (21,6)	1051	-36,7 (b/d)	1051	TAK p<0,001	
6 miesięcy									
<i>Rychlik 2012</i> (<i>Rychlik 2011</i>)	BFI [mm VAS]	33,5 (31,6)	360	22,2 (24,3)	360	-11,3 (b/d)	360	b/d	

*wynik z publikacji

W badaniu *Gatti 2013* odnotowano również znamiennej statystycznie spadek liczby chorych z BFI>60 po 2 miesiącach trwania terapii.

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 79.
Zmiana częstości występowania BFI>60 na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS dla zmiany
		n (%)	N	n (%)	N	
2 miesiące						
<i>Gatti 2013</i>	Liczba chorych z BFI>60	722 (68,7)	1051	105 (10,3)*	1051	TAK p<0,001*

*dana z publikacji

Odnotowano również poprawę w przypadku oceny objawów zaparc na podstawie kwestionariusza PAC-SYM po 6 miesiącach względem wartości początkowych na podstawie badania *Rychlik 2011*. Poprawa ta nie była jednak istotna klinicznie.

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 80.
Ocena objawów zaparc przez chorego (PAC-SYM) na podstawie badania *Rychlik 2012* (publikacja *Rychlik 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N
6 miesięcy							
<i>Rychlik 2012</i> (<i>Rychlik 2011</i>)	Ocena objawów zaparc w obrębie jamy brzusznej przez chorego (PAC-SYM) [pkt.]	1,01 (b/d)	b/d	0,68 (b/d)	b/d	-0,33 (b/d)	b/d
	Ocena objawów zaparc w obrębie odbytu przez chorego (PAC-SYM) [pkt.]	0,76 (b/d)	b/d	0,58 (b/d)	b/d	-0,18 (b/d)	b/d
	Ocena objawów zaparc związanych ze stolcem (PAC-SYM) [pkt.]	1,13 (b/d)	b/d	0,79 (b/d)	b/d	-0,34 (b/d)	b/d
	Ocena codziennego narażenia na objawy zaparc w obrębie jamy brzusznej (PAC-SYM) [pkt.]	1,03 (b/d)	b/d	0,68 (b/d)	b/d	-0,35 (b/d)	b/d
	Ocena codziennego narażenia na objawy zaparc w obrębie odbytu (PAC-SYM) [pkt.]	0,78 (b/d)	b/d	0,55 (b/d)	b/d	-0,23 (b/d)	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N
	Ocena codziennego narażenia na objawy zaparcí związane ze stolcem (PAC-SYM) [pkt.]	1,14 (b/d)	b/d	0,75 (b/d)	b/d	-0,39 (b/d)	b/d

W badaniu *Poelaert 2015* skuteczność przeciwzaparciową oceniono także analizując częstość stosowania doraźnego postępowania przeciwzaparciowego. Po 12 tygodniach stosowania OKS+NAL±PPZ zaobserwowano istotnie statystycznie rzadsze przyjmowanie doraźnego postępowania przeciwzaparciowego względem poprzedniej terapii (OKS±PPZ).

Dane zilustrowano w poniższej tabeli.

Tabela 81.
Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badania *Poelaert 2015*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		Różnica
		n (%)	N	n (%)	N	
<i>Poelaert 2015</i>	Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe***	12 tygodni		≥30 dni		-37,0** p<0,001
		24 (38,7)*	62	65 (95,6)	68	

*spośród tych chorych u 20 (83,3%) odnotowano zmniejszenie stosowania postępowania przeciwzaparciowego

**wynik uzyskany z wykorzystaniem testu statystycznego dla prób zależnych (McNemar χ^2)

***podczas ostatniej wizyty (nie podano dokładnej informacji, kiedy wystąpiła ostatnia wizyta – analitycy przyjęli najbardziej prawdopodobny okres obserwacji, czyli 18 tygodni) wykazano, iż doraźne postępowanie przeciwzaparciowe stosowało 26 chorych (38,2%) w grupie OKS+NAL±PPZ

Na podstawie badań *Schutter 2010* i *Gatti 2013* odnotowano niższy odsetek chorych wymagających terapii przeciwzaparciowej odpowiednio po 4 tygodniach i 2 miesiącach trwania badania w porównaniu z wartościami początkowymi. W pierwszym przypadku wynik ten należy jednak przyjąć z ostrożnością, ze względu na ograniczone dane z badania. Z kolei w drugim przypadku wykazano, że różnica była istotna statystycznie.

Ponadto w badaniu *Gatti 2013* stwierdzono znamienne statystycznie zmniejszenie liczby dawek przyjmowanych środków przeciwzaparciowych.

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 82.

Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badań Gatti 2013 oraz Schutter 2010

Badanie	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS dla zmiany
		n (%)	N	n (%)	N	
4 tygodnie						
<i>Schutter 2010</i>	Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe	b/d (28,2)	b/d	b/d (12,4)	b/d	b/d
2 miesiące						
<i>Gatti 2013</i>	Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe	978 (93,1)	1051	774 (76,5)*	1012	TAK p<0,001*
	Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe [dawki]	5,2 (1,5)	1051	2,9 (1,5)*	1051	b/d

*dana z publikacji

W badaniu *Hesselbarth 2014* średnia częstość stosowania doraźnego postępowania przeciwzaparciowego w tygodniu poprzedzającym pomiar znamienne statystycznie zmniejszył się w grupie przyjmującej OKS+NAL±PPZ.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 83.

Częstość stosowania doraźnego postępowania przeciwzaparciowego na podstawie badania Hesselbarth 2014

Badanie	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N	
4-6 tygodni								
<i>Hesselbarth 2014</i>	Częstość stosowania doraźnego PPZ w poprzednim tygodniu [dni]	1,8 (b/d)	320	1,1 (b/d)	320	-0,7 (b/d)	320	TAK p<0,0001*

*dana z publikacji

8.3.4. Ocena ogólnej skuteczności terapii

W badaniu *Poelaert 2015* po 12 tygodniach przyjmowania OKS+NAL±PPZ odpowiedź na leczenie zaobserwowano u prawie wszystkich chorych zarówno uwzględniając populację ITT

(95,1% chorych odpowiedziało na leczenie), jak i PP (94,8% chorych odpowiedziało na leczenie). Wskazuje to na skuteczność analgetyczną i przeciwwzparciową opisywanej interwencji.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 84.
Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *Poelaert 2015*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ	
		n (%)	N
12 tygodni			
Populacja ITT			
<i>Poelaert 2015</i>	Odpowiedź na leczenie	58 (95,1)	61
Populacja PP			
<i>Poelaert 2015</i>	Odpowiedź na leczenie	55 (94,8)	58

W badaniu *Schutter 2010* i *Hesselbarth 2014* przedstawiono ocenę akceptacji terapii przez chorego i/lub skuteczności leczenia ogółem (w ocenie chorego i/lub lekarza).

Akceptacja leczenia przez chorego została oceniona w badaniu *Schutter 2010* przez lekarzy jako bardzo dobra w przypadku ponad 50% chorych a jako dobra przez 36% chorych. Wśród nielicznych chorych została ona oceniona jako słaba bądź bardzo słaba.

Wartości te zostały podane w poniższej tabeli.

Tabela 85.
Akceptacja leczenia przez chorego w ocenie lekarza w porównaniu z poprzednią terapią w ocenie lekarza na podstawie badania *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ	
		n (%)	N
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Bardzo dobra	3950 (52,5)	7523
	Dobra	2708 (36,0)	7523
	Satysfakcjonująca	376 (5,0)	7523
	Słaba	301 (4,0)	7523
	Bardzo słaba	150 (2,0)	7523

W badaniu *Schutter 2010* skuteczność terapii w ocenie chorego, podobnie jak w ocenie lekarza, była oceniona jako bardzo dobra lub dobra u ponad 80% chorych, a satysfakcjonująca u około 10% chorych. Wśród nielicznej grupie chorych skuteczność ta była oceniona jako słaba lub bardzo słaba.

Podobnie w publikacji *Hesselbarth 2014* odnotowano wysoki odsetek chorych (ok. 73,1%), którzy ocenili skuteczność leczenia jako bardzo dobrą lub dobrą.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki.

Tabela 86.

Skuteczność leczenia w ocenie chorego i lekarza na podstawie badań *Hesselbarth 2014* oraz *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ	
		n (%)	N
W ocenie chorego			
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Bardzo dobra	3279 (43,2)	7590
	Dobra	3112 (41,0)	7590
	Satysfakcjonująca	759 (10,0)	7590
	Słaba	380 (5,0)	7590
	Bardzo słaba	76 (1,0)	7590
4-6 tygodni			
<i>Hesselbarth 2014</i>	Bardzo dobra lub dobra	234 (73,1)*	320
W ocenie lekarza			
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Bardzo dobra	3514 (46,4)	7574
	Dobra	3181 (42,0)	7574
	Satysfakcjonująca	606 (8,0)	7574
	Słaba	227 (3,0)	7574
	Bardzo słaba	38 (0,5)	7574

*n obliczone na podstawie % i N podanych w publikacji; dla grupy OKS+NAL±PPZ w publikacji podano nieznacznie inny odsetek, tj. 73,0% - nie można wytłumaczyć przyczyny rozbieżności

W badaniu *Gatti 2013* przedstawiono dane dotyczące postrzegania skuteczności terapii (wg skali PGIC). Po 2 miesiącach trwania terapii ponad połowa chorych zaobserwowała bardzo dużą poprawę stanu zdrowia po terapii oksykodonem i naloksonem, prawie 30% zauważyło dużą poprawę. Tylko 1 chory zaobserwował znaczne pogorszenie stanu zdrowia po terapii oksykodonem i naloksonem.

Wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 87.

Postrzeżenie skuteczności terapii, ocena w Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta (PGIC, ang. *Patients' Global Impression of Change*) na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ	
		n (%)	N
2 miesiące			
<i>Gatti 2013</i>	Bardzo duża poprawa	554 (54,7)	1012
	Duża poprawa	296 (29,3)	1012
	Minimalna poprawa	129 (12,7)	1012
	Bez zmian	40 (4,0)	1012
	Minimalne pogorszenie	0 (0,0)	1012
	Znaczne pogorszenie	1 (0,1)	1012

8.4. Ocena bezpieczeństwa klinicznego

Bezpieczeństwo stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwaparciowym w bólu głównie nienowotworowym zostało ocenione na podstawie badań *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009*, *Vondrackova 2008* i *Simpson 2008*.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA, chyba, że autorzy badań uznali inaczej.

W przypadku wskazania przez autora publikacji, iż rejestrowano działania niepożądane, w niniejszej analizie było to dodatkowo oznaczone pod tabelą, w przypadku braku takiego oznaczenia omawiany punkt końcowy należy traktować jak zdarzenie niepożądane.

W badaniach *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008* zdarzenia w obrębie danego układu były odnotowywane w przypadku częstości występowania w jednej grupie wynoszącej co najmniej 10%, natomiast dla poszczególnych zdarzeń w przypadku częstości występowania wynoszącej co najmniej 1%. W badaniu *Vondrackova 2008* przedstawiano natomiast zdarzenia niepożądane, które występowały u co najmniej 5% chorych w jednej grupie. W badaniu *Meissner 2009* nie określono takiego kryterium.

W przypadku badania *Löwenstein 2009* przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w trakcie trwania terapii (ang. *treatment emergent adverse events*).

Dla wszystkich punktów końcowych uwzględniono najdłuższe okresy obserwacji, z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe było wykonanie metaanalizy danych w krótszym okresie obserwacji.

Wyniki dla częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.4.1. Zdarzenia i działania niepożądane ogółem

W badaniach *Meissner 2009*, *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* odnotowano występowanie zdarzeń i działań niepożądanych.

W przypadku badania *Meissner 2009* określono częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, łagodnych zdarzeń niepożądanych ogółem, umiarkowanych zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 4 tygodni. Istotnie statystycznie różnice zostały zaobserwowane w przypadku częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 4 tygodni na korzyść grupy kontrolnej. W przypadku pozostałych grup zaburzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni była przedmiotem analizy w badaniach *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008*. Nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania tych zdarzeń w czasie 12 tygodni.

Działania niepożądane zostały odnotowane w badaniu *Löwenstein 2009*, jednak również w tym przypadku nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości ich występowania.

W przypadku częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami na podstawie badania *Simpson 2008*. Na podstawie metaanalizy badań *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2009* nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z przyjmowanym leczeniem.

Wyniki dla poszczególnych badań zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 88.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań *Meissner 2009*, *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰	Zdarzenia niepożądane ogółem	35 (68,6)	51	32 (64,0)	50	1,23 (0,54; 2,81)	0,05 (-0,14; 0,23)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		32 (62,7)	51	32 (64,0)	50	0,95 (0,42; 2,13)	-0,01 (-0,20; 0,18)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		35 (70,0)	50	32 (64,0)	50	1,31 (0,57; 3,03)	0,06 (-0,12; 0,24)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Meissner 2009</i> – wartości zsumowane dla grupy badanej		102 (67,1)	152	32 (64,0)	50	1,15 (0,59; 2,24)	0,03 (-0,12; 0,18)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰	Łagodne zdarzenia niepożądane	23 (45,1)	51	23 (46,0)	50	0,96 (0,44; 2,11)	-0,01 (-0,20; 0,19)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		22 (43,1)	51	23 (46,0)	50	0,89 (0,41; 1,95)	-0,03 (-0,22; 0,17)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		24 (48,0)	50	23 (46,0)	50	1,08 (0,49; 2,38)	0,02 (-0,18; 0,22)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> – wartości zsumowane dla grupy badanej		69 (45,4)	152	23 (46,0)	50	0,98 (0,51; 1,85)	-0,01 (-0,17; 0,15)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰		Umiarkowane zdarzenia niepożądane	17 (33,3)	51	13 (26,0)	50	1,42 (0,60; 3,36)	0,07 (-0,10; 0,25)	n/d
<i>Meissner 2009</i> ²⁰	19 (37,3)		51	13 (26,0)	50	1,69 (0,72; 3,95)	0,11 (-0,07; 0,29)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰	21 (42,0)		50	13 (26,0)	50	2,06 (0,88; 4,80)	0,16 (-0,02; 0,34)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> – wartości zsumowane dla grupy badanej	57 (37,5)		152	13 (26,0)	50	1,71 (0,84; 3,48)	0,11 (-0,03; 0,26)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰	Ciężkie zdarzenia niepożądane	8 (15,7)	51	2 (4,0)	50	4,47 (0,90; 22,19)	0,12 (0,003; 0,23)	8 (4; 333)	TAK
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		8 (15,7)	51	2 (4,0)	50	4,47 (0,90; 22,19)	0,12 (0,003; 0,23)	8 (4; 333)	TAK
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		11 (22,0)	50	2 (4,0)	50	6,77 (1,42; 32,37)	0,18 (0,05; 0,31)	5 (3; 20)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Meissner 2009</i> – wartości zsumowane dla grupy badanej		27 (17,8)	152	2 (4,0)	50	5,18 (1,19; 22,65)	0,14 (0,06; 0,22)	7 (4; 16)	TAK
12 tygodni									
<i>Löwenstein 2009</i>	Zdarzenia niepożądane*	82 (63,1)	130	71 (52,6)	135	1,54 (0,94; 2,52)	0,10 (-0,01; 0,22)	n/d	NIE
<i>Vondrackova 2008</i>	Zdarzenia niepożądane**	86 (55,8)	154	80 (53,0)	151	1,12 (0,72; 1,76)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Vondrackova 2008</i>		168 (59,2)	284	151 (52,8)	286	1,30 (0,93; 1,81)	0,06 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Działania niepożądane*	49 (37,7)	130	40 (29,6)	135	1,44 (0,86; 2,40)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane**	3 (1,9)	162	9 (5,6)	160	0,32 (0,08; 1,19)	-0,04 (-0,08; 0,004)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem#*	7 (5,4)	130	3 (2,2)	135	2,50 (0,63; 9,90)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
<i>Vondrackova 2008</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem**	4 (2,6)	154	0 (0,0)	151	9,06 (0,48; 169,14)	0,03 (-0,002; 0,05)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Vondrackova 2008</i>		11 (3,9)	284	3 (1,0)	186	OR=3,49 (1,03; 11,74) PetoOR=3,31 (1,14; 9,58)	RD=0,03 (-0,006; 0,05)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące ≥10% osób, klasyfikacja narządów i układów (SOC)

**zdarzenia niepożądane występujące ≥5% osób

***m.in. krwawienie z przewodu pokarmowego, ból głowy oraz udar mózgu

#możliwie związane z leczeniem (mało możliwie, możliwie, prawdopodobnie lub na pewno związane)

¹⁰NAL w dawce 10 mg/dobę

²⁰NAL w dawce 20 mg/dobę

⁴⁰NAL w dawce 40 mg/dobę

8.4.2. Zgony

Brak zgonów w trakcie trwania terapii odnotowano w badaniach *Meissner 2009* w czasie 4 tygodni, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* w czasie 12 tygodni.

Wyniki dla tego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89.

Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Meissner 2009*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
4 tygodnie								
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰	Zgony	0 (0,0)	51	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		0 (0,0)	51	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		0 (0,0)	50	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>Meissner 2009</i> – wartości zsumowane dla grupy badanej		0 (0,0)	152	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
12 tygodni								
<i>Simpson 2008</i>	Zgony	0 (0,0)	162	0 (0,0)	160	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Vondrackova 2008</i>	Zgony*	0 (0,0)	154	0 (0,0)	151	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza wyników z badań <i>Simpson 2008</i> i <i>Vondrackova 2008</i>		0 (0,0)	316	0 (0,0)	311	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*związane z leczeniem

¹⁰NAL w dawce 10 mg/dobę

²⁰NAL w dawce 20 mg/dobę

⁴⁰NAL w dawce 40 mg/dobę

8.4.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych została odnotowana w badaniach *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008* w czasie 12 tygodni. Brak istotnych statystycznie zmian między grupami odnotowano w przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, nieżyty żołądka i jelit, zapalenia nosogardzieli, infekcji dróg moczowych zarówno dla poszczególnych

badania, jak i dla metaanalizy danych z obu tych badań, a także w przypadku częstotliwości występowania grypy, zapalenia zatok na podstawie badania *Löwenstein 2009* i zapalenia oskrzeli, zapalenia pęcherza moczowego i zakażenia dolnych dróg oddechowych na podstawie badania *Simpson 2008*.

Wyniki z poszczególnych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 90.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
12 tygodni								
<i>Löwenstein 2009</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	15 (11,5)	130	23 (17,0)	135	0,64 (0,32; 1,28)	-0,05 (-0,14; 0,03)	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	33 (20,4)	162	36 (22,5)	160	0,88 (0,52; 1,50)	-0,02 (-0,11; 0,07)	NIE
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>		48 (16,4)	292	59 (20,0)	295	0,78 (0,51; 1,19)	-0,04 (-0,10; 0,03)	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Nieżyt żołądka i jelit**	2 (1,5)	130	4 (3,0)	135	0,51 (0,09; 2,84)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Nieżyt żołądka i jelit**	3 (1,9)	162	3 (1,9)	160	0,99 (0,20; 4,97)	-0,0002 (-0,03; 0,03)	NIE
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>		5 (1,7)	292	7 (2,4)	295	0,72 (0,23; 2,29)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Grypa**	1 (0,8)	130	4 (3,0)	135	0,25 (0,03; 2,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Zapalenie nosogardzieli**	1 (0,8)	130	3 (2,2)	135	0,34 (0,04; 3,32)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Zapalenie nosogardzieli**	4 (2,5)	162	8 (5,0)	160	0,48 (0,14; 1,63)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>		5 (1,7)	292	11 (3,7)	295	0,44 (0,15; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Zapalenie zatok**	2 (1,5)	130	2 (1,5)	135	1,04 (0,14; 7,49)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Infekcje dróg moczowych**	4 (3,1)	130	2 (1,5)	135	2,11 (0,38; 11,73)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Infekcje dróg moczowych**	9 (5,6)	162	4 (2,5)	160	2,29 (0,69; 7,61)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008		13 (4,5)	292	6 (2,0)	295	2,23 (0,84; 5,96)	0,02 (-0,004; 0,05)	NIE
Simpson 2008	Zapalenie oskrzeli**	3 (1,9)	162	1 (0,6)	160	3,00 (0,31; 29,15)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Simpson 2008	Zapalenie pęcherza moczowego**	0 (0,0)	162	4 (2,5)	160	0,13 (0,02; 0,94)	-0,03 (-0,05; 0,002)	NIE
Simpson 2008	Zakażenie dolnych dróg oddechowych**	3 (1,9)	162	3 (1,9)	160	0,99 (0,20; 4,97)	-0,0002 (-0,03; 0,03)	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące ≥10% osób, klasyfikacja narządów i układów (SOC)

**zdarzenia niepożądane występujące ≥1% osób

8.4.4. Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia układu nerwowego odnotowano w badaniach Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008.

W przypadku częstości występowania zaburzeń układu nerwowego ogółem w czasie 12 tygodni, na podstawie badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami (metaanaliza danych).

Różnica między grupami w częstości występowania zawrotów głowy w czasie 12 tygodni w badaniach Löwenstein 2009 i Simpson 2008 nie była statystycznie istotna, natomiast w badaniu Vondrackova 2008 była statystycznie istotna na korzyść interwencji badanej. Wynik metaanalizy tych trzech badań dla częstości występowania zawrotów głowy w czasie 12 tygodni również wskazywał na statystycznie istotną różnicę między grupami.

W przypadku częstości występowania bólu głowy, na podstawie wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 wykazano brak statystycznie istotnej różnicy między grupami (metaanaliza wyników).

Na podstawie badania Simpson 2008 także odnotowano brak istotnej statystycznie różnicy między grupami dla częstości występowania drżenia w czasie 12 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki.

Tabela 91.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni									
Löwenstein 2009	Zaburzenia układu nerwowego*	19 (14,6)	130	13 (9,6)	135	1,61 (0,76; 3,40)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
Simpson 2008	Zaburzenia układu nerwowego*	22 (13,6)	162	26 (16,3)	160	0,81 (0,44; 1,50)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008		41 (14,0)	292	39 (13,2)	295	1,07 (0,67; 1,71)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
Löwenstein 2009	Zawroty głowy**	1 (0,8)	130	2 (1,5)	135	0,52 (0,05; 5,75)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Simpson 2008	Zawroty głowy**	5 (3,1)	162	9 (5,6)	160	0,53 (0,18; 1,63)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Vondrackova 2008	Zawroty głowy***	2 (1,3)	154	9 (6,0)	151	0,21 (0,04; 0,98)	-0,05 (-0,09; -0,005)	20 (12; 200)	TAK
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008		8 (1,8)	446	20 (4,5)	446	0,38 (0,17; 0,88)	-0,03 (-0,05; -0,004)	34 (20; 250)	TAK
Löwenstein 2009	Ból głowy**	7 (5,4)	130	5 (3,7)	135	1,48 (0,46; 4,79)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
Simpson 2008	Ból głowy**	5 (3,1)	162	6 (3,8)	160	0,82 (0,24; 2,73)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Vondrackova 2008	Ból głowy***	5 (3,2)	154	6 (4,0)	151	0,81 (0,24; 2,72)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008		17 (3,8)	446	17 (3,8)	446	1,00 (0,51; 1,99)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Simpson 2008	Drżenie**	2 (1,2)	162	3 (1,9)	160	0,65 (0,11; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące ≥10% osób, klasyfikacja narządów i układów (SOC)

**zdarzenia niepożądane występujące ≥1% osób

***zdarzenia niepożądane występujące ≥5% osób

8.4.5. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *Meissner 2009* odnotowywano przypadki biegunki w czasie 4 tygodni. W przypadku częstości występowania tego zdarzenia zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji kontrolnej dla wyników z ramienia z dawką naloksonu wynoszącą 40 mg. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wyników dla niższych dawek, na podstawie ilorazu szans dla skumulowanych danych dotyczących różnych dawek również wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść interwencji kontrolnej.

W badaniach *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* odnotowano w czasie 12 tygodni przypadki zaburzeń żołądka i jelit ogółem, a także poszczególne rodzaje tych zaburzeń: biegunka, wymioty, nudności i zaparcia. Ból brzucha i ból nadbrzusza został odnotowany w badaniach *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*, suchość w jamie ustnej w badaniu *Löwenstein 2009* a niestrawność w badaniu *Simpson 2008*.

W przypadku zaburzeń żołądka i jelit ogółem, na podstawie badania *Simpson 2008* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść interwencji badanej, natomiast w pozostałych dwóch badaniach, *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008* nie zaobserwowano różnic. Metaanaliza danych z badań wskazywała na wysoką heterogeniczność, której przyczyna nie jest znana, postanowiono więc obliczyć wynik tej metaanalizy metodą efektów losowych. Wynik tej metaanalizy wskazywał na brak istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Heterogeniczność wyniku metaanalizy miała również miejsce w przypadku częstości występowania bólu brzucha dla badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*, jednak jej przyczyna nie jest znana. Postanowiono więc obliczyć ten wynik metoda efektów losowych. Pomimo istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania tego zdarzenia na korzyść interwencji kontrolnej na podstawie badania *Löwenstein 2009*, metaanaliza wyników z obu badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano również dla częstości występowania bólu w nadbrzuszu zarówno dla oddzielnych wyników z badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008* jak i metaanalizy danych z obu badań.

W przypadku częstości występowania biegunki, nudności i wymiotów również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno na podstawie metaanalizy danych z badań *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008*, jak i dla oddzielnych wyników z poszczególnych badań. Dla metaanalizy wyników z tych trzech badań dla występowania wymiotów została zaobserwowana heterogeniczność, której przyczyna nie jest znana, dlatego wynik metaanalizy obliczono metodą efektów losowych.

Różnica dla częstość występowania zaparcia była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej na podstawie badania *Simpson 2008*, a nieistotna statystycznie na podstawie badań *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008*. Metaanaliza wyników z tych trzech badań wykazała jednak istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Brak istotnych statystycznie różnic zaobserwowano w przypadku częstości występowania suchości w jamie ustnej na podstawie badania *Löwenstein 2009* i w częstości występowania niestrawności na podstawie badania *Simpson 2008*.

Wyniki zostały przedstawione w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 92.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań *Meissner 2009*, *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰	Biegunka	10 (19,6)	51	6 (12,0)	50	1,79 (0,60; 5,36)	0,08 (-0,07; 0,22)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		12 (23,5)	51	6 (12,0)	50	2,26 (0,77; 6,58)	0,12 (-0,03; 0,26)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		18 (36,0)	50	6 (12,0)	50	4,13 (1,47; 11,56)	0,24 (0,08; 0,40)	NNH=4 (2; 12)	TAK
<i>Meissner 2009</i> – wartości zsumowane dla grupy badanej		40 (26,3)	152	6 (12,0)	50	2,62 (1,04; 6,61)	0,14 (0,03; 0,26)	NNH=7 (3; 33)	TAK
12 tygodni									
<i>Löwenstein 2009</i>	Zaburzenia żołądka i jelit*	31 (23,8)	130	22 (16,3)	135	1,61 (0,87; 2,96)	0,08 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNI (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Simpson 2008</i>	Zaburzenia żołądka i jelit*	31 (19,1)	162	48 (30,0)	160	0,55 (0,33; 0,93)	-0,11 (-0,20; -0,02)	NNI=10 (5; 50)	TAK
<i>Vondrackova 2008</i>	Zaburzenia żołądka i jelit***	35 (22,7)	154	41 (27,2)	151	0,79 (0,47; 1,33)	-0,04 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 ^H		97 (21,7)	446	111 (24,9)	446	0,87 (0,48; 1,57)	-0,03 (-0,13; 0,08)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Ból brzucha**	10 (7,7)	130	2 (16,3)	135	5,54 (1,19; 25,80)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
<i>Simpson 2008</i>	Ból brzucha**	2 (1,2)	162	7 (4,4)	160	0,27 (0,06; 1,34)	-0,03 (-0,07; 0,005)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 ^H		12 (4,1)	292	9 (3,1)	295	1,24 (0,06; 23,70)	0,01 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Ból nadbrzusza**	4 (3,1)	130	3 (2,2)	135	1,40 (0,31; 6,37)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Ból nadbrzusza**	2 (1,2)	162	2 (1,3)	160	0,99 (0,14; 7,10)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008		6 (2,1)	292	5 (1,7)	295	1,23 (0,37; 4,08)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Biegunka** ##	6 (4,6)	130	4 (3,0)	135	1,58 (0,44; 5,75)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Biegunka** #	9 (5,6)	162	11 (6,9)	160	0,80 (0,32; 1,98)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<i>Vondrackova 2008</i>	Biegunka** *	8 (5,2)	154	4 (2,6)	151	2,01 (0,59; 6,83)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008		23 (5,2)	446	19 (4,3)	446	1,22 (0,65; 2,27)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Suchość w jamie ustnej**	1 (0,8)	130	2 (1,5)	135	0,52 (0,05; 5,75)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Nudności**	13 (10,0)	130	9 (6,7)	135	1,56 (0,64; 3,77)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Nudności**	10 (6,2)	162	17 (10,6)	160	0,55 (0,25; 1,25)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
<i>Vondrackova 2008</i>	Nudności** *	10 (6,5)	154	12 (7,9)	151	0,80 (0,34; 1,92)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008		33 (7,4)	446	38 (8,5)	446	0,86 (0,53; 1,40)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Simpson 2008	Wymioty**	2 (1,2)	162	7 (4,4)	160	0,27 (0,06; 1,34)	-0,03 (-0,07; 0,005)	n/d	NIE
Löwenstein 2009	Wymioty**	4 (3,1)	130	1 (0,7)	135	4,25 (0,47; 38,58)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Vondrackova 2008	Wymioty***	8 (5,2)	154	7 (4,6)	151	1,13 (0,40; 3,19)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 ^h		14 (3,1)	446	15 (3,4)	446	0,96 (0,26; 3,52)	-0,00 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
Simpson 2008	Niestrawność**	1 (0,6)	162	4 (2,5)	160	0,24 (0,03; 2,19)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Löwenstein 2009	Zaparcia**	1 (0,8)	130	2 (1,5)	135	0,52 (0,05; 5,75)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Simpson 2008	Zaparcia**	1 (0,6)	162	8 (5,0)	160	0,12 (0,01; 0,95)	-0,04 (-0,08; -0,01)	NNT=25 (13; 100)	TAK
Vondrackova 2008	Zaparcia***	13 (8,4)	154	18 (11,9)	151	0,68 (0,32; 1,44)	-0,03 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008		15 (3,4)	446	28 (6,3)	446	0,50 (0,26; 0,96)	-0,03 (-0,06; -0,001)	NNT=34 (17; 1000)	TAK

*zdarzenia niepożądane występujące ≥10% osób, klasyfikacja narządów i układów (SOC); **zdarzenia niepożądane występujące ≥1% osób; ***zdarzenia niepożądane występujące ≥5% osób

#średni czas trwania biegunki wyniósł 6,13 dni w grupie stosującej schemat: OKS+NAL+PLC±PPZ oraz 7 dni w grupie stosującej schemat: OKS+PLC±PPZ

##średni czas trwania biegunki mającej związek z zastosowanym leczeniem wyniósł 4,57 dni w grupie badanej i 12,52 dni w grupie kontrolnej

^hheterogeniczność; ¹⁰NAL w dawce 10 mg/dobę; ²⁰NAL w dawce 20 mg/dobę; ⁴⁰NAL w dawce 40 mg/dobę

8.4.6. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnotowano również dla częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem w czasie 12 tygodni zarówno dla oddzielnych wyników z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 jak i metaanalizy danych z obu badań. Dla metaanalizy wyników z tych dwóch badań dla tego punktu końcowego została zaobserwowana heterogeniczność, której przyczyna nie jest znana, dlatego wynik metaanalizy obliczono metodą efektów losowych.

W przypadku częstości występowania bólu stawów i bólu pleców w czasie 12 tygodni również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno na podstawie oddzielnych wyników z badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008* jak i metaanalizy wyników z tych badań.

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku częstości występowania zapalenia kości i stawów w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Löwenstein 2009* oraz bólu szyi i bólu mięśni w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Simpson 2008*.

Różnica w częstości występowania rwy kulszowej w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Löwenstein 2009* była natomiast statystycznie istotna na korzyść interwencji kontrolnej.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 93.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni									
<i>Löwenstein 2009</i>	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*	19 (14,6)	130	10 (7,4)	135	2,14 (0,95; 4,80)	0,07 (-0,003; 0,15)	n/d	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*	21 (13,0)	162	28 (17,5)	160	0,70 (0,38; 1,30)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i> ^H		40 (13,7)	292	38 (12,9)	295	1,19 (0,40; 3,53)	0,01 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Ból stawów**	2 (1,5)	130	1 (0,7)	135	2,09 (0,19; 23,37)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Ból stawów**	4 (2,5)	162	5 (3,1)	160	0,78 (0,21; 2,98)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>		6 (2,1)	292	6 (2,0)	295	1,00 (0,32; 3,14)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Ból pleców**	5 (3,8)	130	5 (3,7)	135	1,04 (0,29; 3,68)	0,00 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Simpson 2008</i>	Ból pleców**	7 (4,3)	162	5 (3,1)	160	1,40 (0,43; 4,51)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Metaanaliza wyników z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>		12 (4,1)	292	10 (3,4)	295	1,22 (0,52; 2,87)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Zapalenie kości i stawów**	1 (0,8)	130	3 (2,2)	135	0,34 (0,04; 3,32)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Ból szyi**	2 (1,2)	162	3 (1,9)	160	0,65 (0,11; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>Simpson 2008</i>	Ból mięśni**	3 (1,9)	162	2 (1,3)	160	1,49 (0,25; 9,04)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>Löwenstein 2009</i>	Rwa kulszowa**	5 (3,8)	130	0 (0,0)	135	7,92 (1,35; 46,37)	0,04 (0,003; 0,07)	25 (14; 333)	TAK

*zdarzenia niepożądane występujące ≥10% osób, klasyfikacja narządów i układów (SOC)

**zdarzenia niepożądane występujące ≥1% osób

^H – heterogeniczność

8.4.7. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W przypadku częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, bólu w klatce piersiowej, dreszczy, uczucia zimna i bólu w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Löwenstein 2009* nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Brak istotnej statystycznie różnicy wykazano również w przypadku częstości występowania objawów z odstawienia leku w czasie 12 tygodni zarówno dla wyników z badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008* oddzielnie jak i dla metaanalizy danych z tych dwóch badań.

Na podstawie danych z badań *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* także wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku częstości występowania zmęczenia w czasie 12 tygodni zarówno dla oddzielnych danych z obu badań jak i dla metaanalizy wyników.

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 94.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
12 tygodni								
Löwenstein 2009	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	21 (16,2)	130	16 (11,9)	135	1,43 (0,71; 2,89)	0,04 (-0,04; 0,13)	NIE
Löwenstein 2009	Ból w klatce piersiowej**	2 (1,5)	130	1 (0,7)	135	2,09 (0,19; 23,37)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
Löwenstein 2009	Dreszcze**	3 (2,3)	130	2 (1,5)	135	1,57 (0,26; 9,56)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Löwenstein 2009	Objawy z odstawienia leku**	0 (0,0)	130	2 (3,0)	135	0,20 (0,01; 4,30)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
Simpson 2008	Objawy z odstawienia leku	1 (0,6)	162	1 (0,6)	160	0,99 (0,06; 15,93)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008		1 (0,3)	292	3 (1,0)	295	0,43 (0,06; 2,95)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Löwenstein 2009	Zmęczenie**	2 (1,5)	130	4 (3,0)	135	0,51 (0,09; 2,84)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
Vondrackova 2008	Zmęczenie***	4 (2,6)	154	8 (5,3)	151	0,48 (0,14; 1,62)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009 i Vondrackova 2008		6 (3,3)	184	12 (6,5)	186	0,49 (0,18; 1,32)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
Löwenstein 2009	Uczucie zimna**	3 (2,3)	130	0 (0,0)	135	7,80 (0,80; 75,66)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
Löwenstein 2009	Ból**	10 (7,7)	130	5 (3,7)	135	2,17 (0,72; 6,52)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE

*zdarzenia niepożądane występujące ≥10% osób, klasyfikacja narządów i układów (SOC)

**zdarzenia niepożądane występujące ≥1% osób

***zdarzenia niepożądane występujące ≥5% osób

8.4.8. Zaburzenia wyników badań diagnostycznych

Brak zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych w czasie 4 tygodni trwania terapii odnotowano w badaniu *Meissner 2009*.

Wyniki dla tego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95.
Częstość występowania zaburzeń w badaniach diagnostycznych na podstawie badania *Meissner 2009*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
4 tygodnie								
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰	Wyniki badań diagnostycznych o charakterze patologicznym prawdopodobnie związane z leczeniem	0 (0,0)	51	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		0 (0,0)	51	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		0 (0,0)	50	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>Meissner 2009</i> – wartości zsumowane dla grupy badanej		0 (0,0)	152	0 (0,0)	50	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

¹⁰NAL w dawce 10 mg/dobę

²⁰NAL w dawce 20 mg/dobę

⁴⁰NAL w dawce 40 mg/dobę

8.4.9. Ogólna tolerancja leczenia

W badaniu *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*) chorzy oraz lekarze oceniali tolerancję terapii po 4 tygodniach leczenia. Terapia mogła być oceniona jako: bardzo dobra, dobra, wystarczająco dobra, umiarkowana, umiarkowanie słaba, słaba lub bardzo słaba. Ze względu jednak na fakt, że tylko część chorych w grupie badanej przyjmowała OKS i NAL w stosunku 2:1, wyniki należy traktować z ostrożnością. Grupa chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1, czyli wyznaczonym podczas badania *Meissner 2009* jako najbardziej efektywnej została poddana oddzielnej ocenie.

8.4.9.1. Tolerancja leczenia w ocenie lekarza

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami w ocenianej przez lekarza tolerancji terapii. Przy uwzględnieniu grupy chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1 odnotowano jednak statystycznie istotną różnicę między ocenianymi terapiami w przypadku oceny od umiarkowanej do bardzo słabej.

Dane zostały zestawione w poniższych tabelach.

Tabela 96.
Tolerancja leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania *Meissner 2009* (*Nadstawek 2008*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±P PZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ¹⁰	Bardzo dobra	10 (19,6)	51	10 (20,0)	50	0,98 (0,37; 2,60)	-0,004 (-0,16; 0,15)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ²⁰		15 (29,4)	51	10 (20,0)	50	1,67 (0,67; 4,17)	0,09 (-0,07; 0,26)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ⁴⁰		13 (26,0)	50	10 (20,0)	50	1,41 (0,55; 3,59)	0,06 (-0,10; 0,22)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) – wartości zsumowane dla grupy badanej		38 (25,0)	152	10 (20,0)	50	1,33 (0,61; 2,92)	0,05 (-0,08; 0,18)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ¹⁰	Dobra	33 (64,7)	51	29 (58,0)	50	1,33 (0,59; 2,96)	0,07 (-0,12; 0,26)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ²⁰		25 (49,0)	51	29 (58,0)	50	0,70 (0,32; 1,53)	-0,09 (-0,28; 0,10)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ⁴⁰		30 (60,0)	50	29 (58,0)	50	1,09 (0,49; 2,41)	0,02 (-0,17; 0,21)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		88 (57,9)	152	29 (58,0)	50	1,00 (0,52; 1,90)	-0,001 (-0,16; 0,16)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Wystarczająco dobra	6 (11,8)	51	5 (10,0)	50	1,20 (0,34; 4,22)	0,02 (-0,10; 0,14)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		7 (13,7)	51	5 (10,0)	50	1,43 (0,42; 4,85)	0,04 (-0,09; 0,16)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		6 (12,0)	50	5 (10,0)	50	1,23 (0,35; 4,32)	0,02 (-0,10; 0,14)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		19 (12,5)	152	5 (10,0)	50	1,29 (0,45; 3,64)	0,02 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰		Umiarkowana	1 (2,0)	51	2 (4,0)	50	0,48 (0,04; 5,47)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰	1 (2,0)		51	2 (4,0)	50	0,48 (0,04; 5,47)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰	1 (2,0)		50	2 (4,0)	50	0,49 (0,04; 5,58)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej	3 (2,0)		152	2 (4,0)	50	0,48 (0,08; 2,98)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Umiarkowanie słaba		1 (2,0)	51	3 (6,0)	50	0,31 (0,03; 3,12)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±P PZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		0 (0,0)	51	3 (6,0)	50	0,13 (0,01; 1,25)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		0 (0,0)	50	3 (6,0)	50	0,13 (0,01; 1,28)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		1 (0,7)	152	3 (6,0)	50	0,10 (0,01; 1,02)	-0,05 (-0,12; 0,01)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰		Słaba	0 (0,0)	51	1 (2,0)	50	0,13 (0,00; 6,69)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰	3 (5,9)		51	1 (2,0)	50	3,06 (0,31; 30,48)	0,04 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰	0 (0,0)		50	1 (2,0)	50	0,14 (0,00; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej	3 (2,0)		152	1 (2,0)	50	0,99 (0,10; 9,70)	-0,0003 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Bardzo słaba	0 (0,0)	51	0 (0,0)	50	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		0 (0,0)	51	0 (0,0)	50	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		0 (0,0)	50	0 (0,0)	50	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) –		0 (0,0)	152	0 (0,0)	50	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
wartości zsumowane dla grupy badanej									

¹⁰ NAL w dawce 10 mg/dobę

²⁰ NAL w dawce 20 mg/dobę

⁴⁰ NAL w dawce 40 mg/dobę

Tabela 97.

Tolerancja leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008) – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)^{2:1}</i>	Bardzo dobra lub dobra	26 (81,3)*	32	39 (78,0)**	50	1,22 (0,40; 3,71)	0,03 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE
	Umiarkowana, umiarkowanie słaba, słaba lub bardzo słaba	0 (0,0)	32	7 (14,0)**	50	0,17 (0,04; 0,82)	-0,14 (-0,25; -0,03)	8 (4; 34)	TA K

*odsetki przedstawione w publikacji różnią się od odsetków obliczonych przez analityków, rozbieżności mogą wynikać prawdopodobnie stąd, iż liczba przyjęta jako N może nie być właściwą (przyjęto ją na podstawie danych pochodzących z publikacji Meissner 2009, jednak nie ma co do niej pewności)

**odsetki przedstawione w publikacji różnią się od odsetków obliczonych przez analityków, nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

8.4.9.2. Tolerancja leczenia w ocenie chorego

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w ocenianej przez chorego tolerancji terapii, także przy uwzględnieniu chorych przyjmujących OKS i NAL jedynie w stosunku 2:1.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 98.

Tolerancja leczenia w ocenie chorego na podstawie badania Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Meissner 2009</i>	Bardzo dobra	11 (21,6)	51*	8 (16,0)	50*	1,44 (0,53; 3,96)	0,06 (-0,10; 0,21)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
(Nadstawek 2008) ¹⁰									
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		11 (21,6)	51*	8 (16,0)	50*	1,44 (0,53; 3,96)	0,06 (-0,10; 0,21)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		10 (20,0)	50*	8 (16,0)	50*	1,31 (0,47; 3,66)	0,04 (-0,11; 0,19)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		32 (21,1)	152	8 (16,0)	50	1,40 (0,60; 3,28)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Dobra	32 (62,7)	51*	28 (56,0)	50*	1,32 (0,60; 2,93)	0,07 (-0,12; 0,26)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		30 (58,8)	51*	28 (56,0)	50*	1,12 (0,51; 2,47)	0,03 (-0,16; 0,22)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		31 (62,0)	50*	28 (56,0)	50*	1,28 (0,58; 2,85)	0,06 (-0,13; 0,25)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		93 (61,2)	152	28 (56,0)	50	1,24 (0,65; 2,36)	0,05 (-0,11; 0,21)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Wystarczająco dobra	6 (11,8)	51*	6 (12,0)	50*	0,98 (0,29; 3,26)	0,02 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		3 (5,9)	51*	6 (12,0)	50*	0,46 (0,11; 1,94)	-0,06 (-0,17; 0,05)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		6 (12,0)	50*	6 (12,0)	50*	0,81 (0,25; 2,70)	-0,02 (-0,14; 0,10)	n/d	NIE
Meissner 2009		15 (9,9)	152	6 (12,0)	50	0,80 (0,29; 2,20)	-0,02 (-0,12; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
(Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej									
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Umiarkowana	1 (2,0)	51*	4 (8,0)	50*	0,23 (0,02; 2,13)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		5 (9,8)	51*	4 (8,0)	50*	1,25 (0,32; 4,95)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		3 (6,0)	50*	4 (8,0)	50*	0,73 (0,16; 3,46)	-0,02 (-0,12; 0,08)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		9 (5,9)	152	4 (8,0)	50	0,72 (0,21; 2,46)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰		Umiarkowanie słaba	1 (2,0)	51*	2 (4,0)	50*	0,48 (0,04; 5,47)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰	1 (2,0)		51*	2 (4,0)	50*	0,48 (0,04; 5,47)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰	0 (0,0)		50*	2 (4,0)	50*	0,13 (0,01; 2,15)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej	2 (1,3)		152	2 (4,0)	50	0,32 (0,04; 2,33)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Słaba	0 (0,0)	51*	1 (2,0)	50*	0,13 (0,00; 6,69)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
Meissner 2009		0 (0,0)	51*	1 (2,0)	50*	0,13 (0,00; 6,69)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL +PLC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
(Nadstawek 2008) ²⁰									
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		0 (0,0)	50*	1 (2,0)	50*	0,14 (0,00; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		0 (0,0)	152	1 (2,0)	50	0,02 (0,00; 1,65)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ¹⁰	Bardzo słaba	0 (0,0)	51*	1 (2,0)	50*	0,13 (0,00; 6,69)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ²⁰		1 (2,0)	51*	1 (2,0)	50*	0,98 (0,06; 16,11)	-0,0004 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) ⁴⁰		0 (0,0)	50*	1 (2,0)	50*	0,14 (0,00; 6,82)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
Meissner 2009 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej		1 (0,7)	152	1 (2,0)	50	0,32 (0,02; 5,29)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE

¹⁰NAL w dawce 10 mg/dobę

²⁰NAL w dawce 20 mg/dobę

⁴⁰NAL w dawce 40 mg/dobę

Tabela 99.

Tolerancja leczenia w ocenie chorego na podstawie badania *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*) – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL+P LC±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
4 tygodnie									
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ^{2:1}	Bardzo dobra lub dobra	26 (81,3)*	32	36 (72,0)**	50	1,69 (0,57; 4,97)	0,09 (-0,09; 0,28)	n/d	NIE
	Umiarkowana, umiarkowanie słaba, słaba lub bardzo słaba	2 (6,3)*	32	9 (18,0)**	50	0,30 (0,06; 1,51)	-0,12 (-0,25; 0,02)	n/d	NIE

*odsetki przedstawione w publikacji różnią się od odsetków obliczonych przez analityków, rozbieżności mogą wynikać prawdopodobnie stąd, iż liczba przyjęta jako N może nie być właściwą (przyjęto ją na podstawie danych pochodzących z publikacji *Meissner 2009*, jednak nie ma co do niej pewności)

**odsetki przedstawione w publikacji różnią się od odsetków obliczonych przez analityków, nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania typu PROBE

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane umożliwiające ocenę bezpieczeństwa OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ na podstawie badania *Ueberall 2016* (publikacje *Ueberall 2015a* i *Ueberall 2015b*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ działań niepożądanych;
- ⊕ zdarzeń niepożądanych (ang. *treatment-emergent adverse events*).

W publikacji *Ueberall 2015a* przedstawiono dane dla kohorty RND, a w publikacji *Ueberall 2015b* dla kohorty RND+nRND – dodatkowo, autorzy niniejszego opracowania przedstawili dane dla kohorty nRND (na podstawie obliczeń własnych, bazując na danych ze wspomnianych dwóch publikacji).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.5.1. Działania niepożądane

Zarówno u chorych przyjmujących OKS+NAL±PPZ, jak i chorych otrzymujących OKS±PPZ niezwykle rzadko odnotowywano występowanie następujących działań niepożądanych: nudności, senność i zaparcia. Działania niepożądane takie jak nudności i zaparcia występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych otrzymujących analizowaną w niniejszym opracowaniu interwencję (w przypadku kohorty chorych nie poddanych randomizacji oraz podczas analizy łącznej kohort randomizowanej i nierandomizowanej).

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 100.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacje)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL ±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a,</i>	Nudności	RND	9 (6,3)	144	11 (7,3)	151	0,85 (0,34; 2,11)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacje)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL ±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Ueberall 2015b</i>		nRND	4 (2,5)	157	15 (10,1)	149	0,23 (0,08; 0,72)	-0,08 (-0,13; -0,02)	13 (8; 50)	TAK
		RND+nRND	13 (4,3)	301	26 (8,7)	300	0,48 (0,24; 0,94)	-0,04 (-0,08; -0,004)	25 (13; 250)	TAK
	Senność	RND	10 (6,9)	144	16 (10,6)	151	0,63 (0,28; 1,44)	-0,04 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
		nRND	9 (5,7)	157	12 (8,1)	149	0,69 (0,28; 1,70)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
		RND+nRND	19 (6,3)	301	28 (9,3)	300	0,65 (0,36; 1,20)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
	Zaparcia	RND	11 (7,6)	144	22 (14,6)	151	0,48 (0,23; 1,04)	-0,07 (-0,14; 0,002)	n/d	NIE
		nRND	4 (2,5)	157	16 (10,7)	149	0,22 (0,07; 0,67)	-0,08 (-0,14; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
		RND+nRND	15 (5,0)	301	38 (12,7)	300	0,36 (0,19; 0,67)	-0,08 (-0,12; -0,03)	13 (9; 34)	TAK

8.5.2. Zdarzenia niepożądane

8.5.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *Ueberall 2016* zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej OKS±PPZ niż w grupie stosującej leczenie OKS+NAL±PPZ. Co najmniej dwa zdarzenia niepożądane obserwowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie OKS+NAL±PPZ w porównaniu z grupą otrzymującą OKS±PPZ (nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy jedynie w przypadku kohorty RND). Nie obserwowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w grupach leczonych OKS+NAL±PPZ ani w grupach leczonych OKS±PPZ.

Wyniki zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 101.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacje)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Zdarzenia niepożądane*	RND**	21 (14,6)	144	44 (29,1)	151	0,42 (0,23; 0,74)	-0,15 (-0,24; -0,05)	7 (5; 20)	TAK
		nRND	20 (12,7)	157	36 (24,2)	149	0,46 (0,25; 0,84)	-0,11 (-0,20; -0,03)	10 (5; 34)	TAK
		RND+nRND***	41 (13,6)	301	80 (26,7)	300	0,43 (0,29; 0,66)	-0,13 (-0,19; -0,07)	8 (6; 15)	TAK
	Co najmniej 2 zdarzenia niepożądane	RND	16 (11,1)	144	20 (13,2)	151	0,82 (0,41; 1,65)	-0,02 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
		nRND	9 (5,7)	157	21 (14,1)	149	0,37 (0,16; 0,84)	-0,08 (-0,15; -0,02)	13 (7; 50)	TAK
		RND+nRND	25 (8,3)	301	41 (13,7)	300	0,57 (0,34; 0,97)	-0,05 (-0,10; -0,004)	20 (10; 250)	TAK
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	RND	0 (0,0)	144	0 (0,0)	151	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		nRND	0 (0,0)	157	0 (0,0)	149	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		RND+nRND	0 (0,0)	301	0 (0,0)	300	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*u wszystkich chorych zdarzenia niepożądane ustąpiły samoistnie, po przerwaniu leczenia lub po zastosowaniu leczenia wspomagającego

**w grupie OKS+NAL±PPZ odnotowano 45 zdarzeń, w tym 11 (24,4%) o łagodnym nasileniu, 23 (51,1%) o umiarkowanym nasileniu i 11 (24,4%) o ciężkim nasileniu a w grupie OKS±PPZ 69 zdarzeń, w tym 10 (14,5%) o łagodnym nasileniu, 40 (58,0%) o umiarkowanym nasileniu i 19 (27,5%) o ciężkim nasileniu

***w grupie OKS+NAL±PPZ odnotowano 78 zdarzeń, w tym 16 (20,5%) o łagodnym nasileniu, 38 (48,7%) o umiarkowanym nasileniu i 24 (30,8%) o ciężkim nasileniu, a w grupie OKS±PPZ 134 zdarzenia, w tym 21 (15,7%) o łagodnym nasileniu, 71 (53,0%) o umiarkowanym nasileniu i 42 (31,3%) o ciężkim nasileniu

8.5.2.2. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między OKS+NAL±PPZ i OKS±PPZ w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 102.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacje)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL ±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
12 tygodni									
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Zaburzenia metabolizmu	RND	2 (1,4)	144	4 (2,6)	151	0,52 (0,09; 2,87)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		nRND	3 (1,9)	157	3 (2,0)	149	0,95 (0,19; 4,77)	-0,001 (-0,03; 0,03)	NIE
		RND+nRND	5 (1,7)	301	7 (2,3)	300	0,71 (0,22; 2,25)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE

8.5.2.3. Zaburzenia psychiczne

Zaburzenia psychiczne odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie OKS+NAL±PPZ i w grupie OKS±PPZ. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 103.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie (publikacje)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL ±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
12 tygodni									
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Zaburzenia psychiczne	RND	1 (0,7)	144	0 (0,0)	151	7,76 (0,15; 391,37)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		nRND	0 (0,0)	157	0 (0,0)	149	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		RND+nRND	1 (0,3)	301	0 (0,0)	300	7,36 (0,15; 371,15)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zaburzenia snu*	RND	2 (1,4)	144	5 (3,3)	151	0,41 (0,08; 2,15)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE

Badanie (publikacje)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		nRND	3 (1,9)	157	1 (0,7)	149	2,88 (0,30; 28,03)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
		RND+nRND	5 (1,7)	301	6 (2,0)	300	0,83 (0,25; 2,74)	-0,003 (-0,02; 0,02)	NIE

*autorzy najprawdopodobniej zaklasyfikowali zdarzenie do innej grupy zaburzeń, jednakże zgodnie z klasyfikacją MedDRA należą one do zaburzeń psychicznych

8.5.2.4. Zaburzenia układu nerwowego

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą OKS+NAL±PPZ i grupą OKS±PPZ w przypadku częstości występowania zaburzeń układu nerwowego.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki.

Tabela 104.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania Ueberall 2016

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
12 tygodni									
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Zaburzenia układu nerwowego	RND	17 (11,8)	144	30 (19,9)	151	0,54 (0,28; 1,03)	-0,08 (-0,16; 0,002)	NIE
		nRND	19 (12,1)	157	22 (14,8)	149	0,79 (0,41; 1,54)	-0,03 (-0,10; 0,05)	NIE
		RND+nRND	36 (12,0)	301	52 (17,3)	300	0,65 (0,41; 1,03)	-0,05 (-0,11; 0,003)	NIE
	Zawroty głowy	RND	3 (2,1)	144	7 (4,6)	151	0,44 (0,11; 1,73)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE
		nRND	6 (3,8)	157	7 (4,7)	149	0,81 (0,26; 2,46)	-0,01 (-0,05; 0,04)	NIE
		RND+nRND	9 (3,0)	301	14 (4,7)	300	0,63 (0,27; 1,48)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
	Ból głowy	RND	2 (1,4)	144	2 (1,3)	151	1,05 (0,15; 7,55)	0,0006 (-0,03; 0,03)	NIE
		nRND	1 (0,6)	157	1 (0,7)	149	0,95 (0,06; 15,31)	-0,0003 (-0,02; 0,02)	NIE
		RND+nRND	3 (1,0)	301	3 (1,0)	300	1,00 (0,20; 4,98)	-0,00003* (-0,02; 0,02)	NIE

*obliczenia własne analityków bez użycia programu statystycznego RevMan, ponieważ za jego pomocą można uzyskać wynik jedynie do 4. miejsca po przecinku

8.5.2.5. Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej u chorych leczonych OKS+NAL±PPZ niż u chorych leczonych OKS±PPZ (w odniesieniu do analizy kohorty nie poddanej randomizacji oraz podczas analizy łącznej kohort RND i nRND).

Wyniki zostały przedstawione w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 105.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania *Ueberall 2016*

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS+±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni										
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Zaburzenia żołądka i jelit	RND	23 (16,0)	144	33 (21,9)	151	0,68 (0,38; 1,23)	-0,06 (-0,15; 0,03)	n/d	NIE
		nRND	8 (5,1)	157	36 (24,2)	149	0,17 (0,08; 0,38)	-0,19 (-0,27; -0,11)	6 (4; 10)	TAK
		RND+nRND	31 (10,3)	301	69 (23,0)	300	0,38 (0,24; 0,61)	-0,13 (-0,19; -0,07)	8 (6; 15)	TAK
	Ból brzucha	RND	1 (0,7)	144	0 (0,0)	151	7,76 (0,15; 391,37)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		nRND	0 (0,0)	157	3 (2,0)	149	0,13 (0,01; 1,23)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		RND+nRND	1 (0,3)	301	3 (1,0)	300	0,33 (0,03; 3,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Wymioty	RND	2 (1,4)	144	4 (2,6)	151	0,52 (0,09; 2,87)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		nRND	3 (1,9)	157	3 (2,0)	149	0,95 (0,19; 4,77)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		RND+nRND	5 (1,7)	301	7 (2,3)	300	0,71 (0,22; 2,25)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

8.5.2.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej występowały u zbliżonego odsetka chorych w grupach OKS+NAL±PPZ i OKS±PPZ. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 106.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania Ueberall 2016

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
12 tygodni									
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	Zaburzenia skóry	RND	2 (1,4)	144	2 (1,3)	151	1,05 (0,15; 7,55)	0,0006 (-0,03; 0,03)	NIE
		nRND	3 (1,9)	157	4 (2,7)	149	0,71 (0,16; 3,21)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
		RND+nRND	5 (1,7)	301	6 (2,0)	300	0,83 (0,25; 2,74)	-0,0006 (-0,02; 0,02)	NIE

8.5.2.7. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą OKS+NAL±PPZ i grupą OKS±PPZ w przypadku częstości występowania nadmiernego pocenia oraz zdarzeń innych niż zaparcia, nudności, senność, zaburzenia snu, zawroty i ból głowy, ból brzucha, wymioty i nadmierne pocenie.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki.

Tabela 107.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania Ueberall 2016

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
12 tygodni									
<i>Ueberall 2016 (Ueberall)</i>	Nadmierne pocenie	RND	1 (0,7)	144	1 (0,7)	155	1,08 (0,07; 17,38)	0,0005 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±P PZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
2015a, Ueberall 2015b)		nRND	2 (1,3)	157	2 (1,3)	149	0,95 (0,13; 6,82)	-0,0007 (-0,03; 0,02)	NIE
		RND+nRND	3 (1,0)	301	3 (1,0)	300	1,00 (0,20; 4,98)	-0,00003* (-0,02; 0,02)	NIE
	Inne**	RND	4 (2,8)	144	1 (0,7)	151	4,29 (0,47; 38,81)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
		nRND	1 (0,6)	157	5 (3,4)	149	0,18 (0,02; 1,60)	-0,03 (-0,06; 0,004)	NIE
		RND+nRND	5 (1,7)	301	6 (2,0)	300	0,83 (0,25; 2,74)	-0,003 (-0,02; 0,02)	NIE

*obliczenia własne analityków bez użycia programu statystycznego RevMan, ponieważ za jego pomocą można uzyskać wynik jedynie do 4. miejsca po przecinku

**inne niż: zaparcia, nudności, senność, zawroty głowy (ang. *dizziness*), wymioty, zaburzenia snu, nadmierne pocenie, ból głowy, ból brzucha; na podstawie publikacji nie jest możliwa identyfikacja tych zdarzeń, możliwe, że należą do innej kategorii wg MedDRA

8.6. Ocena bezpieczeństwa praktycznego

Bezpieczeństwo praktyczne zostało ocenione na podstawie badań *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013* i *Schutter 2010*.

W badaniu *Gatti 2013* przedstawiono dane dla najdłuższego ocenianego w badaniu okresu obserwacji (2 miesiące) ale również dla okresów obserwacji wynoszących 2, 4 tyg. ponieważ sposób prezentacji danych w badaniu uniemożliwał skumulowanie danych dla pełnego okresu obserwacji.

W badaniach tych przedstawiono zdarzenia oraz działania niepożądane ogółem oraz w podziale na kategorie wg MedDRA.

Wyniki zostały przedstawione w poniższych rozdziałach.

8.6.1. Zgony

Na podstawie badania *Schutter 2010* oceniono częstość występowania zgonów. Zdarzenie to wystąpiło w przypadku 0,7% chorych (51 przypadków), jednak zarówno badacz jak i sponsor badania uznali, że 50 przypadków nie miało związku z terapią, a jeden przypadek najprawdopodobniej wg opinii sponsora badania nie był związany z leczeniem.

Wynik został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 108.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Zgony*	51 (0,7)	7 836**

*50 zgonów według sponsora badania oraz badacza nie wiązało się z leczeniem; 1 przypadek zgonu opisany przez badacza jako niezwiązany z leczeniem i jako najprawdopodobniej niezwiązany z leczeniem przez sponsora badania

**brak informacji dla jakiej liczby chorych odnosi się podany wynik; przyjęto więc całkowitą liczbę chorych

8.6.2. Działania niepożądane

8.6.2.1. Działania niepożądane ogółem

W badaniu *Schutter 2010* odnotowywano częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i działań niepożądanych w czasie 4 tygodni. Żadne z ciężkich zaburzeń związanych z leczeniem nie wystąpiło jednak u więcej niż u 0,7% chorych. Działania niepożądane ogółem zostały przedstawione również w badaniu *Gatti 2013*, w trakcie trwania leczenia nie występowały jednak częściej niż u 7,6% chorych w badaniu tym przedstawiono także działania niepożądane ogółem o ciężkim nasileniu, nie występowały one jednak częściej niż u 1,8% chorych w trakcie trwania leczenia.

W badaniu *Hesselbarth 2014* także raportowano częstość występowania działań niepożądanych – wystąpiły one u 1,16% chorych przyjmujących OKS+NAL±PPZ. Działania o ciężkim nasileniu występowały niezwykle rzadko, natomiast działań ciężkich nie odnotowano.

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 109.

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem na podstawie badań *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013* oraz *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	51 (0,7)	7836
4-6 tygodni			
<i>Hesselbarth 2014</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	0 (0,0)	347
2 tygodnie			
<i>Gatti 2013</i>	Działania niepożądane ogółem o ciężkim nasileniu**	19 (1,8)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
<i>Gatti 2013</i>	Działania niepożądane ogółem o ciężkim nasileniu**	11 (1,1)	1032
4-6 tygodni			
<i>Hesselbarth 2014</i>	Działania niepożądane ogółem o ciężkim nasileniu	9 (2,6)	347

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 miesiące			
<i>Gatti 2013</i>	Działania niepożądane ogółem o ciężkim nasileniu**	10 (1,0)	1020
2 tygodnie			
<i>Gatti 2013</i>	Działania niepożądane ogółem	80 (7,6)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
<i>Gatti 2013</i>	Działania niepożądane ogółem**	70 (6,8)	1032
4-6 tygodni			
<i>Hesselbarth 2014</i>	Działania niepożądane ogółem	56 (16,1)	347
2 miesiące			
<i>Gatti 2013</i>	Działania niepożądane ogółem	12 (1,2)*	1020

*w publikacji podano, iż działań niepożądanych ogółem po 2 miesiącach było 10, natomiast w tabeli przedstawiono 12 działań niepożądanych, nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

**zsumowano dane z tabeli, najprawdopodobniej jest to liczba chorych, jednak dane te należy traktować z ostrożnością, ponieważ możliwe jest, że odsteki chorych u których wystąpiły te zdarzenia niepożądane mogą być nieznacznie niższe

8.6.2.2. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania zostały odnotowane w badaniu *Gatti 2013*. Jedynym działaniem niepożądanym, które zaobserwowano było zmniejszenie łaknienia o umiarkowanym nasileniu w czasie 30 dni terapii.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 110.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)*	N
2 tygodnie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zmniejszenie łaknienia	0 (0,0)	1051
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zmniejszenie łaknienia	0 (0,0)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zmniejszenie łaknienia	1 (0,1)	1032
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zmniejszenie łaknienia	0 (0,0)	1032

Badanie	Punkt końcowy	n (%)*	N
2 miesiące			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zmniejszenie łaknienia	0 (0,0)	1020
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zmniejszenie łaknienia	0 (0,0)	1020

*dane z tabeli przedstawiającej najprawdopodobniej

8.6.2.3. Zaburzenia psychiczne

W badaniu *Gatti 2013* przedstawiono również częstość występowania zaburzeń psychicznych. Odnotowanymi zdarzeniami były: senność, dezorientacja, nerwowość, halucynacje, zaburzenia koncentracji i bezsenność. Większość z nich była o umiarowanym nasileniu.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 111.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 tygodnie			
Zaburzenia psychiczne o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Senność	14 (1,3)	1051
	Dezorientacja	8 (0,8)	1051
	Nerwowość	2 (0,2)	1051
	Halucynacje	0 (0,0)	1051
	Zaburzenia koncentracji	0 (0,0)	1051
	Bezsennność	0 (0,0)	1051
Zaburzenia psychiczne o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Senność	8 (0,8)	1051
	Dezorientacja	3 (0,3)	1051
	Nerwowość	0 (0,0)	1051
	Halucynacje	0 (0,0)	1051
	Zaburzenia koncentracji	0 (0,0)	1051
	Bezsennność	0 (0,0)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia psychiczne o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Senność	21 (2,0)	1032

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
	Dezorientacja	8 (0,8)	1032
	Nerwowość	0 (0,0)	1032
	Halucynacje	0 (0,0)	1032
	Zaburzenia koncentracji	1 (0,1)	1032
	Bezsennaść	0 (0,0)	1032
Zaburzenia psychiczne o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Senność	2 (0,2)	1032
	Dezorientacja	1 (0,1)	1032
	Nerwowość	0 (0,0)	1032
	Halucynacje	4 (0,4)	1032
	Zaburzenia koncentracji	0 (0,0)	1032
	Bezsennaść	0 (0,0)	1032
2 miesiące			
Zaburzenia psychiczne o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Senność	0 (0,0)	1020
	Dezorientacja	2 (0,2)	1020
	Nerwowość	0 (0,0)	1020
	Halucynacje	0 (0,0)	1020
	Zaburzenia koncentracji	0 (0,0)	1020
	Bezsennaść	0 (0,0)	1020
Zaburzenia psychiczne o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Senność	2 (0,2)	1020
	Dezorientacja	2 (0,2)	1020
	Nerwowość	0 (0,0)	1020
	Halucynacje	0 (0,0)	1020
	Zaburzenia koncentracji	0 (0,0)	1020
	Bezsennaść	1 (0,1)	1020

8.6.2.4. Zaburzenia układu nerwowego

W przypadku działań niepożądanych do najczęściej występujących należały zawroty głowy, które wystąpiły wśród 2,8% chorych w badaniu *Schutter 2010* oraz 3,7% chorych w badaniu *Hesselbarth 2014*.

Na podstawie badania *Gatti 2013* oceniano również częstość występowania zawrotów głowy (*dizziness/vertigo*) zarówno o umiarkowanym jak i ciężkim nasileniu. Wystąpiły one w czasie 2 oraz 4 tygodni terapii.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 112.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań Schutter 2010, Hesselbarth 2014 i Gatti 2013

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
4 tygodnie			
Zaburzenia układu nerwowego			
<i>Schutter 2010</i>	Zawroty głowy	219 (2,8)	7836
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego			
<i>Schutter 2010</i>	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	19 (0,2)	7836
	Zawroty głowy	7 (0,1)	7836
	Mioklonie	3 (0,04)	7836
	Senność	3 (0,04)	7836
	Omdlenia	3 (0,04)	7836
	Zaburzenia uwagi	2 (0,03)	7836
	Inne zaburzenia układu nerwowego	3 (0,04)	7836
4-6 tygodni			
<i>Hesselbarth 2014</i>	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	18 (5,2)	347
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	13 (3,7)	347
2 tygodnie			
Zaburzenia układu nerwowego o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zawroty głowy (<i>dizziness/vertigo</i>)	10 (1,0)	1 051
Zaburzenia układu nerwowego o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zawroty głowy (<i>dizziness/vertigo</i>)	2 (0,2)	1 051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia układu nerwowego o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zawroty głowy (<i>dizziness/vertigo</i>)	8 (0,8)	1 032
Zaburzenia układu nerwowego o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zawroty głowy (<i>dizziness/vertigo</i>)	1 (0,1)	1 032
2 miesiące			
Zaburzenia układu nerwowego o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zawroty głowy (<i>dizziness/vertigo</i>)	0 (0,0)	1 020
Zaburzenia układu nerwowego o ciężkim nasileniu			

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
4 tygodnie			
<i>Gatti 2013</i>	Zawroty głowy (dizziness/vertigo)	0 (0,0)	1 020

8.6.2.5. Zaurzenia w obrębie oka

W czasie 2 miesięcy trwania badania *Gatti 2013* u jednego chorego wystąpiły zaburzenia widzenia o ciężkim nasileniu.

Wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 113.
Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 tygodnie			
Zaburzenia w obrębie oka o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenia widzenia	0 (0,0)	1051
Zaburzeniaw obrębie oka o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenia widzenia	0 (0,0)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia w obrębie oka o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenia widzenia	0 (0,0)	1032
Zaburzeniaw obrębie oka o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenia widzenia	0 (0,0)	1032
2 miesiące			
Zaburzenia w obrębie oka o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenia widzenia	0 (0,0)	1020
Zaburzeniaw obrębie oka o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenia widzenia	1 (0,1)	1020

8.6.2.6. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *Schutter 2010* zarejestrowano ciężkie nudności i zaparcia, w mniejszym stopniu nasilenia zaobserwowano także nudności, wymioty, ból nadbrzusza i inne zaburzenia żołądka i jelit.

W badaniu *Hesselbarth 2014* u niewielkiego odsetka chorych odnotowano wystąpienie zaparc i/lub nudności/wymiotów.

Na podstawie danych z badania *Gatti 2013* możliwe było ustalenie częstości występowania zaparć, nudności lub wymiotów, wzdęć, biegunki, bólu brzucha, suchości w ustach o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki.

Tabela 114.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelita na podstawie badań *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013* oraz *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
4 tygodnie			
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Schutter 2010</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	14 (0,18)	7836
	Nudności	7 (0,09)	7836
	Wymioty	6 (0,08)	7836
	Ból nadbrzusza	3 (0,04)	7836
	Inne zaburzenia żołądka i jelit	7 (0,09)	7836
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Schutter 2010</i>	Nudności	298 (3,8)	7836
	Zaparcia	298 (3,8)	7836
4-6 tygodni			
<i>Hesselbarth 2014</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	39 (11,2)	347
	Zaparcia	18 (5,2)	347
	Nudności/wymioty	18 (5,2)	347
2 tygodnie			
Zaburzenia żołądka i jelit o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaparcia	7 (0,7)	1051
	Nudności lub wymioty	7 (0,7)	1051
	Wzdęcia	3 (0,3)	1051
	Biegunka	3 (0,3)	1051
	Ból brzucha	4 (0,4)	1051
	Suchość w ustach	0 (0,0)	1051
Zaburzenia żołądka i jelit o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaparcia	1 (0,1)	1051
	Nudności lub wymioty	0 (0,0)	1051
	Wzdęcia	2 (0,2)	1051
	Biegunka	1 (0,1)	1051
	Ból brzucha	0 (0,0)	1051

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
	Suchość w ustach	0 (0,0)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia żołądka i jelit o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaparcia	7 (0,7)	1032
	Nudności lub wymioty	7 (0,7)	1032
	Wzdęcia	4 (0,4)	1032
	Biegunka	0 (0,0)	1032
	Ból brzucha	1 (0,1)	1032
	Suchość w ustach	0 (0,0)	1032
Zaburzenia żołądka i jelit o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaparcia	1 (0,1)	1032
	Nudności lub wymioty	2 (0,2)	1032
	Wzdęcia	0 (0,0)	1032
	Biegunka	0 (0,0)	1032
	Ból brzucha	0 (0,0)	1032
	Suchość w ustach	0 (0,0)	1032
2 miesiące			
Zaburzenia żołądka i jelit o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaparcia	0 (0,0)	1020
	Nudności lub wymioty	0 (0,0)	1020
	Wzdęcia	0 (0,0)	1020
	Biegunka	0 (0,0)	1020
	Ból brzucha	0 (0,0)	1020
	Suchość w ustach	0 (0,0)	1020
Zaburzenia żołądka i jelit o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaparcia	0 (0,0)	1020
	Nudności lub wymioty	0 (0,0)	1020
	Wzdęcia	1 (0,1)	1020
	Biegunka	0 (0,0)	1020
	Ból brzucha	1 (0,1)	1020
	Suchość w ustach	1 (0,1)	1020

8.6.2.7. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu świad został zaobserwowany u 3 chorych (1 działanie o umiarkowanym nasileniu oraz 2 o ciężkim nasileniu) w czasie 2 tygodni oraz u 1 chorego (działanie o umiarkowanym nasileniu) w czasie 4 tygodni terapii.

Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 115.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania Gatti 2013

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 tygodnie			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Świąd	1 (0,1)	1051
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Świąd	2 (0,2)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Świąd	1 (0,1)	1032
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Świąd	0 (0,0)	1032
2 miesiące			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Świąd	0 (0,0)	1020
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Świąd	0 (0,0)	1020

8.6.2.8. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu *Gatti 2013* przedstawiono częstość występowania skurczy mięśni w czasie trwania terapii. Działanie to (o umiarkowanym nasileniu) wystąpiło u 1 chorego w czasie 2 tygodni leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki.

Tabela 116.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania Gatti 2013

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 tygodnie			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Skurcze mięśni	1 (0,1)	1051

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Skurcze mięśni	0 (0,0)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Skurcze mięśni	0 (0,0)	1032
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Skurcze mięśni	0 (0,0)	1032
2 miesiące			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Skurcze mięśni	0 (0,0)	1020
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Skurcze mięśni	0 (0,0)	1020

8.6.2.9. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia nerek i dróg moczowych zostały odnotowane w badaniu *Gatti 2013* w czasie 2 tygodni. Zatrzymanie moczu o umiarkowanym nasileniu wystąpiło u jednego chorego.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 117.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 tygodnie			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zatrzymanie moczu	1 (0,1)	1051
Zaburzenia nerek i dróg moczowych o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	1032
Zaburzenia nerek i dróg moczowych o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	1032

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 miesiące			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	1020
Zaburzenia nerek i dróg moczowych o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	1020

8.6.2.10. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenie erekcji o ciężkim nasileniu zostało odnotowane w badaniu *Gatti 2013* u jednego chorego w czasie 2 miesięcy.

W tabeli przedstawiono wyniki.

Tabela 118.

Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi moczowych na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 tygodnie			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenie erekcji	0 (0,0)	1051
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenie erekcji	0 (0,0)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenie erekcji	0 (0,0)	1032
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenie erekcji	0 (0,0)	1032
2 miesiące			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi o umiarkowanym nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenie erekcji	0 (0,0)	1020
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenie erekcji	1 (0,1)	1020

8.6.2.11. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu *Schutter 2010* odnotowano ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Żadne nie wystąpiło jednak u więcej niż 0,08% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 119.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
4 tygodnie			
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Schutter 2010</i>	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	15 (0,19)	7836
	SOWS	6 (0,08)	7836
	Niedostateczne działanie analgetyczne	4 (0,05)	7836
	Interakcje z innymi lekami	3 (0,04)	7836
	Inne zaburzenia ogólne lub stany w miejscu podania	2 (0,03)	7836

8.6.2.12. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Wśród chorych w badaniu *Schutter 2010* odnotowano upadki, skaleczenia i inne urazy, zatrucia lub powikłania po zabiegach. Nie występowały one jednak u więcej niż 0,08% chorych.

Dane zestawiono poniżej.

Tabela 120.

Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
<i>Schutter 2010</i>	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	7 (0,09)	7836
	Upadki	6 (0,08)	7836
	Skaleczenia	2 (0,03)	7836
	Inne urazy, zatrucia lub powikłania po zabiegach	2 (0,03)	7836

8.6.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Schutter 2010* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wśród 1,6% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane ogółem wśród 20% chorych. Najwięcej zdarzeń niepożądanych było o łagodnym nasileniu (ponad 50% chorych).

Natomiast w badaniu *Poelaert 2015* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 2,9% chorych – wszystkie były o średniej intensywności i możliwe do wyleczenia farmakologicznego.

Wartości zostały przedstawione w tabeli.

Tabela 121.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Poelaert 2015* oraz *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	126 (1,6)	7836
18 tygodni			
<i>Poelaert 2015</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	68
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	1566 (20,0)*	7836
18 tygodni			
<i>Poelaert 2015</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem**	2 (2,9)	68

*50,5% zdarzeń było o łagodnym nasileniu, 29,3% zdarzeń o umiarkowanym nasileniu, 20,2% zdarzeń o ciężkim nasileniu; 71,2% zdarzeń niepożądanych nie wymagało leczenia, 26,8% zdarzeń było prawdopodobnie związanych w leczeniu, 27,4% zdarzeń było najprawdopodobniej lub na pewno związanych z leczeniem, 56% zdarzeń zostało wyleczonych

**odnotowane zdarzenia były o średniej intensywności i możliwe do wyleczenia farmakologicznie

8.6.3.1. Zaburzenia psychiczne

Zaburzenia psychiczne, takie jak euforia i senność wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych, uczestniczących w badaniu *Poelaert 2015* (po 1,5%).

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 122.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *Poelaert 2015*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PPZ	
		n (%)	N
18 tygodni			
<i>Poelaert 2015</i>	Euforia	1 (1,5)	68
	Senność	1 (1,5)	68

8.6.3.2. Zaburzenia układu nerwowego

Znaczny spadek odsetka chorych, u których występowały zawroty głowy po 4 tygodniach został również zaobserwowany w badaniu *Schutter 2010*.

Natomiast w badaniu *Poelaert 2015* u jednego chorego odnotowano wystąpienia ataku padaczki.

Wynik został przedstawiony w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 123.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań *Poelaert 2015* oraz *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa	
		n (%)	N	n (%)	N
4 tygodnie					
<i>Schutter 2010</i>	Zawroty głowy*	3191 (41,7)	7653	1577 (23,2)	6798
18 tygodni					
<i>Poelaert 2015</i>	Atak padaczki	n/d	n/d	1 (1,5)	68

*p <0,001 dla różnicy między wartością początkową a końcową

8.6.3.3. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *Schutter 2010* oceniano również zmianę zaburzeń żołądka i jelit po 4 tygodniach leczenia względem wartości początkowych (ocenie poddano ostatnie 24 godziny). Na podstawie uzyskanych danych można wnioskować, że terapia oksykodonom w połączeniu z naloksonem wpływa na zmniejszenie dolegliwości w obrębie żołądka i jelit, szczególnie w przypadku nudności, spadku apetytu, zaparc, uczucia pełności, ból brzucha i skurczów brzucha.

Jedynie w przypadku częstości występowania łagodnych zaparć odsetek chorych zwiększył się o kilka procent po 4 tygodniach.

W poniższej tabeli zamieszczono wartości początkowe i końcowe dla częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit.

Tabela 124.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania Schutter 2010

Badanie	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa	
		n (%)	N	n (%)	N
4 tygodnie					
<i>Schutter 2010</i>	Nudności*	3327 (43,4)	7666	1333 (19,6)	6802
	Nudności o łagodnym nasileniu	2001 (26,1)	7666	1136 (16,7)	6802
	Nudności o umiarkowanym nasileniu	951 (12,4)	7666	143 (2,1)	6802
	Nudności o ciężkim nasileniu	353 (4,6)	7666	41 (0,6)	6802
	Nudności o bardzo ciężkim nasileniu	23 (0,3)	7666	7 (0,1)	6802
	Wymioty*	919 (12,0)	7659	258 (3,8)	6797
	Spadek apetytu*	3718 (48,6)	7651	1687 (24,8)	6802
	Zaparcia*	4847 (63,1)	7682	2120 (31,1)	6818
	Zaparcia o łagodnym nasileniu	1483 (19,3)	7682	1609 (23,6)	6818
	Zaparcia o umiarkowanym nasileniu	1460 (19,0)	7682	389 (5,7)	6818
	Zaparcia o ciężkim nasileniu	1582 (20,6)	7682	95 (1,4)	6818
	Zaparcia o bardzo ciężkim nasileniu	330 (4,3)	7682	27 (0,4)	6818
	Uczucie pełności*	4458 (58,2)	7660	1748 (25,7)	6803
	Biegunka*	467 (6,1)	7649	320 (4,7)	6800
	Ból brzucha*	3028 (39,5)	7666	945 (13,9)	6802
	Ból brzucha o łagodnym nasileniu	1756 (22,9)	7666	782 (11,5)	6802
	Ból brzucha o umiarkowanym nasileniu	951 (12,4)	7666	129 (1,9)	6802
	Ból brzucha o ciężkim nasileniu	276 (3,6)	7666	34 (0,5)	6802
Ból brzucha o bardzo ciężkim nasileniu	38 (0,5)	7666	7 (0,1)	6802	
Skurcze brzucha*	2198 (28,7)	7659	612 (9,0)	6796	

*p<0,001 dla różnicy między wartością początkową a końcową

8.6.3.4. Ocena tolerancji terapii

W badaniu *Schutter 2010* przedstawiono ocenę tolerancji leczenia względem poprzedniej terapii przeciwbólowej i tolerancji leczenia ogółem zarówno w ocenie chorego jak i lekarza.

Wśród największego odsetka chorych tolerancja leczenia względem poprzedniej terapii analgetycznej została oceniona jako dobra (45,4%) lub bardzo dobra (40,0%). Jedynie wśród niewielkiego odsetka chorych tolerancja ta została oceniona jako słaba lub bardzo słaba, natomiast satysfakcjonująca wśród 9% chorych.

Wyniki zamieszczono w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 125.

Tolerancja leczenia względem poprzedniej terapii analgetycznej w ocenie lekarza na podstawie badania *Schutter 2010*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ	
		n (%)	N*
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Bardzo dobra	2996 (40,0)	7489
	Dobra	3400 (45,4)	7489
	Satysfakcjonująca	674 (9,0)	7489
	Słaba	225 (3,0)	7489
	Bardzo słaba	225 (3,0)	7489

*brak informacji czy wyniki odnoszą się do całej populacji, przyjęto, że najprawdopodobniej brano pod uwagę chorych wcześniej leczonych opioidami i nieleczonych (chorzy ci mogli przyjmować inną terapię analgetyczną)

W ocenie chorego i lekarza odsetek chorych z bardzo dobrą lub dobrą tolerancją leczenia był wysoki i wynosił prawie 90%. U nielicznych chorych tolerancję leczenia oceniono jako satysfakcjonującą, słabą lub bardzo słabą.

Po 4-6 tygodniach leczenia większość chorych (84,1%) uczestniczących w badaniu *Hesselbarth 2014* oceniła tolerancję terapii jako bardzo dobrą lub dobrą.

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 126.

Tolerancja leczenia w ocenie chorego i lekarza na podstawie badań *Hesselbarth 2014* oraz *Schutter 2010*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ	
		n (%)	N
W ocenie chorego			
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Bardzo dobra	3561 (47,0)	7577
	Dobra	3038 (40,1)	7577
	Satysfakcjonująca	530 (7,0)	7577
	Słaba	303 (4,0)	7577
	Bardzo słaba	227 (3,0)	7577
4-6 tygodni			
<i>Hesselbarth 2014</i>	Bardzo dobra lub dobra	292 (84,1)	347
W ocenie lekarza			
4 tygodnie			
<i>Schutter 2010</i>	Bardzo dobra	3813 (50,4)	7565
	Dobra	2981 (39,4)	7565
	Satysfakcjonująca	378 (5,0)	7565
	Słaba	303 (4,0)	7565
	Bardzo słaba	76 (1,0)	7565

*n obliczone na podstawie % i N podanych w publikacji

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

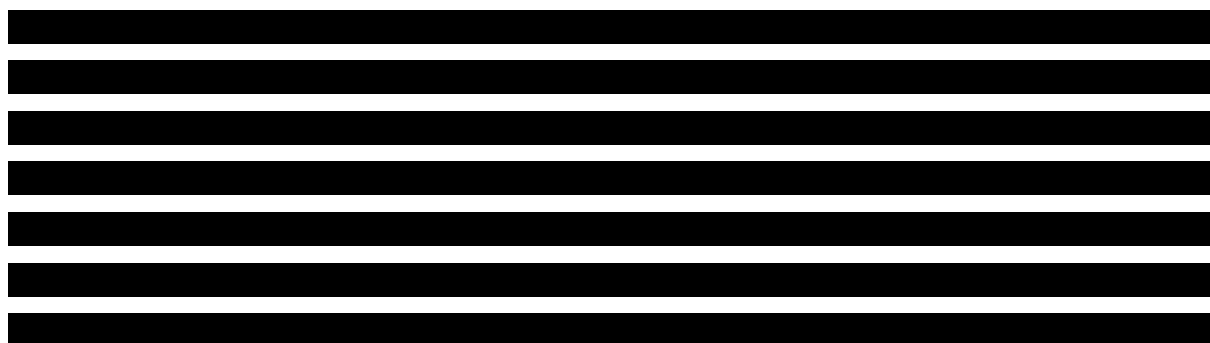
9.1. ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [19] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oksykodonu skojarzonego z naloksonem. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi**. Najczęściej (co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem w obrębie grupy zdarzeń) zgłaszane zdarzenia niepożądane należały do następujących grup:

- ⊗ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (najczęściej: zespół odstawienia opioidów, nieskuteczność leku oraz ból);
- ⊗ zaburzenia psychiczne (najczęściej: stan splątania, nadużywanie leków, agitacja, niepokój);
- ⊗ zaburzenia żołądka i jelit (najczęściej: nudności, wymioty, zaparcia);
- ⊗ zaburzenia układu nerwowego (najczęściej: senność, zawroty głowy (ang. *dizziness*), drżenie);
- ⊗ urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (najczęściej: przedawkowanie, zamierzone przedawkowanie, toksyczność względem różnych substancji).

Wymienione powyżej zdarzenia niepożądane zostały uszeregowane od najczęściej występujących.

9.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR)



[Redacted text block]

9.2.1. Dane z PSUR 13.10.2009 do 12.04.2010


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.2.2. Dane z PSUR 13.10.2010 do 12.04.2011

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.2.3. Dane z PSUR 13.04.2011 do 12.04.2012

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.2.4. Wniosek

[Redacted text block]

10. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ w części badań włączani byli chorzy z bólem nowotworowym, choć odsetek ten był niewielki, to jednak populacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do analizy i może mieć wpływ na uzyskane wyniki;

- ⊗ w badaniu *Meissner 2009* wyniki podawane były dla trzech grup z różnymi dawkami, w celu wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przeciwbólowej z naloksonem sumowano lub uśredniano wyniki z tych trzech grup, co może być obciążone błędem;
- ⊗ celem badania *Meissner 2009* poza oceną skuteczności analgetycznej OKS o przedłużonym uwalnianiu zastosowanego w połączeniu z NAL i oceną wpływu NAL na zaparcia popioidowe, było określenie optymalnego stosunku dawek OKS:NAL – chorzy stosowali więc różne dawki OKS (od 40 do 80 mg), a randomizacja polegała na przydzieleniu chorym różnych dawek NAL (10, 20, 40 mg) lub PLC; tylko dla jednego punktu końcowego w tym badaniu dostępne były wyniki dla chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1 (grupa ta nie była wyselekcjonowana na drodze randomizacji), co ogranicza wnioskowanie na podstawie wyników z tego badania;
- ⊗ metaanalizy danych z badań w niektórych przypadkach wskazywały na ich heterogeniczność, jednak jej przyczyna nie jest znana; wyniki takich metaanaliz zostały obliczone metodą efektów losowych zakładając że rozbieżności są przypadkowe, wynik metaanalizy może być jednak obciążony błędem;
- ⊗ w badaniach *Ueberall 2016, Hesselbarth 2014, Löwenstein 2009, Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* włączano chorych, którzy tylko częściowo odpowiadali populacji docelowej określonej *a priori* w niniejszej analizie; chorzy włączeni do tych badań mieli ból umiarkowany lub silny, populacja docelowa obejmuje ból silny;
- ⊗ w badaniu obserwacyjnym *Schutter 2010* nie podano przyczyny raportowania punktów końcowych dla różnej liczby chorych;
- ⊗ w badaniach *Hesselbarth 2014, Löwenstein 2009, Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* nie odnotowywano zdarzeń niepożądanych, jeżeli ich częstość była niższa niż odsetek założony w danym badaniu;
- ⊗ do faz podtrzymujących w badaniach włączano jedynie chorych, u których wykazano pozytywną odpowiedź na dostosowaną do nich dawkę (badania *Löwenstein 2009, Meissner 2009, Vondrackova 2008*) dlatego należy zachować ostrożność przy wnioskowaniu na ich podstawie na temat całej populacji z bólem;

- ⊗ w badaniach obserwacyjnych w przypadku niektórych punktów końcowych nie podano danych odnoszących się do wielkości próby, miar rozrzutu (SD) i istotności statystycznej (p-wartości);
- ⊗ w badaniach włączonych do analizy podano ograniczone informacje na temat włączonej populacji i jej charakterystyki, co uniemożliwiło wnioskowanie na temat homogeniczności badań, których punkty końcowe były metaanalizowane;
- ⊗ brak informacji na temat dokładnej dawki badanego leku również stanowiło przeszkodę we wnioskowaniu o homogeniczności badań, których punkty końcowe były metaanalizowane;
- ⊗ brak informacji na temat zastosowanej dodatkowej terapii przeciwbólowej i przeciwzaparciowej (lub o zastosowanym rodzaju terapii) w przypadku części badań;
- ⊗ w badaniach *Ueberall 2016* oraz *Meissner 2009* utrata chorych z badania była znaczna, wynosiła ponad 20%, może to stanowić ograniczenie we wnioskowaniu na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii;
- ⊗ w badaniu *Meissner 2009* dla części punktów końcowych autorzy badania podają, że dane przedstawiono dla populacji ITT (196 chorych) lub PP²⁹ (166 chorych), podczas gdy dane przedstawione są dla łącznie 202 chorych;
- ⊗ w badaniach *Löwenstein 2009* i *Vondrackova 2008* sposób przedstawienia wyników niektórych punktów końcowych uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności analizowanych terapii (odpowiednio liczba CSBMs tygodniowo oraz częstość doraźnego postępowania przeciwzaparciowego);
- ⊗ w badaniu *Löwenstein 2009* wskazano, iż w wyniku randomizacji 130 chorych przyporządkowano do grupy badanej, 135 do grupy kontrolnej, a 13 chorych utracono bez wskazania czy chorzy ci przyjęli co najmniej jedną dawkę interwencji badanej lub kontrolnej.

²⁹ łac. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia silnego bólu nienowotworowego, który może być właściwie kontrolowany jedynie przy zastosowaniu terapii opioidowej, oceniona została także skuteczność zapobiegania zaparciom wywołanym terapią opioidową.

W grupie badanej chorzy przyjmujący nalokson mieli zapewnioną profilaktykę przeciwwzparciową, więc mimo iż w obydwu grupach możliwe było przyjmowanie środków przeczyszczających, chorzy zakwalifikowani do grupy oksykodonu w połączeniu z naloksonem przyjmowali znacznie mniej środków przeczyszczających. Można więc przyjąć, iż porównanie dotyczy oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym.

PODSUMOWANIE OCENY SKUTECZNOŚCI:

Skuteczność kliniczna:

Skuteczność oksykodonu, podawanego łącznie z naloksonem względem oksykodonu stosowanego wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym w bólu głównie nienowotworowym została oceniona na podstawie badań *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* (wraz z publikacją *Nadstawek 2008*), *Simpson 2008* oraz *Vondrackova 2008*.

Jakość i wagę danych opublikowanych we włączonych do analizy skuteczności badaniach, w których porównywano skuteczność stosowania badanej interwencji (oksykodon + nalokson) względem oksykodonu stosowanego wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym u chorych z bólem głównie nienowotworowym oceniono według zaleceń GRADE [23].

Wszystkie włączone do analizy skuteczności badania były badaniami randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi. Ponadto badania *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* oraz *Meissner 2009* były badaniami wielośrodkowymi. We wszystkich włączonych badaniach zastosowano maskowanie stosowanej interwencji. Chorzy w każdej z grup przyjmowali bowiem zarówno aktywną interwencję jak i placebo. Tylko w badaniu *Meissner 2009* opisano metodę randomizacji (zastosowano tu program do randomizacji blokowej), natomiast prawidłowy opis metody zaślepienia został przedstawiony w większości badań – opisu nie przedstawiono jedynie w badaniu *Meissner 2009*. W badaniach nie wskazano ukrycia kodu

randomizacji. We wszystkich, włączonych do analizy skuteczności badaniach, utrata chorych została opisana w sposób szczegółowy. Jedynie w badaniu *Meissner 2009* odsetek utraconych chorych w jednej z grup (przyjmującej nalokson w dawce 40 mg/dobę) przekraczał 20% włączonej do badania grupy chorych. Nie stwierdzono znaczących błędów związanych z kwalifikacją chorych do analizowanych badań. Jedynie do badania *Meissner 2009* włączano również chorych z bólem nowotworowym (2,5% chorych). Ponadto w żadnym z badań nie stwierdzono faworyzowania korzystnych dla analizowanej interwencji wyników i wybiórczego ich raportowania. Okres obserwacji w badaniach *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* oraz *Vondrackova 2008* wynosił 12 tygodni, natomiast w badaniu *Meissner 2009* faza podwójnie zaślepią obejmowała 4 tygodnie stosowania leczenia. W leczeniu bólu (nawet bólu przewlekłego) efekt zdrowotny występuje po podaniu leku. Jednak efekt ten nie utrzymuje się w czasie, ale zanika. W celu ponownego wywołania efektu (uśmierzenie bólu) należy ponownie przyjąć dawkę leku (bądź leków). W związku z tym wyniki skuteczności terapii przeciwbólowej można pokazać w krótkim horyzoncie czasowym³⁰. Dlatego stwierdzono, iż okres obserwacji w powyższych badaniach jest odpowiedni do wnioskowania o skuteczności analizowanych terapii. W badaniach nie przedstawiono szczegółów dotyczących analizy statystycznej.

Na podstawie powyższej analizy, jakość danych, pochodzących z włączonych badań, określono jako średnią.

Wagę punktów końcowych, dotyczących skuteczności analgetycznej oraz przeciwwzparciowej oceniono jako krytyczną, ponieważ są to punkty wpływające na stan zdrowia chorego oraz jego jakość życia, co wiąże się z ich istotnością kliniczną oraz stanowią istotę wnioskowania o skuteczności stosowania analizowanej interwencji. Natomiast punkty końcowe przedstawione w ogólnej ocenie skuteczności leczenia (ocenianej przez chorego i lekarza) oraz częstość wypróżnień uzyskały wysoką wagę. Ogólna ocena skuteczności obrazuje subiektywną ocenę terapii. Natomiast częstość oddawania stolca nie jest decydującym kryterium, ponieważ subiektywna ocena chorego odnośnie trudności wypróżnienia jest wystarczająca do określenia czy występują problemy z zaparciami, niezależnie od częstości defekacji [16].

³⁰ Możliwość rozwoju tolerancji nie została potwierdzona w warunkach klinicznych [21]. Również w niniejszym opracowaniu nie odnaleziono długookresowych badań klinicznych potwierdzających długoterminowe działanie opioidów.

Udowodniono, iż w przypadku skuteczności analgetycznej oksykodon w połączeniu z naloksonem jest interwencją porównywalną względem oksykodonu stosowanego wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach dla żadnego z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności analgetycznej, co dowodzi, że zastosowanie naloksonu wraz z oksykodonom w postaci doustnej o przedłużonym uwalnianiu nie znosi przeciwbólowego działania opioidu.

Natomiast w przypadku skuteczności przeciwzaparciowej stwierdzono, że opiniowana interwencja wykazuje znaczną przewagę nad oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w znaczącej większości punktów końcowych (oraz kliniczne w części z nich) w czasie zarówno 4 jak i 12 tygodni stosowania, wiele wyników pochodzi z metaanaliz. W analizie subpopulacji, w której początkowe BFI wynosiło ≥ 50 nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi grupami, autorzy badania *Vondrackova 2008* zaznaczają jednak, iż liczebność tej subpopulacji może być zbyt mała do wnioskowania o skuteczności. W badaniu *Meissner 2009* wykazano statystycznie istotną przewagę oksykodonu w połączeniu z naloksonem nad oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym w odniesieniu do średniej liczby dni, w których konieczne było zastosowanie doraźnego postępowania przeciwzaparciowego. Ponadto w tym samym badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości wypróżnień w ciągu doby, jednak częstość ta była nieznacznie większa u chorych przyjmujących oksykodon w połączeniu z naloksonem. Wyniki te należy traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że nie wszyscy chorzy w grupie badanej przyjmowali OKS:NAL w stosunku 2:1.

Wykazano również, że terapia oksykodonom w połączeniu z naloksonem oceniana jest przez lekarzy jako skuteczniejsza w porównaniu do oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym, także przy uwzględnieniu chorych przyjmujących OKS i NAL wyłącznie w stosunku dawek 2:1. Nie odnotowano natomiast różnic w ocenie skuteczności przez chorego, jednak po uwzględnieniu wyłącznie chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1 widoczna jest różnica istotna statystycznie.

W związku z powyższą analizą stwierdzono, iż dołączenie antagonisty receptorów opioidowych (naloksonu p.o.) do ich agonisty (oksykodonu p.o.) nie wpływa na działanie przeciwbólowe oksykodonu, a ponadto powoduje osiągnięcie lepszej skuteczności przeciwzaparciowej przez analizowaną interwencję względem standardowego postępowania.

Skuteczność na podstawie badania typu PROBE:

Skuteczność oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym została oceniona także na podstawie badania typu PROBE. Jest to badanie składające się z dwóch kohort chorych – jednej randomizowanej i jednej nierandomizowanej, dla której badanie miało charakter obserwacyjny. Ze względu na tę specyficzną metodykę, w której łączone są dane o charakterze eksperymentalnym i obserwacyjnym, wyniki przedstawiono oddzielnie.

Jakość i wagę danych opublikowanych w tym badaniu, włączonych do analizy skuteczności stosowania złożonego produktu leczniczego (oksykodon + nalokson) oceniono według zaleceń GRADE [23].

Jakość danych z badania *Ueberall 2016* oceniono jako średnią. W opisywanym badaniu przydział chorych do grup został przeprowadzony z randomizacją (która została wyczerpująco opisana), badanie miało charakter otwarty, jednak z zaślepieniem oceny punktów końcowych. W publikacji nie opisano jednak sposobu zaślepienia punktów końcowych. W każdej z grup biorących udział w badaniu utracono ponad 20% chorych, co uznano za znaczną utratę. Badanie zostało przeprowadzone w wielu ośrodkach. Nie stwierdzono znaczących błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania, ani faworyzowania korzystnych dla analizowanej interwencji wyników i wybiórczego ich raportowania. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni i stwierdzono, iż jest odpowiedni do wnioskowania o skuteczności analizowanych terapii. Ponadto, w badaniu tym przedstawiono szczegółowo analizę statystyczną (podejście do testowanej hipotezy było *superiority* lub *non-inferiority* – w zależności od punktu końcowego).

Wyniki badania *Ueberall 2016* wskazują, iż zastosowanie OKS+NAL±PPZ zamiast OKS±PPZ wiąże się z uzyskaniem statystycznie i klinicznie istotnie większej poprawy jakości życia (ocena na podstawie kwestionariusza EQ5D). Wykazano także, że podczas stosowania OKS+NAL±PPZ zamiast OKS±PPZ możliwe jest uzyskanie minimalnej klinicznie istotnej poprawy jakości życia oraz wyniku ≥ 90 mm w EQ5D VAS u większego odsetka chorych. Analiza poszczególnych domen kwestionariusza EQ5D także pozwala stwierdzić, iż OKS+NAL±PPZ skuteczniej niż OKS±PPZ poprawia jakość życia chorych. Ocena jakości życia za pomocą innych kwestionariuszy (SF-12 i QLIP) potwierdza, iż lepszej jakości życia należy się spodziewać po zastosowaniu OKS+NAL±PPZ zamiast OKS±PPZ. Należy

nadmienić, że obydwie interwencje skutkują istotną klinicznie poprawą jakości życia chorych, jednak po zastosowaniu OKS+NAL±PPZ zamiast OKS±PPZ jest ona większa.

W badaniu tym udowodniono także skuteczność analgetyczną OKS+NAL±PPZ. Zastosowanie opiniowanej technologii medycznej zamiast wskazanego komparatora wiązało się ze znaczną klinicznie poprawą analgezji (wskaźnik mPDI $\geq 50\%$), zwłaszcza podczas analizy kohort RND oraz łącznie RND i nRND, gdzie uzyskana różnica jest istotna statystycznie. Różnica między grupami dla zmiany zobrazowana za pomocą tego wskaźnika nie była jednak statystycznie istotna. Analiza nasilenia bólu za pomocą skali LBPIX także wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami w większości przypadków, dodatkowo tylko u chorych otrzymujących OKS+NAL±PPZ odnotowano znamienne klinicznie niższy wynik w skali LBPIX. Z kolei analiza nasilenia bólu w skali VAS także wykazała statystycznie i klinicznie istotną przewagę OKS+NAL±PPZ nad OKS±PPZ, zarówno w odniesieniu do zmiany względem wartości początkowych, jak i w odniesieniu do częstości występowania poprawy o $\geq 50\%$.

Zastosowanie naloksonu w połączeniu z oksykodonom skutkuje mniejszym pogorszeniem funkcjonowania jelit (wskaźnik BFI) – różnica między grupami jest istotna statystycznie. Skuteczność opiniowanego leku wykazano także podczas oceny CSBMs, gdzie różnice między grupami również są statystycznie istotne. Odnotowano ponadto statystycznie istotnie częstsze stosowanie PPZ wśród chorych nie przyjmujących naloksonu łącznie z oksykodonom.

Ponadto, u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie OKS+NAL±PPZ odnotowano odpowiedź na leczenie w porównaniu do OKS±PPZ. Przewagę opiniowanej technologii medycznej nad wskazanym komparatorem udowodniono także w odniesieniu do zadowolenia lekarza z leczenia jak i stanu zdrowia chorych.

Na podstawie wyników tego badania można wnioskować, że dodanie antagonisty receptorów opioidowych (naloksonu p.o.) do ich agonisty (oksykodonu p.o.) nie wpływa na znosi działania przeciwbólowego oksykodonu. Możliwa jest natomiast do uzyskania lepsza skuteczność przeciwwzparciowa.

Skuteczność praktyczna:

Skuteczność praktyczna oksykodonu w połączeniu z naloksonem została oceniona na podstawie badań obserwacyjnych *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013*, *Rychlik 2012* (wraz z publikacją *Rychlik 2011*) i *Schutter 2010*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania złożonego produktu leczniczego (oksykodon + nalokson) oceniono według zaleceń GRADE [23].

Jakość danych z badania *Poelaert 2015* oceniono jako niską. Jest to badanie wieloośrodkowe, obserwacyjne, przeprowadzone na jednej grupie chorych, naprzemienne z historycznymi danymi kontrolnymi. W badaniu utracono jedynie 8,8% chorych. Nie zidentyfikowano większych ograniczeń czy czynników mogących podwyższyć jakość danych uzyskanych z tego badania.

Badanie *Hesselbarth 2014* jest badaniem obserwacyjnym, prospektywnym, trójramiennym, wieloośrodkowym. W czasie trwania badania utracono 7,5% chorych, odsetek ten nie jest znaczny. Nie zidentyfikowano znaczących ograniczeń lub czynników mogących podwyższyć jakość danych ze wspomnianego badania, w związku z tym oceniono ją jako niską.

Z kolei badanie *Gatti 2013* jest obserwacyjne, retrospektywne, przeprowadzone w 1 ośrodku. W publikacji nie przedstawiono sposobu przydziału chorych do grup. Łącznie w badaniu utracono 3,7% chorych z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności. Badanie *Rychlik 2012* (w tym publikacja *Rychlik 2011*) jest badaniem obserwacyjnym, kohortowym, prospektywnym oraz wieloośrodkowym. W publikacji nie przedstawiono sposobu przydziału chorych do grup, a podczas badania utracono 14,3 % chorych. Badanie *Schutter 2010* również jest badaniem obserwacyjnym, prospektywnym oraz wieloośrodkowym. W publikacji także nie przedstawiono sposobu przydziału chorych do grup, a podczas badania utracono 14,8% chorych. W związku z powyższym jakość danych z tych badań została oceniona jako niska.

Okres obserwacji w powyższych badaniach wynosił od 4 tygodni do 12 miesięcy i stwierdzono, iż jest odpowiedni do wnioskowania o skuteczności analizowanych terapii.

Wagę punktów końcowych, dotyczących oceny jakości życia, skuteczności analgetycznej oraz przeciwwzparciowej oceniono jako krytyczną, ponieważ są to punkty wpływające na stan zdrowia chorego, co wiąże się z ich istotnością kliniczną oraz stanowią istotę wnioskowania o skuteczności stosowania analizowanej interwencji. Natomiast punkty końcowe przedstawiające ogólną ocenę skuteczności terapii uzyskały wysoką wagę, ponieważ punkty te obrazują subiektywną ocenę terapii.

Wyniki z badania obserwacyjnego *Poelaert 2015* wskazują na istotną statystycznie poprawę po zastosowaniu OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ w odniesieniu do jakości życia, skuteczności analgetycznej i przeciwwzparciowej. Wykazano, iż u prawie wszystkich chorych

stosowanie opiniowanej interwencji wiąże się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie. Ponadto, udowodniono korzystny profil bezpieczeństwa OKS+NAL±PPZ.

Na podstawie wyników z badań *Schutter 2010*, *Hesselbarth 2014* i *Rychlik 2012* (w tym publikacja *Rychlik 2011*) zaobserwowano poprawę jakości życia (w przypadku badania *Hesselbarth 2014* istotną statystycznie) w czasie odpowiednio 4 tygodni, 4-6 tygodni oraz 6 i 12 miesięcy, zarówno w kwestionariuszu BPI-SF, SF-36 jak i EQ5D. W przypadku kwestionariusza BPI-SF poprawa była znamienna klinicznie, dla pozostałych dwóch kwestionariuszy nie odnaleziono informacji, jaką zmianę uznaje się za istotną klinicznie.

Z kolei na podstawie badań *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013*, *Schutter 2010* oraz publikacji *Rychlik 2011* potwierdzona została również skuteczność analgetyczna, w wielu przypadkach istotna klinicznie, terapii oksykodonom w połączeniu z naloksonem (kwestionariusze BPI-SF, MPSS i PIS (NRS), doraźne przyjmowanie analgetyku), a także jej skuteczność przeciwwzaparciowa (BFI, PAC-SYM, doraźne postępowanie przeciwwzaparciowe).

Akceptacja terapii przez chorego w ocenie lekarza, a także skuteczność terapii ogółem zarówno w ocenie chorego jak i lekarza była oceniana przez większość chorych (≥73-74%) jako dobra lub bardzo dobra, ponadto ponad 80% chorych postrzegało terapię jako powodującą dużą lub bardzo dużą poprawę (ocena w skali PGIC).

Powyzsza analiza dowodzi, iż dołączenie naloksonu do oksykodonu nie znosi działania przeciwbólowego opioidu, natomiast wiąże się z osiągnięciem lepszej skuteczności przeciwwzaparciowej.

PODSUMOWANIE OCENY BEZPIECZEŃSTWA:

Bezpieczeństwo kliniczne:

Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzaparciowym u chorych z bólem głównie nienowotworowym przeprowadzono na podstawie danych z badań: *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* (w tym publikacja *Nadstawek 2008*), *Simpson 2008* oraz *Vondrackova 2008*. Na ich podstawie określono częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem, zgonów, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, a także częstość występowania zaburzeń wyników badań

diagnostycznych. Na podstawie badania *Meissner 2008* (publikacja *Nadstawek 2008*) ceniono także tolerancję leczenia.

Kwalifikacja zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych we włączonych do analizy badaniach oceniono według zaleceń GRADE [23].

Ocena jakości danych z poszczególnych badań jest średnia i została opisana powyżej.

Waga większości punktów końcowych została określona jako krytyczna, ponieważ są to punkty istotne klinicznie oraz mają one kluczowy wpływ na ostateczną ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji (oksykodon w połączeniu z naloksonem). Natomiast ocena tolerancji leczenia uzyskała wagę wysoką ponieważ obrazuje ona subiektywną ocenę terapii.

Wykazano, że dodanie naloksonu do oksykodonu charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa w zakresie zawrotów głowy oraz zaparcí względem standardowej terapii przeciwwzparciowej w połączeniu z oksykodonom w czasie 12 tygodni (metaanalizy wyników z badań *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* oraz *Vondrackova 2008*).

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa stosowania oksykodonu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym wykazała w większości punktów końcowych brak istotnie statystycznych różnic.

W czasie 12 tygodni stwierdzono częstsze występowanie rwy kulszowej w grupie stosującej oksykodon w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu w połączeniu ze standardową praktyką przeciwwzparciową (badanie *Löwenstein 2009*). Natomiast w czasie 4 tygodni (badanie *Meissner 2009*) wykazano zwiększenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz biegunki w grupach przyjmujących oksykodon w połączeniu z naloksonem. Należy zauważyć, że w badaniach *Löwenstein 2009* i *Meissner 2009* chorzy stosowali terapie w dawkach wyższych niż w pozostałych badaniach włączonych do analizy, a ponadto w badaniu *Meissner 2009* stosunek dawek OKS do NAL u większości chorych był inny niż przewidziany w ChPL dla leku Targin®. W badaniu *Löwenstein 2009* grupa badana przyjmowała średnio 74,4 mg oksykodonu i 37,2 mg naloksonu, z kolei w badaniu *Meissner 2009* chorzy stosowali oksykodon w dawce 40-80 mg i nalokson od 10-40 mg (10 mg, 20 mg i 40 mg w każdym z trzech ramion). Można podejrzewać, że częstość

występowania tych zdarzeń niepożądanych jest związana z dawką stosowanego leku. Jest wysoce prawdopodobne, iż dane dotyczące biegunki w badaniu *Meissner 2009*, gdzie widoczny jest związek częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego z dawką naloksonu (brak różnic między grupą badaną a kontrolną w analizie grup badanych przyjmujących nalokson w dawce 10 i 20 mg, natomiast istotna statystycznie różnica na korzyść grupy kontrolnej podczas analizy z grupą przyjmującą nalokson w dawce 40 mg), potwierdzają związek dawki leku z częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Ponadto, w badaniu tym przy uwzględnieniu grupy chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1 odnotowano statystycznie istotną różnicę między ocenianymi terapiami w przypadku oceny lekarza (od umiarkowanej do bardzo słabej) świadczącej o przewadze terapii zawierającej NAL.

Uwzględniając powyższe informacje stwierdzono, że terapia z zastosowaniem oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz z zastosowaniem standardowej praktyki przeciwaparciowej charakteryzuje się porównywalnym dobrym profilem bezpieczeństwa.

Bezpieczeństwo na podstawie badania typu PROBE:

Ocenę bezpieczeństwa OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ przedstawiono także na podstawie danych z badania *Ueberall 2016*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w tym badaniu, włączonych do analizy skuteczności stosowania złożonego produktu leczniczego (oksykodon + nalokson) oceniono według zaleceń GRADE [23].

Jakość danych z badania *Ueberall 2016* oceniono jako średnią, co zostało szczegółowo opisane powyżej.

W badaniu *Ueberall 2016* raportowano zarówno działania jak i zdarzenia niepożądane. W przypadku działań niepożądanych stwierdzono statystycznie istotne rzadsze występowanie nudności i zaparc u chorych otrzymujących OKS+NAL±PPZ (w przypadku kohorty chorych nie poddanych randomizacji oraz podczas analizy łącznej kohort randomizowanej i nierandomizowanej). Z kolei zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej OKS±PPZ niż w grupie stosującej leczenie OKS+NAL±PPZ. Ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano u żadnego chorego biorącego udział w badaniu. Podczas analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych

zaobserwowano statystycznie istotną przewagę OKS+NAL±PPZ nad OKS±PPZ w odniesieniu do zaburzeń żołądka i jelit (kohorta nRND oraz łącznie kohorty RND i nRND).

Opiniowana technologia medyczna cechuje się więc dobrym profilem bezpieczeństwa.

Bezpieczeństwo praktyczne:

Bezpieczeństwo praktyczne OKS+NAL±PPZ było oceniane na podstawie wyników z badań obserwacyjnych *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013* i *Schutter 2010*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania złożonego produktu leczniczego (oksykodon + nalokson) oceniono według zaleceń GRADE [23].

Jakość danych z badań *Poelaert 2015*, *Hesselbarth 2014*, *Gatti 2013* i *Schutter 2010* została oceniona jako niska, szczegółowy opis znajduje się powyżej.

W badaniu *Poelaert 2015* z grupą chorych naprzemiennie stosującą OKS±PPZ a następnie OKS+NAL±PPZ, dane dla bezpieczeństwa zostały przedstawione jedynie po zmianie terapii, czyli po stosowaniu OKS+NAL±PPZ. Podczas przyjmowania opiniowanej technologii medycznej nie zaobserwowano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, a zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 2 chorych (euforia, senność i atak padaczki).

Natomiast w badaniu *Hesselbarth 2014* raportowano częstość występowania działań niepożądanych oraz przeprowadzono ocenę tolerancji terapii. Działania niepożądane występowały u niewielkiego odsetka chorych, były to zaburzenia układu nerwowego, a także żołądka i jelit. Dominowały działania o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zdecydowana większość chorych oceniała tolerancję terapii jako bardzo dobrą lub dobrą.

W badaniu *Gatti 2013* odnotowano działania niepożądane występujące nie częściej niż u 7,6% chorych oraz działania niepożądane o ciężkim nasileniu, nie występowały one jednak częściej niż u 1,8% chorych. U 2% chorych biorących udział w tym badaniu odnotowano senność, pozostałe działania niepożądane występowały u mniejszego odsetka chorych.

Natomiast w badaniu *Schutter 2010* zgony wystąpiły w przypadku 0,7% chorych i nie były związane z leczeniem (w przypadku jednego zdarzenia najprawdopodobniej nie ma związku z leczeniem). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły łącznie wśród 1,6% chorych, a zdarzenia niepożądane wśród 20% chorych, z czego do najczęstszych należą zawroty

głowy, nudności i zaparcia. Ponadto tolerancja leczenia oceniana była jako dobra lub bardzo dobra w 85% przypadków. Na podstawie badania *Schutter 2010* zaobserwowano również poprawę w dolegliwości w obrębie żołądka i jelit, a także układu nerwowego po 4 tygodniach terapii względem wartości początkowych.

Analiza działań i zdarzeń niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych dowodzi, iż OKS+NAL±PPZ cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa leku Targin® przedstawiony w ADRReports oraz w ChPL jest zgodny z profilem bezpieczeństwa zobrazowanym na podstawie odnalezionych badań klinicznych.

W raportach PSUR obejmujących okresy: 13.10.2009 – 12.04.2010, 13.10.2010 – 12.04.2011 oraz 14.04.2011 – 12.04.2012 najczęściej występujące działania niepożądane (zarówno ciężkie jak i inne niż ciężkie) zgłaszane w ramach grup zaburzeń wg klasyfikacji MedDRA są uwzględnione w *ChPL Targin®* dlatego też nie zmieniają bilansu korzyści do ryzyka, wynikającego ze stosowania leczenia tym produktem leczniczym oraz nie wymagają zastosowania nowych środków w celu zachowania odpowiedniego bezpieczeństwa jego stosowania. Ponadto zgłaszane przypadki działań niepożądanych zakończonych zgonem nie były związane z leczeniem analizowanym produktem leczniczym. Dlatego też analiza informacji, przedstawionych w powyższych okresowych raportach o bezpieczeństwie, nie wskazuje na obecność nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, które mogłyby zmienić aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Targin®.

WNIOSKI KOŃCOWE

U chorych stosujących oksykodon w połączeniu z naloksonem wykazano porównywalną ogólną jakością życia względem oksykodonu stosowanego wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym. Podobnie w przypadku skuteczności analgetycznej, udowodniono, iż lek Targin® jest porównywalnie skuteczny względem standardowego postępowania przeciwzaparciowego stosowanego wraz z oksykodonem. Skuteczność leku Targin® została potwierdzona w badaniach obserwacyjnych.

Natomiast w przypadku jakości życia ocenianej z wyodrębnieniem pytań dotyczących zaparcí oraz w ocenie skuteczności przeciwzaparciowej wykazano przewagę opiniowanego leku nad oksykodonem wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym. Różnice między

grupami często były istotne klinicznie, a siła badanej interwencji wysoka. Skuteczność przeciwwzparciowa została dodatkowo potwierdzona w badaniach obserwacyjnych.

Ponadto opiniowana interwencja cechuje się porównywalnym, dobrym profilem bezpieczeństwa względem ocenianego komparatora. Korzystny profil bezpieczeństwa wykazano także w badaniach obserwacyjnych.

Targin® jest lekiem innowacyjnym, który działa nie tylko przeciwbólowo, ale także łagodzi zaparcia wywołane opioidem. Należy podkreślić, że nalokson w ocenianym produkcie stosowany jest doustnie, dzięki czemu nie hamuje działania przeciwbólowego oksykodonu, w przeciwieństwie do naloksonu podawanego dożylnie. W przypadku zastosowania dożylnego lek osiąga odpowiednio wysokie stężenia we krwi i tkankach oraz dobrze przenika przez barierę krew–mózg (działa zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo), przez co dochodzi do zniesienia wszystkich objawów wywołanych zastosowaniem opioidu, w tym działania przeciwbólowego [18].

Na podstawie uzyskanych wyników, w których wykazano, iż lek jest skuteczny i ma korzystny profil bezpieczeństwa zarówno w przypadku bólu nowotworowego jak i nienowotworowego stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej.

12. Dyskusja

W niniejszej analizie przeprowadzono porównanie leku Targin® względem wybranego potencjalnego komparatora (oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym). Wyniki porównań wskazują, iż dołączenie antagonisty receptorów opioidowych (naloksonu p.o.) do ich agonisty (oksykodonu p.o.) nie wpływa na działanie przeciwbólowe oksykodonu, a ponadto powoduje osiągnięcie lepszej skuteczności przeciwwzparciowej przez analizowaną interwencję względem standardowego postępowania.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach chorzy mogli przyjmować środki przeczyszczające (zgodnie z praktyką kliniczną). W grupie badanej chorzy poprzez przyjmowanie naloksonu mieli zapewnioną profilaktykę przeciwwzparciową, więc mimo iż w obydwu grupach możliwe było przyjmowanie środków przeczyszczających, chorzy zakwalifikowani do grupy oksykodonu w połączeniu z naloksonem przyjmowali znacznie mniej środków przeczyszczających. Na tej podstawie można więc przyjąć, iż porównanie dotyczy oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają w większości wagę krytyczną, ponieważ są to punkty oceniające stan zdrowia chorego oraz jego jakość życia, co wiąże się z ich istotnością kliniczną oraz stanowią istotę wnioskowania o skuteczności stosowania analizowanej interwencji. Natomiast wagę wysoką mają punkty końcowe takie jak: ogólna ocena leczenia czy częstość wypróżnień (punkt ten nie jest decydującym kryterium i subiektywna ocena chorego trudności wypróżnienia jest wystarczająca do określenia czy występują problemy z zaparciami, niezależnie od częstości defekacji). Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono natomiast na krytyczną. Wnioski o jakości wyniku oparto m.in. na metodyce badań, sposobie przydziału chorych do grup, odsetku chorych utraconych w trakcie badania i in. Jakość wyników ze wszystkich badań randomizowanych oceniono jako średnią, natomiast jakość danych z badań obserwacyjnych oceniono jako niską.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa leku w szerszej populacji (ból bez względu na pochodzenie) umożliwi zebranie bardziej szczegółowych danych dotyczących leku. Zatem w analizie oceniono terapię w leczeniu chorych z silnym bólem bez względu na jego pochodzenie.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno badania randomizowane jak też badania obserwacyjne, a także badanie łączące eksperyment z obserwacją (badanie typu PROBE) na dużej i różnorodnej populacji chorych. Należy mieć jednak na względzie fakt, iż w 5 badaniach populacja chorych włączanych do badań obejmuje chorych nie tylko z bólem silnym, ale też z umiarkowanym (*Ueberall 2016, Hesselbarth 2014, Löwenstein 2009, Simpson 2008, Vondrackova 2008*). Stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu eksperymentalnym świadczą o skutecznym działaniu leku Targin®, skuteczność ta jest odzwierciedlona także w badaniach obserwacyjnych. W oparciu o dane z badań eksperymentalnych udowodniono wysoką skuteczność analgetyczną oraz przeciwwzparciową oksykodonu w połączeniu z naloksonem, co zostało potwierdzone na podstawie badań obserwacyjnych.

W badaniach eksperymentalnych w punktach końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie metaanalizy, w części przypadków stwierdzono heterogeniczność danych. Przykładowo częstość występowania bólu brzucha analizowana była w badaniach *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*, metaanaliza danych wykazała heterogeniczność na poziomie 86% (dla parametru OR) oraz 89% (dla parametru RD), podczas gdy metaanaliza danych dotyczących częstości występowania bólu nadbrzusza (z tych samych badań) cechowała się wysoką homogenicznością (0% dla parametru OR i RD). Na podstawie powyższego, uznano, iż heterogeniczność danych jest przypadkowa i nie podejmowano przeprowadzania analizy wrażliwości, natomiast metaanalizę wykonywano metodą efektów losowych. Skrajne wyniki każdorazowo szczegółowo omawiano.

W rejestrach badań klinicznych odnaleziono badania dotyczące analizowanej interwencji, w tym 7 zakończonych ale nieopublikowanych (jedno przedwcześnie zakończone z powodu niewystarczającej liczby chorych) oraz 1 badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych. Sześć

z odnalezionych badań jest eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaslepionych, pozostałe 2 badania są obserwacyjne. Najprawdopodobniej, tak jak w badaniach opublikowanych dla OKS+NAL, wszyscy chorzy mogli przyjmować środki przeczyszczające. Możliwe, iż wyniki z tych badań będą stanowiły potwierdzenie wyników z badań już opublikowanych i zwiększą siłę dowodów naukowych.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, iż opioidy należy stosować w najniższej skutecznej dawce. Nie jest zalecane przekraczanie maksymalnej dozwolonej dawki morfiny lub jej ekwiwalentu. Dawka ta różni się w zależności od organizacji wydającej wytyczne (od 100 mg wg ICSI przez 120 mg wg AMDG, NTA-NHS i PTBB-PTN-PTMR do 180 mg wg SIGN), stosowanie większych dawek jest dopuszczalne, jednak konieczna jest konsultacja ze specjalistą (AMDG, SIGN). W ChPL leku Targin® maksymalna dopuszczalna dawka wynosi 80 mg OKS co odpowiada około 120-160 mg MOR (w zależności od przyjętego przelicznika). W ChPL wskazane jest jednak, że dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości chorego, a wytyczne potwierdzają, że dopuszczalne jest stosowanie wyższych dawek. W części badań włączonych do niniejszego przeglądu nie podano dawki stosowanych leków, jednak należy mieć na względzie fakt iż dawkowanie dostosowywane jest indywidualnie do każdego chorego, a wysokie dawki są dopuszczalne. Ponadto, w badaniach w których dawkowanie jest podane, średnia (lub mediana) dawki jest zgodna z wytycznymi i ChPL leku Targin®.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2011 roku wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania leku Targin® w populacji chorych z bólem nowotworowym lub nienowotworowym pod warunkiem obniżenia ceny leku (Stanowisko AOTM nr 74/2011 [50]). Rekomendacja została oparta o raport oceny technologii medycznej, w którym przeprowadzono przegląd systematyczny. W opracowaniu tym, jako komparator wybrano terapię jedynie opioidową, a zignorowano doraźne postępowanie przeciwzaparciowe (stosowane w każdym z włączonych badań). W niniejszym przeglądzie systematycznym za zasadne i zgodne z opinią AOTM uznano przeprowadzenie porównania opiniowanego leku względem terapii opioidowej w połączeniu ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym. W niniejszej analizie w szczególności uwzględniono możliwość antagonizmu naloksonu w stosunku do oksykodonu poprzez wnikliwą ocenę skuteczności analgetycznej ocenianej interwencji. Ponadto, przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności praktycznej opiniowanego leku.

13. Załączniki

13.1. Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne

Tabela 127.

Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne dla OKS+NAL w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Study of Efficacy of OXN PR, Compared to Oxy PR, for Reduction of Intensity of Opioid-induced Constipation Symptoms in Pts Treated for Cancer or Non-cancer Pain: A Randomised, Double-blind, Controlled, Multicentre Study	NCT01014559	Przedwcześnie zakończone (niewystarczająca liczba chorych)	Mundipharma SAS	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności OKS+NAL względem OKS	Listopad 2009	Luty 2013
A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial of Oxycodone/Naloxone Controlled-release Tablets (OXN) to Assess the Analgesic Efficacy (Compared to Placebo) and the Management of Opioid-induced Constipation (Compared to Oxycodone Controlled-release Tablets (OXY)) in Opioid-experienced Subjects With Moderate to Severe Chronic Low Back Pain and a History of Opioid-induced Constipation Who Require Around-the-clock Opioid Therapy	NCT01427283	Zakończone nieopublikowane	Purdue Pharma LP	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności OKS+NAL względem OKS oraz PLC	Sierpień 2011	Październik 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial of Oxycodone/Naloxone Controlled-release Tablets (OXN) to Assess the Analgesic Efficacy (Compared to Placebo) and the Management of Opioid-induced Constipation (Compared to Oxycodone Controlled-release Tablets (OXY)) in Opioid-experienced Subjects With Uncontrolled Moderate to Severe Chronic Low Back Pain and a History of Opioid-induced Constipation Who Require Around-the-clock Opioid Therapy	NCT01427270	Zakończone nieopublikowane	Purdue Pharma LP	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności OKS+NAL względem oksykodonu oraz PLC	Sierpień 2011	Październik 2014
A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Multicenter Study to Demonstrate Improvement in Symptoms of Constipation and Non-inferiority in Analgesic Efficacy in Subjects With Non-malignant or Malignant Pain That Require Around-the-clock Opioid Therapy Taking 50/25 - 80/40 mg Twice Daily as Oxycodone/Naloxone Prolonged Release (OXN PR) Tablets Compared to Subjects Taking 50 - 80 mg Twice Daily Oxycodone Prolonged Release (OxyPR) Tablets Alone	NCT01438567	Zakończone nieopublikowane	Mundipharma Research GmbH & Co KG	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności OKS+NAL względem oksykodonu	Sierpień 2011	Wrzesień 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, Multicenter Study to Demonstrate Improvement in Symptoms of Constipation in Subjects With Moderate to Severe Non-malignant Pain Taking Oxycodone Equivalent of ≥ 10 mg/Day and ≤ 50 mg/Day as Oxycodone/Naloxone Prolonged-release (OXN) Compared to Subjects Taking Oxycodone Prolonged-release (OXY) Tablets Alone	NCT01918098	W trakcie (rekrutujące chorych)	Mundipharma (China) Pharmaceutical Co. Ltd	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności OKS+NAL względem OKS	Sierpień 2013	Czerwiec 2016
Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Multicentre Study to Demonstrate Non-inferiority in Pain & Locomotor Function & Improvement in Symptoms of Constipation in Subjects With Moderate to Severe Pain Due to Osteoarthritis (OA) of the Knee &/or Hip Taking Oxycodone Equivalent of 20 - 80 mg/Day as Oxycodone/Naloxone Prolonged Release (OXN PR) Compared to Subjects Taking Oxycodone Prolonged Release Tablets (OxyPR) Alone	NCT00902837	Zakończone nieopublikowane	Mundipharma Research GmbH & Co KG	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności OKS+NAL względem OKS	Maj 2009	Lipiec 2010
An Observational Study of Quality of Life, Resource Use and Costs Associated With Treatment of Severe Pain - a Comparison of a Combination of Oxycodone and Naloxone (Targiniq®) Versus Oxycodone and Laxatives	NCT01812733	Zakończone nieopublikowane	Mundipharma AB	Obserwacyjne	Ocena skuteczności i opłacalności OKS+NAL względem OKS	Marzec 2013	Czerwiec 2015

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
The Efficacy, With Regard to Pain Relief, of Targinact® Treatment for Patients With Severe Pain Compared to Previous Analgesic Treatment; a Non-interventional Study	NCT01983137	Zakończone nieopublikowane	Mundipharma CVA	Obserwacyjne	Ocena skuteczności OKS+NAL względem poprzedniej terapii analgetykiem	Kwiecień 2013	Grudzień 2012

Data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2016 r.

13.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 128.

Sprawdzanie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Nie odnaleziono jednak danych dotyczących zachorowalności. Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdziały 7.2 i 13.7
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdziały 7.1 i 0
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdział 8
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdziały 6.3.3 i 6.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 6.3.1 i 6.4.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 6.3.3, 6.4.3 i 13.5

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdział 13.7
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział 13.7
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział 13.7
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział 13.7
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział 13.7
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział 13.7
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 13.7
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział 13.7
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdział 8
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział 9

13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 129.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	pain* OR affliction OR cheiragra OR chiragra OR "physical suffering" OR "physical sufferings" OR ache* OR throe OR sore*	669 604	96 945	757 313
#2	targin OR targinact	39	4	77^
#3	oxycodone OR oxycone OR dihydrone OR dinarkon OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR oxiconum OR theocodin OR oxycontin OR pancodine OR eucodal OR bionine OR bionone OR bolodorm OR broncodal OR bucodal OR cafacodal OR cardanon OR codenon OR codix OR "col 003" OR col003 OR dihydrohydroxydodeinone OR endone OR eubine OR eucodale OR eucodalum OR eudin OR eukdin OR eukodal OR eumorphal OR eurodamine OR eutagen OR hydrocodal OR hydroxycodone OR ludonal OR "m-oxy" OR medicodal OR narcobasina OR narcobasine OR narcosin OR nargenol OR narodal OR "nsc 19043" OR nucodan OR opton OR ossicodone OR oxanest OR oxecta OR oxicone OR oxicontin OR oxiconum OR oxikon OR oxyir OR oxycod OR oxycodone OR oxycodonehydrochloride OR oxycodonehydrochlorid OR oxycodyl OR oxydose OR oxyfast OR oxygesic OR oxyir OR oxykon OR oxynorm OR pavinal OR percolone OR pronarcin OR remoxy OR roxicodone OR roxycodone OR sinthiodal OR stupenal OR supeudol OR tebdal OR tekodin	2 717	1 061	4 796^
#4	naloxon* OR nalone OR narcan* OR "MRZ-2593" OR "MRZ 2593" OR MRZ2593	29 852	1 892	25 576^
#5	#3 AND #4	250	91	373
#6	#2 OR #5	252	91	417
#7	#1 AND #6	173	79^^	276

^dodatkowo użyto deskryptora tn

^^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 57 (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: 22 (I etap)

Data wyszukiwania: 21.12.2015 r.

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 130.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Targin	0
	oxycodone AND naloxone	5
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Targin	140
	oxycodone AND naloxone	122
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Targin	4
	oxycodone AND naloxone	82
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Targin	11
	oxycodone AND naloxone	45
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Targin	0
	oxycodone AND naloxone	1
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Targin	0
	oksykodon AND nalokson	410

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data ostatniego wyszukiwania 19.01.2016 r.

13.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 131.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Candy 2011</i> [87]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania postępowania przeciwzaparciowego, po analizie doniesień bibliograficznych nie odnaleziono badań, w których przedstawione byłoby porównanie spełniające kryteria włączenia do analizy
<i>Chaparro 2013</i> [88]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, dla którego nie włączono badań dla OKS+NAL
<i>Koopmans 2014</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników z dwóch badań randomizowanych wyselekcjonowanych nie w wyniku przeglądu systematycznego
<i>Löwenstein 2010</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook, opisano w dyskusji
<i>McNicol 2008</i> [91]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący porównania postępowania przeciwzaparciowego (alvimopan, bromek metylinaltreksonu, nalokson, nalbufina), po analizie doniesień bibliograficznych stwierdzono, iż żadne z badań nie dotyczyło zastosowania oksykodonu z naloksonem
<i>Mkotwana 2015</i> [92]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dla bólu po cięciu cesarskim, nie włączono badań dla OKS+NAL
<i>Morlion 2015</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Rentz 2009</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook, walidacja BFI na podstawie badań <i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>), <i>Vondrackova 2008</i> i <i>Simpson 2008</i>
<i>Shigethy 2014</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook

Tabela 132.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Baron 2015a</i> [96]	Niewłaściwy komparator	Badanie porównujące OKS+NAL względem topentadolu (ze względu na odnalezienie badania bezpośrednio porównujące interwencje badaną z potencjalnym komparatorem nie włączano badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego)
<i>Baron 2015b</i> [97]	Niewłaściwy komparator	Badanie porównujące OKS+NAL względem topentadolu (ze względu na odnalezienie badania bezpośrednio porównujące interwencje badaną z potencjalnym komparatorem nie włączano badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego)

<i>Cloutier 2013 [98]</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie porównujące OKS+NAL względem PPZ+PLC w układzie naprzemiennym (ang. <i>cross-over</i>)
<i>Comelon 2013 [99]</i>	Niewłaściwa populacja	Krótkotrwałe leczenie chorych po operacji
<i>Eliot 2001 [100]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu brały udział osoby zdrowe
<i>Hermanns 2012 [101]</i>	Niewłaściwa metodyka	Subpopulacja z badania obserwacyjnego <i>Schutter 2010</i> , które zostało włączone do analizy; przez brak możliwości odniesienia wyników z badania do grupy kontrolnej uznano za niezasadne przedstawienie wyników analizy subpopulacji
<i>Hesselbarth 2015 [102]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, z którego ekstrakcja jest możliwa jedynie dla pojedynczego ramienia – liczba chorych w grupie <300 (N=88)
<i>Kampe 2015 [103]</i>	Niewłaściwa populacja	OKS+NAL podawany pooperacyjnie
<i>Kiencke 2013 [104]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>Rychlik 2012</i> , brak nowych danych do skuteczności lub bezpieczeństwa; analiza kosztowa
<i>Lazzari 2014 [105]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne jednoramienne w grupie <300 chorych (N=200)
<i>Mehta 2014 [106]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne jednoramienne w grupie <300 chorych (N=28)
<i>Rosa 2014 [107]</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT, porównujące OKS+NAL względem innych analgetyków opioidowych (34,5% chorych otrzymywało OKS – brak oddzielnych wyników dla tych chorych)
<i>Scardino 2015 [108]</i>	Niewłaściwa populacja	OKS+NAL podawany pooperacyjnie
<i>Trenkwalder 2015 [109]</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT, porównujące OKS+NAL względem PLC (ze względu na odnalezione badania bezpośrednio porównujące interwencję badaną z potencjalnym komparatorem nie włączano badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego)
<i>Wong 2015 [111]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak danych jacy chorzy uczestniczyli w badaniu (nowotworowi czy nienowotworowi)
<i>Van Dongen 2014 [110]</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie eksperymentalne nierandomizowane, porównujące OKS+NAL względem analgetyków nieopiodów i/lub słabych opioidów

13.6. Charakterystyka i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 133.
Charakterystyka przeglądów systematycznych

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Fanelli 2015</i>	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	Baza PUBMED (do kwietnia 2015 r.), bibliografie pochodzące z opublikowanej literatury.	Ocena roli OKS+NAL w leczeniu chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym, u których występują zaparcia spowodowane przyjmowaniem opioidów.	Nie wskazano liczby badań włączonych w przeglądzie. W rozdziale dotyczącym leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego powołano się natomiast na 4 publikacje. Wszystkie spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy: <u>OKS+NAL±PPZ vs OKS±PPZ:</u> ⊗ <i>Poelaert 2015;</i> ⊗ <i>Löwenstein 2009;</i> ⊗ <i>Simpson 2008;</i> <u>OKS+NAL±PPZ vs OKS±PPZ vs PLC:</u> ⊗ <i>Vondrackova 2008.</i>	Nie wydaje się, aby nalokson osłabiał działanie analgetyków opioidowych u większości chorych. Oksykodon skojarzony z naloksonem wykazuje skuteczność w leczeniu chorych z bólem oraz w leczeniu i profilaktyce przeciwwzaparciowej, poprawiając przy tym stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich dot. stosowania opioidów oraz podnosząc jakość życia nawet po terapii trwającej 12 miesięcy, a także wśród starszych chorych.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Thakur 2015	5/5	Baza MEDLINE, MEDLINE in-Process, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Wszystkie bazy przeszukano od stycznia 2005 r. do października 2013 r. Abstrakty konferencyjne z ostatnich 2 lat: IASP: World Congress on Pain (2012) oraz American Academy of Pain Management (2012-2013), a także bibliografie pochodzące z opublikowanej literatury.	Ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, wpływu na jakość życia oraz tolerancji oksykodonu skojarzonego z naloksonem oraz tapentadolu stosowanych u chorych z przewlekłym bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Celem przeglądu była także ocena wpływu leczenia na codzienne funkcjonowanie chorych.	39 badań, w tym 15 badań RCT <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <u>OKS+NAL+PPZ vs OKS+PPZ:</u> ⊗ Löwenstein 2009; ⊗ Simpson 2008; <u>OKS+NAL+PPZ vs OKS+PPZ vs PLC:</u> ⊗ Vondrackova 2008; <u>OKS+NAL+PPZ:</u> ⊗ Hesselbarth 2014.	Wyniki przeglądu wykazują, że oksykodon skojarzony z naloksonem wpływa w odczuciu chorych na zmniejszenie zaprac (pomiar za pomocą PAC-SYM) i zawrotów głowy. Dodatkowo zastosowanie OKS+NAL zamiast tapentadolu wiąże się z rzadszym występowaniem bólu głowy i zmęczenia. Wyniki tego przeglądu systematycznego, podkreślają wartość oksykodonu skojarzonego z naloksonem jako kluczowej opcji leczenia, która może wpłynąć na poprawę funkcjonowania i jakości życia chorych z bólem przewlekłym.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Burness 2014</i>	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	Baza MEDLINE (od 1946 r. do 30 grudnia 2013 r.), baza EMBASE (od 1996 r. do 30 grudnia 2013 r.), bibliografie pochodzące z opublikowanej literatury, rejestry badań klinicznych, bazy danych i strony internetowe. Ponadto, dodatkowe informacje uzyskano od producenta leku.	Ocena oksykodonu skojarzonego z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu chorych z przewlekłym bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	Nie wskazano liczby badań włączonych w przeglądzie. W rozdziale dotyczącym leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego powołano się natomiast na 3 publikacje. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <u>OKS+NAL±PPZ vs OKS±PPZ:</u> ⊗ <i>Löwenstein 2009;</i> ⊗ <i>Simpson 2008;</i> <u>OKS+NAL±PPZ vs OKS±PPZ vs PLC:</u> ⊗ <i>Vondrackova 2008.</i>	Włączenie OKS+NAL do grupy doustnych analgetyków stosowanych w leczeniu chorych z bólem o ciężkim nasileniu może okazać się przydatne. Oksykodon skojarzony z naloksonem wykazywał nie gorszą skuteczność analgetyczną od oksykodonu. Ponadto, OKS+NAL w sposób istotny statystycznie i klinicznie wpływał na poprawę czynności jelit wśród chorych z bólem nienowotworowym.
<i>Coluzzi 2014</i>	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	Baza MEDLINE (od 1990 r. do lipca 2013 r.)	Kliniczna i ekonomiczna ocena oksykodonu skojarzonego z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu oraz tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu stosowanych w leczeniu chorych z bólem mięśniowo-szkieletowym poprzez porównanie pośrednie z oksykodonem o kontrolowanym uwalnianiu.	6 badań RCT <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <u>OKS+NAL±PPZ vs OKS±PPZ:</u> ⊗ <i>Löwenstein 2009</i> ⊗ <i>Simpson 2008;</i> <u>OKS+NAL±PPZ vs OKS±PPZ vs PLC:</u> ⊗ <i>Vondrackova 2008.</i>	Zarówno oksykodon skojarzony z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu jak i tapentadol o przedłużonym uwalnianiu są efektywne kosztowo w porównaniu do oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
DePriest 2014	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	Baza MEDLINE (do grudnia 2013 r.), clinicaltrials.gov, bibliografie pochodzące z opublikowanej literatury.	Ocena użyteczności oksykodonu skojarzonego z naloksonem w leczeniu chorych z bólem i jego skuteczności w leczeniu zaparć spowodowanych przyjmowaniem opioidów oraz ocena potencjalnych skutków nadużyć leku.	5 badań, w tym 3 badania RCT, 1 łączna analiza dwóch badań RCT i 1 badanie obserwacyjne <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <u>OKS+NAL+PPZ vs OKS±PPZ:</u> ⊗ Löwenstein 2009; ⊗ Simpson 2008; <u>OKS+NAL+PPZ vs OKS±PPZ vs PLC:</u> ⊗ Vondrackova 2008.	Dodanie OKS+NAL do grupy leków stosowanych w leczeniu chorych z przewlekłym bólem zarówno o pochodzeniu nowotworowym jak i nienowotworowym jest obiecujące. Dodanie naloksonu do oksykodonu wydaje się nie pogarszać skuteczności przeciwbólowej u większości chorych, a korzyść związana ze zmniejszeniem zaparć spowodowanych stosowaniem opioidów została udowodniona. Rola OKS+NAL w postępowaniu przeciwzaparciowym w porównaniu do standardowego leczenia nie została jeszcze określona. Stosowanie OKS+NAL w profilaktyce zaparć u chorych z grupy wysokiego ryzyka wydaje się być rozsądne, biorąc pod uwagę uciążliwość objawów oraz koszty związane z ich leczeniem.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Leppert 2014	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	Baza MEDLINE i PUBMED (do 31 lipca 2013 r.)	Ocena oksykodonu skojarzonego z naloksonem w leczeniu chorych z bólem i zaburzeniami jelita spowodowanymi stosowaniem opioidów.	<p>Sposób opisu przeglądu nie umożliwia identyfikacji liczby włączonych publikacji, niemniej jednak w przeglądzie uwzględniono 6 badań (7 publikacji), spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <p><u>OKS+NAL+PPZ vs OKS±PPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Löwenstein 2009; ⊗ Simpson 2008; <p><u>OKS+NAL+PPZ vs OKS+PLC±PPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Meissner 2009 (wraz z publikacją Nadstawek 2008); <p><u>OKS+NAL+PPZ vs OKS±PPZ vs PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Vondrackova 2008; <p><u>OKS+NAL+PPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gatti 2013; ⊗ Schutter 2010. 	<p>Zaparcia spowodowane długoterminowym stosowaniem opioidów są powszechne. Dokonano znaczącego postępu w leczeniu chorych z ww. objawami – poprzez stosowanie oksykodonu skojarzonego z naloksonem oraz stosowanie metylnaltreksonu. Niezbędne są badania kliniczne oceniające ich długoterminową skuteczność, bezpieczeństwo oraz efektywność kosztową.</p>
Ford 2013	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	Baza MEDLINE (od 1950 r. do grudnia 2012 r.), EMBASE i EMBASE Classic (od 1947 r. do grudnia 2012 r.), The Cochrane Controlled Trials Register	Celem przeglądu była ocena dowodów na występowanie korzyści z dostępnego leczenia dla chorych z zaporciami wywołanymi stosowaniem opioidów.	<p>17 badań RCT</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <p><u>OKS+NAL+PPZ vs OKS±PPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Löwenstein 2009 ⊗ Simpson 2008; <p><u>OKS+NAL+PPZ vs OKS+PLC±PPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Meissner 2009. 	<p>Dowody pochodzące z tego przeglądu systematycznego wspierają stosowanie antagonistów receptorów opioidowych w leczeniu chorych z zaporciami spowodowanymi stosowaniem opioidów. Leki te, wydają się być wysoce efektywne, także wśród chorych, którzy stosowali standardowe leczenie przeciwarzarciowe.</p>

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Clemens 2010</i>	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	Baza MEDLINE (od stycznia 2002 r. do lipca 2009 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OKS+NAL o przedłużonym uwalnianiu u chorych z bólem przewlekłym.	4 badania RCT (5 publikacji) <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <u>OKS+NAL±PPZ vs OKS±PPZ:</u> ⊗ <i>Löwenstein 2009;</i> ⊗ <i>Simpson 2008;</i> <u>OKS+NAL±PPZ vs OKS±PPZ vs PLC:</u> ⊗ <i>Vondrackova 2008.</i> <u>OKS+NAL±PPZ vs OKS+PLC±PPZ:</u> ⊗ <i>Meissner 2009.</i>	Leczenie chorych z bólem przewlekłym za pomocą OKS+NAL o przedłużonym uwalnianiu jest efektywne i dobrze tolerowane. Nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego, odnotowano poprawę indeksu funkcjonowania jelit, redukcję zaparć wywołanych opioidami. Zmniejszona została konieczność doraźnego postępowania przeciwzaparciowego. Stosowanie OKS+NAL pozwala na zachowanie prawidłowego funkcjonowania jelit u chorych wymagających stosowania terapii opioidowej przy jednoczesnym skutecznym działaniu analgetycznym.

13.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.7.1. Badania eksperymentalne

Löwenstein 2009 [65]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, maskowane, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak; wszyscy chorzy przyjmowali placebo oraz aktywną interwencję; placebo imitowało aktywny lek</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 13 chorych z obu grup zostało wykluczonych z analizy z powodu nie stosowania się do zaleceń terapeutycznych w danym ośrodku; <u>w grupie OKS+NAL+PLC±PPZ</u> utracono łącznie 22 chorych (15,4%) – 8 chorych z powodów administracyjnych, 7 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych, 3 chorych podjęło decyzję o rezygnacji z udziału w badaniu; <u>w grupie OKS+PLC±PPZ</u> utracono łącznie 21 chorych (15,6%) – 4 chorych z powodów administracyjnych, 4 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych, 1 chorego z powodu utraty w okresie <i>follow-up</i>, 10 chorych podjęło decyzję o rezygnacji z udziału w badaniu</p> <p>Skala Jadad: 4/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja ITT definiowana była jako populacja chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; autorzy badania podają, że zrandomizowanych zostało 278 chorych, a 13 zostało wykluczonych z powodu nie stosowania się do zaleceń terapeutycznych, następnie wyniki zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa przedstawione są dla grupy chorych pomniejszonych o tych 13 utraconych;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Mundipharma Research</p> <p>Liczba ośrodków: b/d</p> <p>Okres obserwacji: faza podwójnie zaślepienia 12 tygodni</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: b/d</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 lat; ⊗ umiarkowany lub silny ból nienowotworowy wymagający nieustannej terapii opioidowej (ekwiwalentu dziennej dawki 60-80 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu); ⊗ obecność zaparć (< 3 spontaniczne pełne ruchy jelita w czasie tygodnia) spowodowane lub zaostrzone przez terapię opioidową; ⊗ przewidywane korzyści wynikające z zastosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej wg WHO w czasie trwania badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadwrażliwość na oksykodon, nalokson bądź inne związane z terapią leki lub ich składniki w historii;

Löwenstein 2009 [65]

- ⊗ przeciwwskazania do zastosowania bisakodylu lub innych składników postępowania przeciwzaparciowego zastosowanego w badaniu;
- ⊗ ciąża lub laktacja;
- ⊗ chorzy z bólem nowotworowym;
- ⊗ obecność reumatoidalnego zapalenia stawów;
- ⊗ dowody na klinicznie niestabilną chorobę lub niewydolność wątroby i/lub nerek;
- ⊗ chorzy wymagający leczenia zespołu jelita drażliwego;
- ⊗ dowody na znaczące nieprawidłowości strukturalne układu pokarmowego;
- ⊗ choroby i/lub stany mogące wpłynąć na drożność jelit;
- ⊗ chorzy, którzy przeszli operację w czasie 2 miesięcy przed rozpoczęciem rekrutacji do badania bądź mieli zaplanowaną operację w czasie 12-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej, mogącą mieć wpływ na ruchliwość przewodu pokarmowego lub poziom bólu;
- ⊗ przyjmowanie naloksonu bądź naltreksonu w czasie 30 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ aktywne uzależnienie od alkoholu bądź środków odurzających i/lub uzależnienie od opioidów w historii;
- ⊗ chorzy będący w stanie fizycznym lub psychicznym, który mogłyby stanowić ryzyko dla chorego wynikające z ekspozycji na badany lek, bądź które mogłyby wpłynąć na analizę lub na wnioskowanie dotyczące wyników badania.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana OKS+NAL+PLC±PPZ	Grupa kontrolna OKS+PLC±PPZ
Liczba chorych	130	135
Liczba mężczyzn, (%)	37 (28,5)	47 (34,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,2 (10,5)	57,5 (10,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	82,7 (18,7)	83,3 (20,1)
BFI w trakcie rekrutacji do badania, średnia (SD) [0-100]	67,4 (19,2)	65,6 (19,6)
Nasilenie bólu w trakcie rekrutacji do badania, średnia (SD) [0-10]	5,0 (1,7)	5,1 (1,9)
Wynik w subiektywnej skali objawów podstawienia opioidów, średnia (SD)	8,63 (7,1)	9,54 (7,3)

INTERWENCJA

Interwencja badana: OKS+NAL+PLC±PPZ

OKS (w dawce średnio 74,4 mg (SD=13,57), maksymalnie 120 mg/dobę) + NAL (2:1) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu

Interwencja kontrolna: OKS+PLC±PPZ

OKS (w dawce średnio 71,9 mg (SD=14,81), maksymalnie 120 mg/dobę) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu

Wszyscy chorzy mogli przyjmować:

Löwenstein 2009 [65]

Doraźnie analgetyk: oksykodon IR, co 4 godziny w razie potrzeby; chorzy, którzy stale przyjmowali więcej niż 2 dawki OKS IR na dobę mieli zwiększoną dawkę OKS o przedłużonym uwalnianiu (maksymalnie do 120 mg/dobę)

Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe: bisakodyl p.o., w dawce 10 mg/dobę, maksymalnie 5 razy w ciągu tygodnia; w przypadku braku ruchu jelit w ciągu 24 godzin dozwolone było zastosowanie bisakodylu ponownie; w przypadku braku efektu terapeutycznego w ciągu kolejnych 24 godzin dozwolone było zastosowanie lewatywy.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe włączone do analizy:

- ⊗ nasilenie bólu w skali PIS;
- ⊗ doraźne stosowanie analgetyku;
- ⊗ indeks funkcjonowania jelit (BFI);
- ⊗ ocena objawów zaparcia przez chorego (PAC-SYM);
- ⊗ spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs);
- ⊗ doraźne postępowanie przeciwzaparciowe;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ liczba CSBMs tygodniowo – nie uwzględniono ponieważ na podstawie dostępnych danych nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami.

Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008) [76, 77]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, maskowane, wielośrodkowe

Celem badania Meissner 2009 było:

- ⊗ ocena skuteczności analgetycznej OKS o przedłużonym uwalnianiu zastosowanego w połączeniu z NAL i ocena wpływu NAL na zaparcia poopiodowe;
- ⊗ określenie optymalnego stosunku dawek OKS:NAL – chorzy stosowali więc różne dawki OKS (od 40 do 80 mg).

Na podstawie tego badania został ustalony właściwy stosunek dawek OKS:NAL, który zastosowano w leku Targin®.

Opis metody randomizacji: tak; zastosowano program randomizacji blokowej (wielkość bloku 4)

Zaślepienie: podwójne

Opis metody zaślepienia: brak

Opis utraty chorych z badania:

w grupie OKS+NAL10+PLC+PPZ utracono łącznie 10 chorych (19,6%) – 2 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych, 4 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 chory z powodu objawów z odstawienia opioidów, 3 chorych utracono z innego powodu;

w grupie OKS+NAL20+PLC+PPZ utracono łącznie 9 chorych (17,6%) – 1 chorego z powodu braku korzyści terapeutycznych, 4 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 chorych z powodu objawów z odstawienia opioidów, 1 chorego z powodu naruszeń protokołu, 1 chorego utracono w okresie *follow-up*;

w grupie OKS+NAL40+PLC+PPZ utracono łącznie 11 chorych (22,0%) – 9 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 chorego z powodu naruszeń protokołu, 1 chorego z innych powodów;

w grupie OKS+PLC utracono łącznie 6 chorych (12,0%) – 1 chorego z powodu braku korzyści terapeutycznych, 2 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 chorych z powodu naruszeń protokołu, 1 chory wycofał zgodę na udział w badaniu

Skala Jadad: 4/5

Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja ITT definiowana była jako populacja chorych zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla, których dostępny był co najmniej jeden wynik z fazy podwójnie zaślepieniej (w analizie skuteczności lub bezpieczeństwa) – 196 chorych; część wyników w analizie skuteczności została przedstawiona dla populacji PP – 166 chorych; wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych osób – 202 chorych;

Klasyfikacja AOTM: IIA

Sponsor: Mundipharma GmbH

Liczba ośrodków: 28 (Niemcy)

Okres obserwacji: faza podwójnie zaślepieniej 4 tygodnie

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,1$ dla oceny skuteczności analgetycznej, $p < 0,05$ dla oceny skuteczności przeciwaparciowej oraz profilu bezpieczeństwa

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority* w przypadku skuteczności analgetycznej, *superiority* w przypadku pozostałych punktów końcowych w skuteczności oraz punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 lat;
- ⊗ silny, przewlekły ból nowotworowy lub nienowotworowy wymagający terapii opioidowej i/lub niewystarczająco kontrolowany (lub niedostateczne bezpieczeństwo) za pomocą opioidów II lub III stopnia drabiny analgetycznej lub leczony za pomocą stałej terapii oksykodonom (40-80 mg/dobę);

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ aktywne uzależnienie od alkoholu bądź środków odurzających;

Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008) [76, 77]

- ⊗ ciężkie choroby układu krążenia lub układu oddechowego (np. nowotwór płuca lub przerzuty);
- ⊗ ciężka niewydolność wątroby (poziom transaminazy 3 razy powyżej normy) i nerek i/lub rak wątroby lub nerki i/lub przerzuty;
- ⊗ niedrożność paralityczna jelit, psychoza, choroba Parkinsona, aktualne ostre zapalenie trzustki, prowadzące do wczesnej rezygnacji z pracy;
- ⊗ otrzymywanie terapii opioidowej innej niż oksykodon;
- ⊗ nadwrażliwość na co najmniej jeden z badanych leków;
- ⊗ uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w czasie ostatnich 30 dni;
- ⊗ kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące odpowiedniego zabezpieczenia przed ciążą;
- ⊗ ciąża lub laktacja.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana 1 OKS+NAL10+PLC± PPZ	Grupa badana 2 OKS+NAL20+PLC ±PPZ	Grupa badana 3 OKS+NAL40+PLC ±PPZ	Grupa kontrolna OKS+PLC±PP Z	
Liczba chorych	51	51	50	50	
Liczba mężczyzn, (%)	18 (35,3)	17 (33,3)	21 (42,0)	19 (38,0)	
Wiek, średnia [lata]	58,4	56,0	57,0	53,8	
Stan wywołujący ból	Ból pleców, n (%)	16 (31,4)	14 (27,5)	8 (16,0)	11 (22,0)
	Fibromialgia, n (%)	5 (9,8)	2 (3,9)	5 (10,0)	3 (6,0)
	Dyskopatia, n (%)	3 (5,9)	2 (3,9)	3 (6,0)	6 (12,0)
	Ból szyi, n (%)	2 (3,9)	3 (5,9)	1 (2,0)	2 (4,0)
	Ból neuroatyczny, n (%)	2 (3,9)	0 (0,0)	3 (6,0)	2 (4,0)
	Ból, n (%)	3 (5,9)	2 (3,9)	3 (6,0)	3 (6,0)
	Komplikacje pooperacyjne, n (%)	6 (11,8)	5 (9,8)	9 (18,0)	11 (22,0)
	Rwa kulszowa, n (%)	2 (3,9)	4 (7,8)	2 (4,0)	0 (0,0)
	Zwężenie kanału kręgowego, n (%)	4 (7,8)	4 (7,8)	2 (4,0)	1 (2,0)
	Ból nowotworowy, n (%)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (4,0)	1 (2,0)
Długość trwania bólu, średnia [miesiące]	113,1	154,7	136,7	149,3	

Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008) [76, 77]

INTERWENCJA

Interwencja badana 1: OKS+NAL10+PLC±PPZ

OKS (w dawce 40-80 mg/dobę) + NAL (w dawce 10 mg/dobę) podawany co 12 godzin

Interwencja badana 2: OKS+NAL20+PLC±PPZ

OKS (w dawce 40-80 mg/dobę) + NAL (w dawce 20 mg/dobę) podawany co 12 godzin

Interwencja badana 3: OKS+NAL40+PLC±PPZ

OKS (w dawce 40-80 mg/dobę) + NAL (w dawce 40 mg/dobę) podawany co 12 godzin

Interwencja kontrolna: OKS+PLC±PPZ

OKS (w dawce 40-80 mg/dobę) + PLC, podawany co 12 godzin

Wszyscy chorzy mogli przyjmować:

Doraźny analgetyk: OKS PR 10 mg; maksymalnie 5 dawek tygodniowo

Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe: stosowane, gdy samoistne wypróżnienie nie następowało w ciągu 3 kolejnych dni; WHO ATC kod A06A, Leki przeczyszczające (zmiękczające leki przeczyszczające), Kontaktowe leki przeczyszczające, Leki przeczyszczające zwiększające objętość mas kałowych, Osmotyczne leki przeczyszczające, Wlewki doodbytnicze, Antagoniści obwodowych receptorów opioidowych, Inne)

PUNKTY KOŃCOWE

- ⊗ nasilenie bólu w skali PIS;
- ⊗ indeks funkcjonowania jelit (BFI);
- ⊗ doraźne postępowanie przeciwzaparciowe;
- ⊗ częstość wypróżnień;
- ⊗ skuteczność leczenia w ocenie lekarza (publikacja *Nadstawek 2008*);
- ⊗ skuteczność leczenia w ocenie chorego (publikacja *Nadstawek 2008*);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Simpson 2008 [82]

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, maskowane

Opis metody randomizacji: nie

Zaślepienie: podwójne

Opis metody zaślepienia: tak; chorzy przyjmowali taką samą liczbę tabletek; w jednej grupie chorzy przyjmowali tabletki placebo imitujące OKS+NAL, a w drugiej tabletki placebo imitujące OKS (maskowanie)

Opis utraty chorych z badania:

w grupie OKS+NAL+PLC±PPZ utracono łącznie 18 chorych (11,1%) – 5 chorych z powodów administracyjnych, 8 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 chorego z powodu braku korzyści terapeutycznych, 1 chorego z powodu utraty w okresie *follow-up*, 3 chorych podjęło decyzję o rezygnacji z udziału w badaniu;

w grupie OKS+PLC±PPZ utracono łącznie 27 chorych (16,9%) – 4 chorych z powodów administracyjnych, 18 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych, 2 chorych podjęło decyzję o rezygnacji z udziału w badaniu

Skala Jadad: 4/5

Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja ITT definiowana była jako populacja chorych zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla, których dostępny był co najmniej jeden wynik z fazy podwójnie zaślepienia (w analizie skuteczności lub bezpieczeństwa) – 316 chorych; część wyników w analizie skuteczności została przedstawiona dla populacji PP; wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych osób – 322 chorych

Klasyfikacja AOTM: IIA

Sponsor: Mundipharma Research GmbH & Co. KG

Liczba ośrodków: 4

Okres obserwacji: faza podwójnie zaślepienia 12 tygodni; średnia 11,1 tygodnia w grupie badanej, 11,0 tygodni w grupie kontrolnej

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 lat;
- ⊗ umiarkowany do silnego ból nienowotworowy w historii;
- ⊗ ból wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej (równoważność dawki oksykodonu wynoszącej od 20 mg do 50 mg na dobę);
- ⊗ chorzy z zaparciami wywołanymi lub zaostrzającymi się przez stosowanie opioidów;
- ⊗ chorzy, którzy mogli uzyskać korzyść terapeutyczną wynikającą z zastosowania opioidów III stopnia według drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ nadwrażliwość na oksykodon, nalokson bądź inne związane z terapią leki w historii;
- ⊗ chorzy z bólem nowotworowym, z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dowodami niestabilnej choroby, bądź niewydolności nerek lub wątroby w czasie włączania do badania;
- ⊗ dowody dotyczące znacznych nieprawidłowości strukturalnych w przewodzie pokarmowym;
- ⊗ choroby lub stany wpływające na pasaż jelitowy;
- ⊗ ciąża lub laktacja.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana OKS+NAL+PLC±PPZ	Grupa kontrolna OKS+PLC±PPZ
Liczba chorych	162	160

<i>Simpson 2008</i> [82]			
Stan wywołujący ból, n (%)	Ból mięśniowo-szkieletowy	134 (82,7)	133 (83,1)
	Choroba zwyrodnieniowa stawów	113 (69,7)	120 (75,0)
	Inny ból mięśniowo-szkieletowy	6 (3,7)	2 (1,3)
	Osteoporoza	3 (1,8)	1 (0,6)
	Ból pourazowy	3 (1,8)	2 (1,2)
	Nieudana operacja pleców	1 (0,6)	1 (0,6)
	Ból pooperacyjny	1 (0,6)	4 (2,4)
	Fibromialgia	4 (2,4)	2 (1,2)
	Mięśniowo-powięziowe zespoły bólowe	0 (0,0)	1 (0,6)
	Ból mięśni	2 (1,2)	0 (0,0)
	Skolioza	1 (0,6)	0 (0,0)
	Ból neuropatyczny	28 (17,3)	27 (16,9)
	Skolioza neuropatyczna	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rwa kulszowa	7 (4,3)	8 (5,0)
	Polineuropatia	3 (1,8)	1 (0,6)
	Dyskopatia	1 (0,6)	0 (0,0)
	Wypadnięcie dysku	3 (1,8)	4 (2,4)
	Inny ból neuropatyczny	13 (8,0)	14 (8,7)
	Ból trzewiowy	0 (0,0)	1 (0,6)
	Inny	0 (0,0)	1 (0,6)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: OKS+NAL+PLC±PPZ			
OKS+NAL (2:1) podawany w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu			
średnia dzienna dawka oksykodonu wyniosła 32,2 mg; lek podawany był razem z naloksonem;			

Simpson 2008 [82]

Interwencja kontrolna: OKS+PLC±PPZ

OKS podawany w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu
średnia dzienna dawka oksykodonu wyniosła 33,0 mg;

Wszyscy chorzy mogli przyjmować:

Doraźnie analgetyk: niesprecyzowany analgetyk

Doraźne postępowanie przeciwzaparciove: bisakodyl p.o.

PUNKTY KOŃCOWE

- ⊗ nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF;
- ⊗ doraźne stosowanie analgetyku;
- ⊗ indeks funkcjonowania jelit (BFI);
- ⊗ zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI);
- ⊗ spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs);
- ⊗ doraźne postępowanie przeciwzaparciove;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Vondrackova 2008 [86]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, maskowane

W analizie nie uwzględniono grupy przyjmującej PLC z powodu niespełnienia kryterium komparatora

Opis metody randomizacji: nie

Zaślepienie: podwójne

Opis metody zaślepienia: tak; chorzy przyjmowali taką samą liczbę tabletek; w jednej grupie chorzy przyjmowali tabletki placebo imitujące OKS+NAL, a w drugiej tabletki placebo imitujące OKS (maskowanie)

Opis utraty chorych z badania:

Po randomizacji 1 chory nie otrzymał leczenia

w grupie OKS+NAL+PLC±PPZ utracono łącznie 18 chorych (11,7%) – 2 chorych z powodów administracyjnych, 6 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych, 6 chorych podjęło decyzję o rezygnacji z udziału w badaniu;

w grupie OKS+PLC±PPZ utracono łącznie 18 chorych (11,9%) – 1 chorego z powodów administracyjnych, 6 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych, 1 chorego z powodu utraty w okresie *follow-up*, 5 chorych podjęło decyzję o rezygnacji z udziału w badaniu;

w grupie PLC utracono łącznie 25 chorych (15,8%) – 13 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 z powodu braku korzyści terapeutycznych, 6 chorych podjęło decyzję o rezygnacji z udziału w badaniu

Skala Jadad: 4/5

Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja ITT (463 chorych) definiowana jest jako populacja chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dla, których dostępny był co najmniej jeden wynik z fazy podwójnie zaślepieniej (w analizie skuteczności lub bezpieczeństwa); część wyników w analizie skuteczność została przedstawiona także w populacji PP oraz w podgrupach

Klasyfikacja AOTM: IIA

Sponsor: Mundipharma Research GmbH & Co. KG

Liczba ośrodków: b/d

Okres obserwacji: 12 tygodni

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$

Podejście do testowania hipotezy:

Porównanie OKS+NAL vs OKS±PPZ: b/d

Porównanie OKS+NAL vs PLC: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 lat;
- ⊗ umiarkowany lub silny ból przewlekły nienowotworowy okolicy lędźwiowo – krzyżowej (np.: choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, deformujące zmiany zwyrodnieniowe krążków międzykręgowych, kręgozmyk, dyskopatia, zwężenie kanału kręgowego);
- ⊗ ból właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej, trwającej co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (przyjmowanie dobowej dawki leków) oraz spodziewane korzyści z przewlekłego stosowania opioidów w trakcie trwania badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ nadwrażliwość na oksykodon, nalokson bądź inne związane z terapią leki w historii;
- ⊗ chorzy przewlekłe przyjmujący równoważność dawki oksykodonu niższej niż 10 mg/dobę lub wyższej niż 40 mg/dobę;
- ⊗ zdiagnozowany nowotwór (z wykluczeniem raka podstawnomórkowego);
- ⊗ czynne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;
- ⊗ nieprawidłowe wyniki testu funkcjonowania wątroby;

Vondrackova 2008 [86]			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ więcej niż 2 operacje okolicy lędźwiowo-krzyżowej w historii; ⊗ istotne klinicznie choroby układu krążenia, nerek, wątroby, żołądkowo-jelitowe (nieδροżność paralityczna jelit), psychiczne, które mogłyby stanowić ryzyko dla chorego wynikające z ekspozycji na badany lek, bądź które mogłyby wpłynąć na analizę lub na wnioskowanie dotyczące wyników badania. 			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana OKS+NAL+PLC±PPZ	Grupa kontrolna 1 OKS+PLC±PPZ	Grupa kontrolna 2 PLC
Liczba chorych	154	151	158
Liczba mężczyzn, (%)	71 (46,1)	61 (40,4)	46 (29,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	55,77 (10,81)	56,47 (10,14)	56,73 (11,92)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	84,41 (19,45)	82,12 (17,61)	80,92 (16,92)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: OKS+NAL+PLC±PPZ OKS (w dawce 20-40 mg/dobę) + NAL (w dawce 10-20 mg/dobę) (2:1) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>Interwencja kontrolna 1: OKS+PLC±PPZ OKS (w dawce 20-40 mg/dobę) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>Interwencja kontrolna 2: PLC</p> <p>Doraźne stosowanie analgetyku: oksykodon IR, co 4-6 godzin w razie potrzeby, w dawce wynoszącej ¼ dobowej dawki oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, dozwolone u wszystkich chorych biorących udział w badaniu</p> <p>Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe: nie sprecyzowano, dozwolone u wszystkich chorych przyjmujących opioidy</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe włączone do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nasilenie bólu w skali PIS; ⊗ czas do wystąpienia bólu w skali PIS; ⊗ indeks funkcjonowania jelit (BFI); ⊗ spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs); ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ doraźne postępowanie przeciwzaparciowe – nie uwzględniono ponieważ na podstawie dostępnych danych nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej różnic między grupami; w badaniu podano dla podgrupy odsetki dni w których chorzy stosowali postępowanie przeciwzaparciowe na początku oraz po 12 tygodniach trwania terapii, natomiast dla populacji ogólnej podano tylko odsetki po 12 tygodniach terapii. 			

13.7.2. Badanie typu PROBE

Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b, Ueberall 2016) [83, 84, 85]

METODYKA

Badanie prospektywne, z randomizacją, otwarte, z zaślepieniem oceny punktów końcowych

W analizie nie uwzględniono grupy przyjmującej morfinę, gdyż morfina nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie.

Przydział chorych do grup: Chorych przydzielano do grup za pomocą randomizacji – lekarz mógł zdecydować, czy chory będzie leczony w grupie przydzielonej w czasie randomizacji (RND) czy będzie leczony innym lekiem (jednym z dwóch pozostałych). Jeśli lekarz samodzielnie zdecydował o wybranym leczeniu, wówczas chorego wykluczano z grupy poddanej randomizacji i analizowany był w kohorcie obserwacyjnej (nRND);

Opis metody randomizacji: tak;

Randomizacja metodą blokową (wielkość bloku równa 9) przeprowadzona z wykorzystaniem elektronicznego systemu alokacji do grup;

Zaślepienie: badanie otwarte, zaślepienie dotyczyło punktów końcowych;

Opis metody zaślepienia: nie;

Opis utraty chorych z badania:

Grupy RND+nRND:

w grupie OKS+NAL±PPZ utracono łącznie 76 chorych (25,2%) – 64 chorych z powodu niewystarczającej tolerancji, w tym 22 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 12 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych;

w grupie OKS ±PPZ utracono łącznie 115 chorych (38,3%) – 94 chorych z powodu niewystarczającej tolerancji, 74 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 21 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych;

Grupy RND:

w grupie OKS+NAL±PPZ utracono łącznie 41 chorych (28,5%) – 35 chorych z powodu niewystarczającej tolerancji, w tym 16 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 6 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych;

w grupie OKS ±PPZ utracono łącznie 61 chorych (40,4%) – 46 chorych z powodu niewystarczającej tolerancji, w tym 39 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 15 chorych z powodu braku korzyści terapeutycznych;

Skala Jadad (dla kohorty poddanej randomizacji): 3/5; **Skala NOS ((dla kohorty niepoddanej randomizacji):** 9*/9* (dobór próby: ****; porównywalność: **; punkt końcowy: ***)

Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja ITT definiowana była jako populacja chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których istniał co najmniej jeden pomiar po rozpoczęciu udziału w badaniu;

Klasyfikacja AOTM: dla kohorty poddanej randomizacji: IIA; dla kohorty obserwacyjnej: IIIB

Sponsor: Mundipharma;

Liczba ośrodków: 88 (Niemcy);

Okres obserwacji: 12 tygodni;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority* w przypadku skuteczności analgetycznej, *superiority* w przypadku zaparcí wywołanych przez opioidy.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

® mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży oraz niekarmiące piersią;

Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b, Ueberall 2016) [83, 84, 85]

- ⊗ wiek \geq 18 lat;
- ⊗ umiarkowany lub silny nienowotworowy ból lędźwiowego odcinka kręgosłupa;
- ⊗ wcześniejsze terapie lekami z I i II stopnia drabiny analgetycznej (z terapiami uzupełniającymi lub bez nich), o niewystarczającej skuteczności analgetycznej i/lub nieakceptowalnym profilem bezpieczeństwa;
- ⊗ ból wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej wskazanej przez WHO jako III stopień drabiny analgetycznej.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ przeciwwskazania do stosowania leków opioidowych (ryzyko dla chorego lub możliwość zaburzenia analizy wyników);
- ⊗ nadwrażliwość na badane leki opioidowe w wywiadzie;
- ⊗ depresja oddechowa o ciężkim nasileniu;
- ⊗ przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- ⊗ nadciśnienie płucne;
- ⊗ astma oskrzelowa o ciężkim nasileniu;
- ⊗ porażenna niedrożność jelit;
- ⊗ umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby i/lub nerek;
- ⊗ inne choroby, w których stosowanie leków opioidowych jest przeciwwskazane;
- ⊗ zespół jelita drażliwego;
- ⊗ choroby lub znaczne wady strukturalne układu pokarmowego;
- ⊗ uczestnictwo w badaniach klinicznych oceniających nową cząsteczkę lub lek eksperymentalny 30 dni przed rozpoczęciem badania *Ueberall 2016*;
- ⊗ planowany w okresie obserwacji zabieg chirurgiczny, który mógłby mieć wpływ na czynność jelit lub nasilenie bólu.

Dane demograficzne

Parametr	RND i nRND*		RND**	
	Grupa badana OKS+NAL \pm PPZ	Grupa kontrolna OKS \pm PPZ	Grupa badana OKS+NAL \pm PPZ	Grupa kontrolna OKS \pm PPZ
Liczba chorych	301	300	144	151
Mężczyźni, n (%)	133 (44,2)	134 (44,7)	66 (45,8)	65 (43,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	46,1 (9,9)	46,7 (9,9)	46,2 (9,6)	46,4 (10,2)
Wiek, n (%)	>55 r.ż.	56 (18,6)	57 (19,0)	b/d
	>65 r.ż.	b/d	b/d	25 (17,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	80,2 (15,5)	79,5 (15,8)	80,4 (14,9)	79,9 (17,4)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	171,2 (9,1)	171,4 (9,2)	171,1 (8,9)	171,7 (9,5)
BMI ³¹ , średnia (SD) [kg/m ²]	27,4 (5,0)	27,0 (4,5)	27,4 (4,4)	26,9 (4,4)
Otyłość (BMI >30,0), n (%)	65 (21,6)	62 (20,7)	31 (21,5)	30 (19,9)
Ból dolnego odcinka kręgosłupa utrzymujący się >6 mies., n (%)	178 (59,1)	173 (57,7)	83 (57,6)	94 (62,3)

³¹ ang. *body mass index* – indeks masy ciała

Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b, Ueberall 2016) [83, 84, 85]					
Liczba lekarzy zaangażowanych w opiekę nad chorym, mediana (zakres)		6 (2; 10)	6 (3; 10)	6 (3; 10)	6 (3; 9)
Liczba przyjmowanych środków przeciwbólowych przed włączeniem do badania, mediana (zakres)		6 (1; 12)	6 (1; 12)	6 (2; 11)	6 (2; 12)
Leczenie towarzyszące, n (%)	Nieopioidowe leki przeciwbólowe	298 (99,0)	298 (99,3)	142 (98,6)	150 (99,3)
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	286 (95,0)	288 (96,0)	139 (96,5)	145 (96,0)
	Słabe opioidy	210 (69,8)	208 (69,3)	99 (68,8)	107 (70,9)
	Leki przeciwdepresyjne	191 (63,5)	203 (67,7)	91 (63,2)	101 (66,9)
	Leki przeciwdrgawkowe	112 (37,2)	109 (36,3)	54 (37,5)	62 (41,1)
	Leki zwiotczające mięśnie	196 (65,1)	180 (60,0)	89 (61,8)	96 (63,6)
Stopień leczenia przeciwbólowego według WHO stosowanego bezpośrednio przed włączeniem do badania, n (%)	I	87 (28,9)	87 (29,0)	42 (29,2)	42 (27,8)
	II	210 (69,8)	208 (69,3)	99 (68,8)	107 (70,9)
	Inne	4 (1,3)	5 (1,7)	3 (2,1)	2 (1,3)
Czas trwania bólu [m-ce], n (%)	≤3	58 (19,3)	60 (20,0)	b/d	b/d
	>3 – 12	150 (49,8)	150 (50,0)	b/d	b/d
	>12	93 (30,9)	90 (30,0)	b/d	b/d
Status chronicznej (utrwalenia się) bólu	Ryzyko wystąpienia	35 (11,6)	37 (12,3)	b/d	b/d
	Chroniczność	151 (50,2)	151 (50,3)	b/d	b/d
	Znacząca chroniczność	115 (38,2)	112 (37,3)	b/d	b/d
Nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza MPSS, n (%)	I	35 (11,6)	37 (12,3)	13 (9,0)	24 (15,9)
	II	151 (50,2)	151 (50,3)	78 (54,2)	76 (50,3)
	III	115 (38,2)	112 (37,3)	53 (36,8)	51 (33,8)
Stopień nasilenia bólu wg klasyfikacji von Korffa, n (%)	1	22 (7,3)	25 (8,3)	9 (6,3)	13 (8,6)
	2	108 (35,9)	110 (36,7)	53 (36,8)	64 (42,4)
	3	118 (39,2)	113 (37,7)	57 (39,6)	48 (31,8)
	4	53 (17,6)	52 (17,3)	25 (17,4)	26 (17,2)
Ból neuropatyczny, n (%)		47 (15,6)	51 (17,0)	21 (14,6)	24 (15,9)
Najniższe nasilenie bólu lędźwiowo-krzyżowego w ciągu doby, średnia (SD) [VAS ₁₀₀]		b/d	b/d	16,8 (17,9)	16,5 (18,9)
Średnie nasilenie bólu lędźwiowo-krzyżowego w ciągu doby, średnia (SD) [VAS ₁₀₀]		47,2 (18,9)	46,8 (21,1)	44,8 (19,2)	45,0 (21,0)

Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b, Ueberall 2016) [83, 84, 85]				
Największe nasilenie bólu lędźwiowo-krzyżowego w ciągu doby, średnia (SD) [VAS ₁₀₀]	b/d	b/d	71,3 (19,6)	72,0 (23,9)
TTT ^{***} , średnia (SD) [VAS ₁₀₀]	21,8 (13,1)	20,5 (12,3)	22,3 (13,5)	21,3 (12,6)
Nasilenie bólu w skali LBPIX, średnia (SD) [VAS ₁₀₀]	45,5 (13,6)	45,7 (17,2)	44,3 (13,6)	44,5 (17,4)
Stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI, średnia (SD) [NRS ₇₀]	42,4 (13,0)	42,3 (13,0)	41,6 (12,5)	43,2 (13,1)
Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP, średnia (SD) [NRS ₄₀]	17,1 (5,6)	17,1 (5,7)	17,8 (5,5)	17,2 (5,8)
Indeks funkcjonowania jelit – BFI, średnia (SD) [VAS ₁₀₀]	19,9 (19,3)	19,9 (19,4)	20,3 (19,9)	21,6 (20,1)
Prawidłowa wartość BFI ($\leq 28,8$ mm VAS ₁₀₀), n (%)	214 (71,1)	212 (70,7)	101 (70,1)	102 (67,5)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana i kontrolna: dawkę początkową, zwiększanie dawki oraz dostosowanie dawki ustalano na podstawie aktualnej w danym czasie charakterystyki produktu leczniczego oraz zgodnie z zaleceniami WHO dla opioidów stosowanych w ramach III stopnia drabiny analgetycznej. Chorym, którzy wcześniej nie stosowali opioidów, zalecano podanie początkowej dawki będącej ekwiwalentem 20 mg morfiny o przedłużonym uwalnianiu dwa razy dziennie. Dostosowanie dawki, podawanie innych leków przeciwbólowych, terapii ratunkowej oraz środków przeczyszczających stosowano zgodnie z decyzją lekarza oraz w zależności od potrzeb chorego.</p> <p>Średnia dawka opioidu w momencie zakończenia badania w grupie OKS+NAL±PPZ wynosiła 112,9 (SD=34,2) ekwiwalentu morfiny.</p> <p>Średnia dawka opioidu w momencie zakończenia badania w grupie OKS±PPZ wynosiła 106,6 (SD=37,4) ekwiwalentu morfiny.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia wyrażona za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ EQ5D; ⊗ SF-12; ⊗ wskaźnika QLIP; ⊗ skuteczność analgetyczna oceniana na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stopnia niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI; ⊗ oceny nasilenia bólu w skali LBPIX; ⊗ oceny nasilenia bólu w skali VAS; ⊗ skuteczność przeciwaparciowa oceniana na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ indeksu funkcjonowania jelit BFI; ⊗ liczby spontanicznych pełnych ruchów jelita CSBMs; ⊗ doraźnego postępowania przeciwaparciowego; ⊗ ocena ogólnej skuteczności leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy); ⊗ odpowiedź na leczenie (drugorzędowy punkt końcowy); ⊗ zadowolenie lekarza z leczenia; ⊗ stan zdrowia chorych. ⊗ profil bezpieczeństwa. 				

*publikacja *Ueberall 2015b* i *Ueberall 2016*

**publikacja *Ueberall 2015a*

***ang. *tailored treatment target* – cel dopasowanego leczenia określono jako progową wartość nasilenia bólu, przy której chory może podejmować codzienne aktywności

13.7.3. Badania obserwacyjne

Poelaert 2015 [78]
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne (z historycznymi danymi kontrolnymi), przeprowadzone w jednej grupie chorych przyjmujących najpierw OKS±PPZ a następnie OKS+NAL±PPZ (naprzemienne)</p> <p>Przydział chorych do grup: do analizy włączono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę OKS+NAL±PPZ oraz przeprowadzono u nich co najmniej 1 ocenę po otrzymaniu tej dawki</p> <p>Skala NOS (Case Control Studies): 8/9</p> <p>Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność: **</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 4/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono 6 chorych (8,8%)</p> <p>3 chorych samodzielnie podjęło decyzję o zakończeniu udziału w badaniu (1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z innych powodów), u 3 chorych nie udokumentowano stosowania PPZ</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIIC;</p> <p>Sponsor: Mundipharma Comm. VA;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Belgia);</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej 30 dni dla OKS±PPZ, następnie dla OKS+NAL±PPZ mediana 91 dni (zakres 7-127);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 lat; ⊗ udokumentowany ból o ciężkim nasileniu wymagający ciągłej terapii opioidowej w wywiadzie; ⊗ leczenie OKS±PPZ przez co najmniej 30 dni z niewystarczającym stopniem uśmierzenia bólu i/lub nieakceptowalnym profilem bezpieczeństwa terapii; ⊗ zaparcia wywołane terapią OKS±PPZ (BFI $\geq 28,8$) pomimo zastosowania co najmniej 2 postępowań przeciwzaparciowych o różnym mechanizmie działania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadwrażliwość na oksykodon, nalokson, powiązane produkty lub inne składniki leku w wywiadzie; ⊗ nadużywanie alkoholu lub narkotyków i/lub nadużywanie opioidów w wywiadzie; ⊗ uczestnictwo w badaniu klinicznym analizującym nową substancję chemiczną lub lek eksperymentalny w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania; ⊗ operacje zakończone przed rozpoczęciem udziału w badaniu lub zaplanowane operacje podczas trwania badania, które mogą mieć wpływ na ból lub na funkcjonowanie jelit; ⊗ stosowanie naloksonu ≤ 30 dni przed rozpoczęciem badania; ⊗ biegunka i/lub zespół odstawienia opioidów; ⊗ jakikolwiek stan, w którym zastosowanie opioidów jest przeciwwskazane; ⊗ depresja układu oddechowego o ciężkim nasileniu z hipoksją i/lub hiperkapnią (stan podwyższonego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla); ⊗ obturacyjna choroba płuc o ciężkim nasileniu; ⊗ serce płucne (łac. <i>cor pulmonale</i>, przerost albo rozstrzeń mięśnia prawej komory serca u chorych na nadciśnienie płucne); ⊗ astma oskrzelowa o ciężkim nasileniu; ⊗ nieopiodowe porażenie jelita; ⊗ zaburzenia funkcjonowania wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; ⊗ kobiety ciężarne lub karmiące piersią.
Dane demograficzne

Poelaert 2015 [78]		
Parametr	Grupa badana (OKS±PPZ następnie OKS+NAL±PPZ)	
Liczba chorych	68	
Średnia wieku (SD) [lata]	59,8 (13,3)	
Liczba mężczyzn (%)	22 (32,4)	
Stan wywołujący ból, n (%)	Nowotwór	4 (5,9)
	Zapalenie kości i stawów	19 (30,6)
	Artretyzm	1 (1,6)
	Ból dolnej części pleców	26 (41,9)
	Ból neuropatyczny	22 (35,5)
	Osteoporoza	2 (3,2)
	Ból pooperacyjny	6 (9,7)
	Inny	9 (14,5)
	Nieznany	2 (2,9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: OKS+NAL±PPZ</p> <p>OKS+NAL (tabletki w dawkach 5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg i 40/20 mg przepisywane zgodnie z ChPL) planowane stosowanie przez co najmniej 12 tygodni (3 wizyty), mediana dobowej dawki podczas 3. wizyty wynosiła 20 mg (zakres 10-360)</p> <p>Chorzy mogli stosować ratujące dawki analgetyków oraz standardowe postępowanie przeciwzaparciowe a także inne niezbędne terapie (zgodnie z praktyką kliniczną).</p> <p>Zmiana leczenia z OKS±PPZ na OKS+NAL±PPZ nastąpiła w sposób natychmiastowy z zachowaniem równoważnej dawki OKS, po zmianie leczenia dawka OKS mogła być dostosowywana w razie potrzeby.</p> <p>Interwencja kontrolna: OKS±PPZ</p> <p>OKS, mediana dobowej dawki wynosiła 20 mg (zakres 5-360).</p> <p>Chorzy mogli stosować ratujące dawki analgetyków oraz standardowe postępowanie przeciwzaparciowe a także inne niezbędne terapie</p> <p>PPZ (podczas 1. wizyty) określono u 32 chorych: 73% stosowało glikol polietylenowy, 30% przyjmowało bisakodyl, 17% pikosiarczan sodu, 17% <i>Senna Sp.</i>, 8% laktulozę i 8% doodbytnicze środki przeczyszczające (chorzy mogli stosować >1 PPZ).</p> <p>Najczęściej stosowanym ratującym analgetykiem był OKS (68% podczas 1. wizyty i 66% podczas 3. wizyty).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia, oceniana na podstawie wystandaryzowanego kwestionariusza EQ5D; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ skuteczność analgetyczna: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena nasilenia bólu w skali PIS (NRS); ⊗ doraźne stosowanie analgetyku; ⊗ skuteczność przeciwzaparciowa: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena BFI; 		

Poelaert 2015 [78]

- ⊕ doraźne stosowanie postępowania przeciwarzarciowego;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Hesselbarth 2014 [74]

METODYKA

Badanie obserwacyjne, prospektywne, trójramienne, wieloośrodkowe

W analizie uwzględniono jedynie dane dotyczące 1 kohorty (przyjmującej oksykodon w połączeniu z naloksonem), druga kohorta (oksykodon w połączeniu z naloksonem w wysokich dawkach) nie spełniała kryterium włączenia (liczebność grupy <300), trzecia kohorta (opioidy) nie spełniała kryterium komparatora

Przydział chorych do grup: w poszczególnych grupach znajdowali się chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku

Skala NOS (Cohort Studies): 7/9

Dobór próby: ***

Porównywalność: *

Punkt końcowy: ***

Opis utraty chorych z badania: utracono 44 chorych (7,5%)

35 chorych utracono z powodu wystąpienia działań niepożądanych (19 chorych w grupie OKS+NAL±PPZ, 16 chorych w grupie kontrolnej), nie podano przyczyny utraty pozostałych 9 chorych (podano jedynie informację, że dla tych chorych dane o intensywności bólu i funkcjonowaniu jelit nie były dostępne podczas 1. i 3. wizyty)

Klasyfikacja AOTM: IIIB;

Sponsor: Mundipharma GmbH;

Liczba ośrodków: b/d (Niemcy);

Okres obserwacji: 4-6 tygodni;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ ból o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu o różnej etiologii;
- ⊗ chorzy wcześniej nieleczeni lub leczeni silnymi opioidami;

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana 1 (OKS+NAL±PPZ)	Grupa badana 2 (OKS+NAL (wysokie dawki)±PPZ)	Grupa kontrolna (OPIOIDY±PPZ)	
Liczba chorych	320	48	176	
Wiek, średnia (SD) [lata]	64,1 (14,3)	64,6 (14,0)	65,3 (13,4)	
Liczba mężczyzn (%)	114 (35,6)	17 (35,4)	63 (35,8)	
Rasa kaukaska, n (%)	317 (99,1)	47 (97,9)	176 (100,0)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	28,2 (5,6)	28,1 (5,3)	27,7 (5,0)	
Choroba wywołująca ból ^{##} , n (%)	Choroba związana z układem mięśniowo-szkieletowym	299 (93,4)	44 (91,7)	
	Choroba związana z układem nerwowym ^{###}	74 (23,1)	11 (22,9)	
	Nowotwór	44 (13,8)	8 (16,7)	
	Inna	35 (10,9)	3 (6,3)	
Czas trwania bólu, mediana [miesiące]	31,9	35,6	37,6	
	Nie	28 (8,8)	1 (2,1)	10 (5,7)

Hesselbarth 2014 [74]						
Wcześniej stosowane analgetyki [#] , n (%)	≥1	Ogółem [^]	224 (70,0)	43 (89,6)	123 (69,9)	
		Nieopiodowe, analgetyki miejscowe lub terapia nefarmakologiczna [^]	110 (34,4)	6 (12,5)	62 (35,2)	
		Opiodowe	Ogółem ^{###, ^}	166 (51,9)	42 (87,5)	73 (41,5)
			Słabe [^]	103 (32,2)	0 (0,0)	53 (30,1)
			Silne ^{###..^}	68 (21,3)	42 (87,5)	22 (12,5)
		Koanalgetyki	13 (4,1)	2 (4,2)	13 (7,4)	
		Nie wyszczególniono	68 (21,3)	4 (8,3)	43 (24,4)	
		INTERWENCJA				
Interwencja badana 1: OKS+NAL±PPZ						
OKS+NAL (tabletki w dawkach 5/2,5 mg, 10/5 mg i/lub 20/10 mg), mediana dobowej dawki OKS podczas 3. wizyty wynosiła 40 mg (zakres 8-320).						
Chorzy mogli stosować ratujące dawki analgetyków (o natychmiastowym uwalnianiu) oraz standardowe postępowanie przeciwzaparciowe.						
Interwencja badana 2: OKS+NAL(wysokie dawki)±PPZ (kohorta nieuwzględniona w analizie)						
OKS+NAL (tabletki w dawkach 40/20 mg) u chorych z silniejszym bólem, mediana dobowej dawki OKS podczas 3. wizyty wynosiła 160 mg (zakres 30,0-320,0).						
Chorzy mogli stosować ratujące dawki analgetyków (o natychmiastowym uwalnianiu) oraz standardowe postępowanie przeciwzaparciowe.						
Interwencja kontrolna: OPIOIDY±PPZ (kohorta nieuwzględniona w analizie)						
Inne silne opiody: fentanyl (29,5%), buprenorfina (26,7%), hydromorfon (23,3%), morfina (13,6%), oksykodon (13,1%); mediana dobowej dawki podczas 3. wizyty wynosiła 60 mg (zakres 1,9-480,0) ekwiwalentu morfiny.						
Chorzy mogli stosować ratujące dawki analgetyków (o natychmiastowym uwalnianiu) oraz standardowe postępowanie przeciwzaparciowe.						
Brak informacji o rodzaju stosowanego PPZ.						

Hesselbarth 2014 [74]

Najczęściej stosowanymi ratującymi analgetykami były: metamizol, ibuprofen, diklofenak.

Najczęściej stosowanymi koanalgetykami były: amitryptylina, pregabalina i gabapentyna.

PUNKTY KOŃCOWE

- ⊗ jakość życia, oceniana na podstawie kwestionariusza EQ5D;
- ⊗ ocena ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ skuteczność analgetyczna:
 - ⊗ ocena nasilenia bólu w skali PIS (NRS);
 - ⊗ ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF;
- ⊗ skuteczność przeciwaparciowa:
 - ⊗ indeks funkcjonowania jelit (BFI);
 - ⊗ doraźne stosowanie postępowania przeciwaparciowego;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

#chorzy mogli stosować wcześniej więcej niż 1 analgetyk

##możliwe było raportowanie więcej niż 1 choroby wywołującej ból, choroby te sklasyfikowano zgodnie z ICD-10

###różnica statystycznie istotna między grupą kontrolną a grupą badaną 1, a także grupą badaną 1+2

^różnica statystycznie istotna między grupą badaną 2 a grupą badaną 1

Gatti 2013 [65]

METODYKA

Badanie retrospektywne, obserwacyjne

Badanie dotyczy porównania chorych wcześniej przyjmujących leczenie opioidowe i wcześniej nieleczonych opioidami oraz innych podgrup, wyniki przedstawione są także łącznie dla wszystkich włączonych do badania chorych; w analizie uwzględniono wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich chorych

Przydział chorych do grup: b/d;

Skala NICE: 6/8

Skala NOS: 6*/9*

Dobór próby: ***

Porównywalność:

Punkt końcowy: ***

Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 39 (3,7%) chorych: 29 z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności. 8 z powodu działań niepożądanych, brak danych odnośnie 2 chorych

Klasyfikacja AOTM: IVC;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 1 (Włochy)

Okres obserwacji: 2 miesiące (60 dni)

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek powyżej 18 r.ż.;
- ⊗ przewlekły ból o etiologii innej niż nowotworowa;
- ⊗ odnotowane zaparcia, zarówno związane ze stosowaniem opioidów jak i bez związku z przyjmowanym leczeniem, określone jako klinicznie istotne (tj. mniej niż trzy pełne spontaniczne ruchy jelita z trudnością wypróżniania pomimo zastosowania odpowiedniej diety i/lub rozpoczęcia terapii przeciwzaparciowej);

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ kobiety w ciąży;
- ⊗ uzależnienie od alkoholu bądź środków odurzających w wywiadzie.

Od 1 lutego 2011 do 31 grudnia 2011 roku OKS+NAL leczono wszystkich ambulatoryjnych chorych z bólem umiarkowanym do silnego (NRS ≥ 4) pomimo leczenia przeciwbólowego, u których występowały zaparcia.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana OKS+NAL±PPZ	
Liczba chorych	1 051	
Wiek, średnia (SD) [lata]	67,0 (13,0)	
Wiek, n (%)	<65 lat	393 (37,4)
	65-75 lat	407 (38,7)
	>75 lat	251 (23,9)
Liczba mężczyzn (%)	369 (35,1)	
Stan wywołujący ból, n (%)	Radikulopatia	648 (61,7)
	Neuropatie	208 (19,8)
	Choroba zwyrodnieniowa stawów	128 (12,2)
	Pooperacyjny ból neuropatyczny	33 (3,1)
	Inny	21 (2,0)

Gatti 2013 [65]		
Przyjmowane wcześniej leki przeciwbólowe, n (%)	Brak wcześniejszego leczenia	203 (19,3)
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	294 (28,0)
	Inne	43 (4,1)
	Paracetamol	27 (2,6)
	Analgetyki II stopnia drabiny wg WHO (słabe opioidy)	97 (9,2)
	Analgetyki III stopnia drabiny wg WHO (silne opioidy)	387 (36,8)
Przyjmowanie paracetamolu doraźnie, n (%)		556 (52,9)
Średnie nasilenie bólu, wynik NRS (SD)		7,0 (1,3)
Nieprawidłowe wartości BFI, n (%)		1 013 (96,4)
Średnia wartość BFI dla zaparc (SD)		71,5 (21,1)
INTERWENCJA		
Interwencja badana:		
<u>OKS+NAL±PPZ</u>		
<p>Tabletki o przedłużonym uwalnianiu składające się z oksykodonu i naloksonu w dawkach odpowiednio 5 i 2,5 mg lub 10 i 5 mg, ustalone przez lekarza prowadzącego leczenie przeciwbólowe, podawane dwa razy dziennie; maksymalna przyjmowana dawka oksykodonu/naloksonu wynosiła odpowiednio 40 mg i 20 mg.</p>		
<p>Dopuszczalne było stosowanie paracetamolu w dawce 1 000 mg podawanego doraźnie, gdy nie został osiągnięty odpowiedni poziom analgetyczny a także kontynuowanie terapii przyjmowanymi wcześniej: pregabalinami i gabapentynami oraz środkami przeczyszczającymi.</p>		
<p>Konieczne było zaprzestanie leczenia przyjmowanymi wcześniej analgetykami I i II stopnia drabiny analgetycznej</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe włączone do analizy:		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena nasilenia bólu w skali NRS; ⊗ dorażne stosowanie analgetyku; ⊗ indeks funkcjonowania jelit (BFI); ⊗ dorażne postępowanie przeciwzaparciowe; ⊗ ocena skuteczności leku przez chorego w skali PGIC; ⊗ profil bezpieczeństwa. 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dane przedstawione dla podgrup. 		

Rychlik 2012 [78] i publikacja Rychlik 2011 [80]

METODYKA

Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, dwuramienne, wieloośrodkowe;

W analizie uwzględniono jedynie dane dotyczące 1 kohorty (przyjmującej oksykodon w połączeniu z naloksonem), druga kohorta nie spełniała kryterium komparatora (brak informacji o postępowaniu przeciwzaparciowym, opioidy przedstawione łącznie)

Przydział chorych do grup: zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

Skala NOS: 6*/9*

Dobór próby: ***;

Porównywalność: *;

Punkt końcowy: **;

Opis utraty chorych z badania:

Rychlik 2011: utracono łącznie 108 chorych – 14,3% (2 chorych w kohorcie przyjmującej oksykodon w skojarzeniu z naloksonem i 1 chory w kohorcie, w której stosowano inne silne leki opioidowe: z powodu wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej, raka płuc lub zgonu z powodu wystąpienia przeszkody naczyniowej w obrębie jamy brzusznej; 36 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 12 chorych z powodu nieskuteczności leczenia; 13 chorych z powodu poprawy lub całkowitego ustąpienia objawów. Brak informacji na temat powodu utraty pozostałych chorych);

Rychlik 2012: b/d;

Klasyfikacja AOTM: IIIB;

Sponsor: Mundipharma;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: wstępne wyniki po 6 miesiącach zostały opublikowane w publikacji *Rychlik 2011*, natomiast wyniki po 12 miesiącach opublikowano w *Rychlik 2012*;

Analiza statystyczna: b/d

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ dorośli chorzy z przewlekłym bólem pleców, który wymaga zastosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej wg WHO (tzw. silne opioidy);
- ⊗ chorzy bez względu występowanie opioidów w poprzednich terapiach;
- ⊗ terapia OKS+NAL lub innymi silnymi opioidami przez około 12 miesięcy;

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ chorzy z bólem nowotworowym, przepukliną lub spowodowanym wypadkiem;
- ⊗ przeciwwskazania do zostawiania planowanej terapii;
- ⊗ przyjmowanie leków niezgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego*;
- ⊗ ciąża lub laktacja;
- ⊗ wycofanie zgody na udział w badaniu.

Dane demograficzne

Parametr	<i>Rychlik 2011</i> Dane dotyczące obydwu kohort	<i>Rychlik 2012</i> Dane dotyczące chorych przyjmujących OKS+NAL±PPZ
Liczba chorych	757*	560
Średnia wieku [lata]	63,9	63,4
Wiek: 50-80 lat, n (%)	504 (66,6)	b/d
Liczba mężczyzn (%)	291 (38,4)	210 (37,5)

Rychlik 2012 [78] i publikacja Rychlik 2011 [80]

INTERWENCJA

Interwencja badana:

- ⊗ OKS+NAL (kohorta I);

Interwencja kontrolna:

- ⊗ inne silne opioidy tj. III stopnia drabiny wg. WHO (kohorta II, nieuwzględniona w analizie)

Najprawdopodobniej wszyscy chorzy stosujący opioidy stosowali także PPZ (zgodnie z wytycznymi klinicznymi).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe włączone do analizy:

Rychlik 2011:

- ⊗ jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza SF-36;
- ⊗ nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza MPSS;
- ⊗ obecność bólu oceniana na podstawie kwestionariusza BPI-SF;
- ⊗ indeks funkcjonowania jelit (BFI);
- ⊗ ocena objawów zaparcí przez chorego (PAC-SYM).

Rychlik 2012:

- ⊗ jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza SF-36 i BPI-SF.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ dane przedstawione dla kohorty przyjmującej silne opioidy.

*brak dokładnych danych ilu chorych przyjmowało OKS+NAL, przedstawiono więc liczbę wszystkich chorych włączonych do badania

Schutter 2010 [81]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe</p> <p>Badanie dotyczy porównania chorych wcześniej przyjmujących leczenie opioidowe i wcześniej nieleczonych opioidami, wyniki przedstawione są także łącznie dla wszystkich włączonych do badania chorych; w analizie uwzględniono wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich chorych</p> <p>Przydział chorych do grup: b/d;</p> <p>Skala NICE: 6/8</p> <p>Skala NOS: 5*/9*</p> <p>Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność:</p> <p>Punkt końcowy: **</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono łącznie 1 157 chorych (14,8%): 363 chorych utracono z powodu zdarzeń niepożądanych, 312 chorych z powodu braku skuteczności leczenia lub niewystarczającej kontroli bólu, 198 chorych z powodu braku kontynuacji leczenia z powodu znacznej poprawy w nasileniu bólu; dla 284 chorych brak informacji dotyczącej powodu utraty</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC;</p> <p>Sponsor: Mundipharma BmbH;</p> <p>Liczba ośrodków: 6 496 (Niemcy)</p> <p>Okres obserwacji: 4 tygodnie; średnio 33,6 (SD 13,2) dni</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ silny przewlekły ból o różnej etiologii, który może być właściwie kontrolowany silnymi analgetykami. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana OKS+NAL±PPZ	
Liczba chorych	7836	
Wiek, średnia (SD) [lata]	65,8 (13,6)	
Grupa wiekowa 61-80, n (%) [lata]	4028 (51,4)	
Liczba mężczyzn (%)	3009 (38,4)	
Stan wywołujący ból, n (%)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	6731 (85,9)
	Choroby zwyrodnieniowe kręgosłupa	5070 (64,7)
	Ciężka choroba zwyrodnieniowa stawów	2680 (34,2)
	Osteoporoza	1583 (20,2)
	Zaburzenia układu nerwowego	1630 (20,8)
	Nowotwór	1356 (17,3)
Specjalizacja lekarza prowadzącego, n (%)	Lekarz rodzinny	4404 (56,2)
	Anestezjolog	1191 (15,2)
	Inne kwalifikacje w leczeniu bólu	1559 (19,9)

Schutter 2010 [81]		
Status przyjmowania opioidów w przeszłości, n (%)	Wcześniejsze przyjmowanie opioidów	5849 (74,6)
	Nieprzyjmowanie opioidów	1963 (25,1)
	Brak informacji	24 (0,3)
Przyjmowane wcześniej leki, n (%)	Analgetyki I stopnia drabiny wg WHO (głównie diklofenak, ibuprofen i metamizol)	1552 (19,8)
	Analgetyki II stopnia drabiny wg WHO (słabe opioidy, głównie tramadol)	3048 (38,9)
	Analgetyki III stopnia drabiny wg WHO (silne opioidy, głównie oksykodon)	2821 (36,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: <u>OKS+NAL±PPZ</u> Tabletki o przedłużonym uwalnianiu składające się z oksykodonu i naloksonu dostępne w dwóch dawkach: oksykodon 10 mg i nalokson 5 mg lub oksykodon 20 mg i nalokson 10 mg. Dawka była dostosowywana przez lekarza prowadzącego.</p> <p>97% chorych uwzględnionych w analizie przyjmowało leki zgodnie z zaleceniami lekarza</p> <p><u>Wszyscy chorzy mogli przyjmować:</u> Doraźnie analgetyk: niesprecyzowany analgetyk Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe: środki przeczyszczające</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe włączone do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia na podstawie kwestionariusza BPI-SF; ⊗ nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF; ⊗ doraźne stosowanie analgetyku; ⊗ indeks funkcjonowania jelit (BFI); ⊗ doraźne postępowanie przeciwzaparciowe; ⊗ skuteczność leczenia w ocenie chorego; ⊗ skuteczność leczenia w ocenie lekarza; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dane przedstawione dla podgrup. 		

13.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 134.
Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 135.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		

Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 136.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *

b)	małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
c)	< ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
d)	nie określono

Tabela 137.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 138.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)

- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 139.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

13.1. Wartości początkowe danych uwzględnionych w badaniach eksperymentalnych włączonych do analizy

13.1.1. Jakość życia

Tabela 140.

Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP (klinicznie istotne pogorszenie) na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości początkowe

Badanie	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Ueberall 2016</i>	Klinicznie istotne pogorszenie jakości życia związanej z bólem	RND+nRND	230 (76,4)	301	227 (75,7)	300	1,04 (0,72; 1,52)	0,01 (-0,06; 0,08)	NIE

13.1.2. Skuteczność analgetyczna

13.1.2.1. Ocena nasilenia bólu w skali PIS

Tabela 141.

Ocena nasilenia bólu w skali PIS na podstawie badań *Löwenstein 2009* i *Meissner 2009* – wartości początkowe

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Löwenstein 2009</i>	PIS	3,61 (1,09)	130	3,61 (1,14)	135	0,00 (-0,27; 0,27)	NIE
<i>Meissner 2009</i> ¹⁰		38 (22,14)**	51	34,1 (b/d)	50	b/d	NIE**
<i>Meissner 2009</i> ²⁰		40,1 (23,21)**	51	34,1 (b/d)	50	b/d	NIE**
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		39,3 (22,98)**	50	34,1 (b/d)	50	b/d	NIE**
<i>Meissner 2009</i> – wartości uśrednione dla grupy badanej		39,1 (22,8)*	152	34,1 (b/d)	150	b/d	NIE**

*średnia ważona; SD obliczone ze wzoru dla próby podzielonej na grupy

**dane z badania na podstawie 90% przedział ufności

13.1.3. Skuteczność przeciwzaparciowa

13.1.3.1. Indeks funkcjonowania jelit (BFI)

Tabela 142.

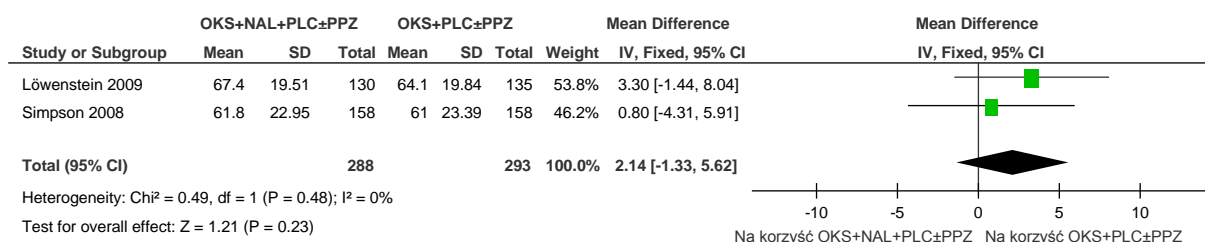
Indeks funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badań Löwenstein 2009, Vondrackova 2008 i Simpson 2008 – wartości początkowe

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Löwenstein 2009	BFI	67,4 (19,51)	130	64,1 (19,84)	135	3,30 (-1,44; 8,04)	NIE
Simpson 2008		61,8 (22,95)	158	61,0 (23,39)	158	0,80 (-4,31; 5,91)	NIE
Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008		n/d	288	n/d	293	2,14 (-1,33; 5,62)	NIE
Vondrackova 2008	BFI (chorzy z początkowym BFI≥50)*	65,7 (13,60)	29	63,9 (10,10)	30	1,80 (-4,33; 7,93)	NIE

*autorzy badania podają, iż liczba chorych w tej subpopulacji jest niewystarczająca w związku z czym nie wykonywano analizy statystycznej tego punktu końcowego

Rysunek 3.

Parametr MD dla metaanalizy BFI na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 – wartości początkowe



13.1.3.2. Ocena objawów zaparc przez chorego (PAC-SYM)

Tabela 143.

Ocena objawów zaparc przez chorego (PAC-SYM) na podstawie badania Löwenstein 2009 – wartości początkowe

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Löwenstein 2009	PAC-SYM – ogółem	18,81 (9,43)	130	18,47 (8,33)	135	0,34 (-1,81; 2,49)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC ±PPZ		OKS+PLC ±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	PAC-SYM – częstość objawów	4,91 (2,26)	130	4,9 (2,05)	135	0,01 (-0,51; 0,53)	NIE

13.1.3.3. Spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs)

Tabela 144.

Spontaniczne pełne ruchy jelita CSBMs na podstawie badań *Ueberall 2016*, *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* – wartości początkowe

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL(+PLC) ±PPZ		OKS(+PLC) ±PPZ		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Ueberall 2016</i> (<i>Ueberall 2015a</i>)	CSBMs [n/tydzień]	RND	4,2 (1,5)	144	4,2 (1,6)	151	0,00 (-0,35; 0,35)	NIE
<i>Ueberall 2016</i> (<i>Ueberall 2015b</i>)		RND+nRND	4,3 (1,6)	301	4,4 (1,7)	300	-0,10 (-0,36; 0,16)	NIE
<i>Simpson 2008</i>		Ogółem	1,1 (1,64)	158*	1,1 (1,64)	158*	0,00 (-0,36; 0,36)	NIE
<i>Vondrackova 2008</i>			CSBMs [n/tydzień] (chorzy z początkowym BFI \geq 50)**	1,93 (2,20)	29	2,40 (1,90)	30	-0,47 (-1,52; 0,58)

*autorzy badania nie podają dokładnych informacji odnośnie liczebności próby, przyjęto liczbę chorych dla populacji ITT

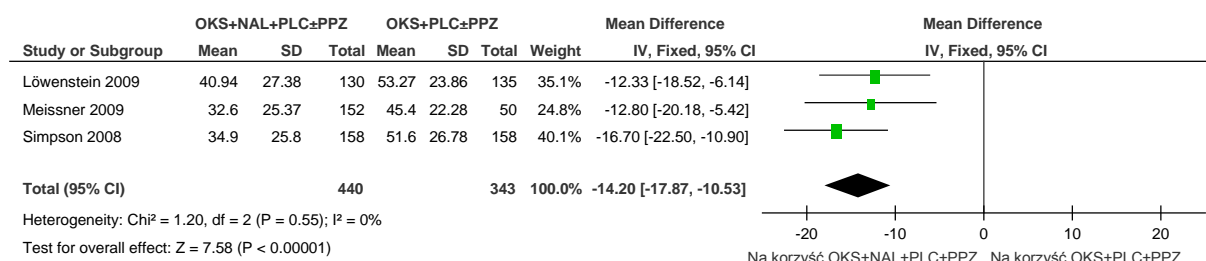
**autorzy badania podają, iż liczba chorych w tej subpopulacji jest niewystarczająca w związku z czym nie wykonywano analizy statystycznej tego punktu końcowego

13.2. Diagramy typu forest plot dla przeprowadzonych metaanaliz

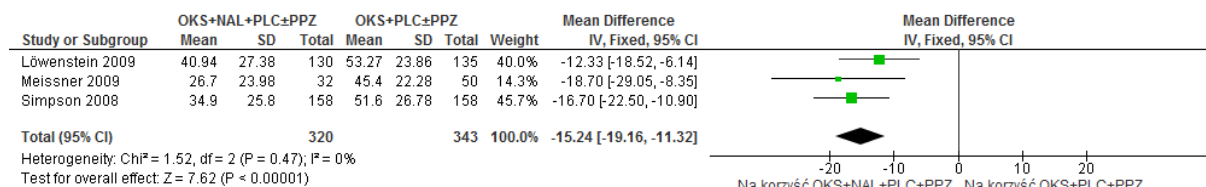
13.2.1. Skuteczność przeciwzaparciowa

13.2.1.1. Indeks funkcjonowania jelit (BFI)

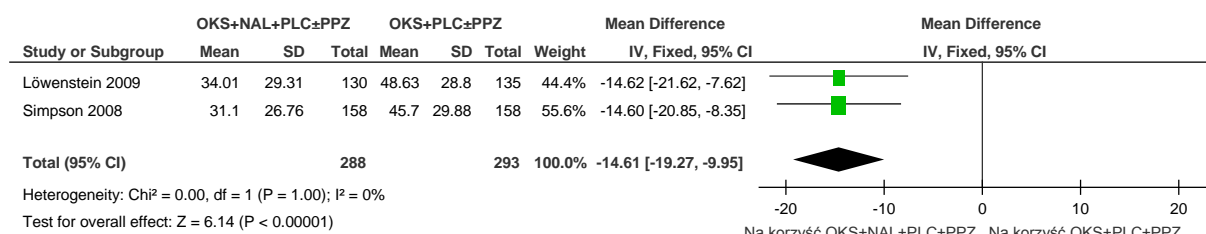
Rysunek 4.
Parametr MD dla metaanalizy BFI na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Meissner 2009¹⁰⁻⁴⁰ i Simpson 2008 po 4 tygodniach



Rysunek 5.
Parametr MD dla metaanalizy BFI na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Meissner 2009^{2:1} i Simpson 2008 po 4 tygodniach



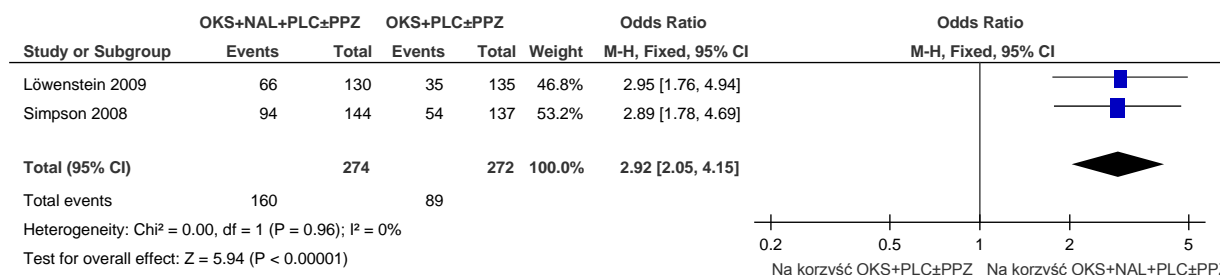
Rysunek 6.
Parametr MD dla metaanalizy BFI na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 po 12 tygodniach



13.2.1.2. Spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs)

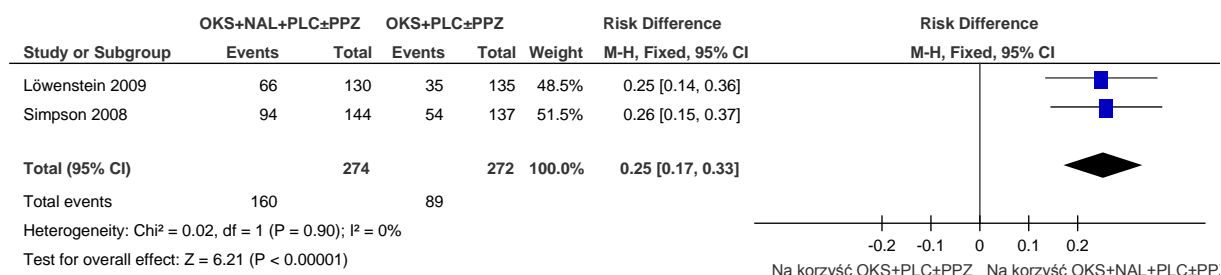
Rysunek 7.

Parametr OR dla metaanalizy częstość występowania spontanicznych pełnych ruchów jelita (CSBMs) na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 po 4 tygodniach



Rysunek 8.

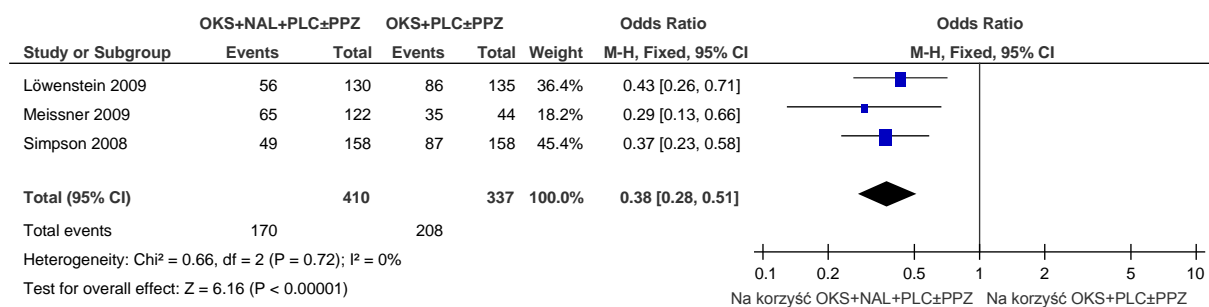
Parametr RD dla metaanalizy częstość występowania spontanicznych pełnych ruchów jelita (CSBMs) na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 po 4 tygodniach



13.2.1.3. Dorażne postępowanie przeciwzaparciowe

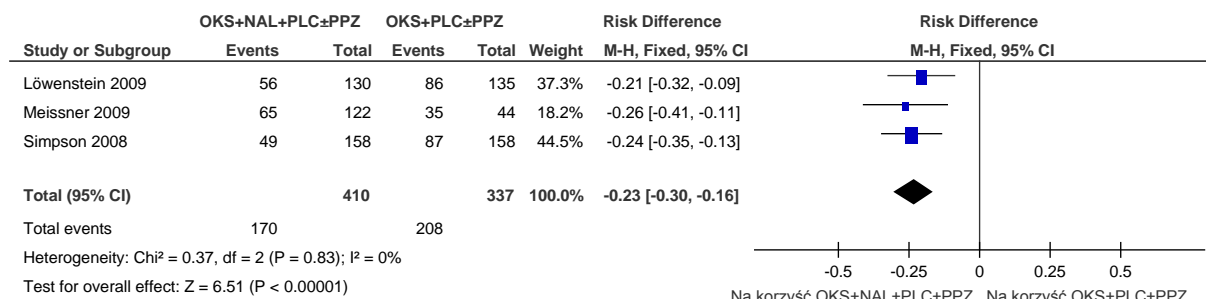
Rysunek 9.

Parametr OR dla metaanalizy dorażnego postępowania przeciwzaparciowego na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Meissner 2009 i Simpson 2008



Rysunek 10.

Parametr RD dla metaanalizy doraźnego postępowania przeciwzaparciowego na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Meissner 2009 i Simpson 2008

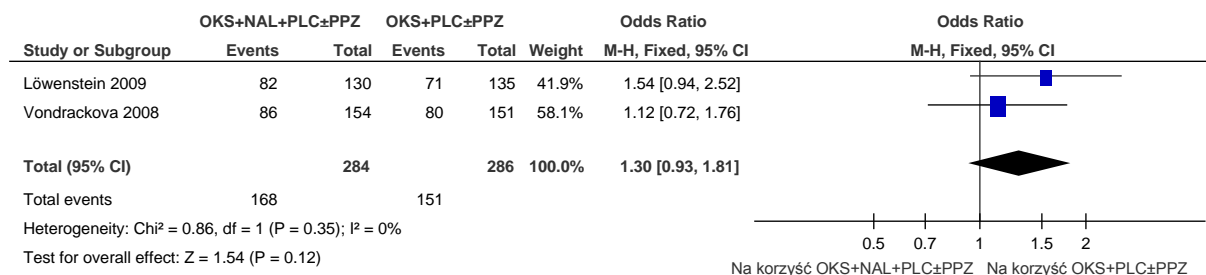


13.2.2. Profil bezpieczeństwa

13.2.2.1. Zdarzenia i działania niepożądane ogółem

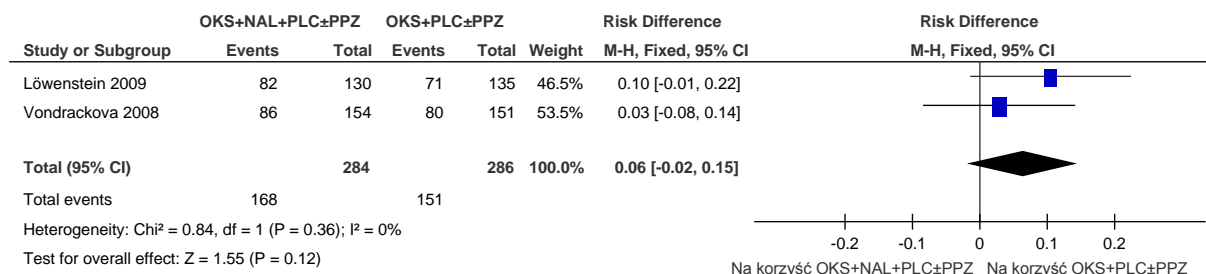
Rysunek 11.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



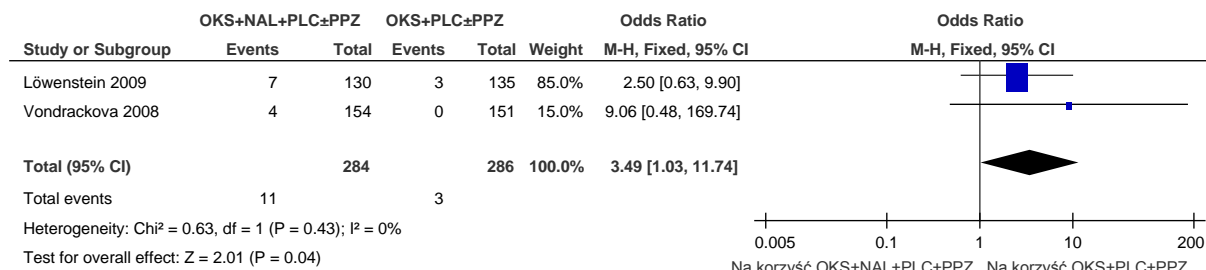
Rysunek 12.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



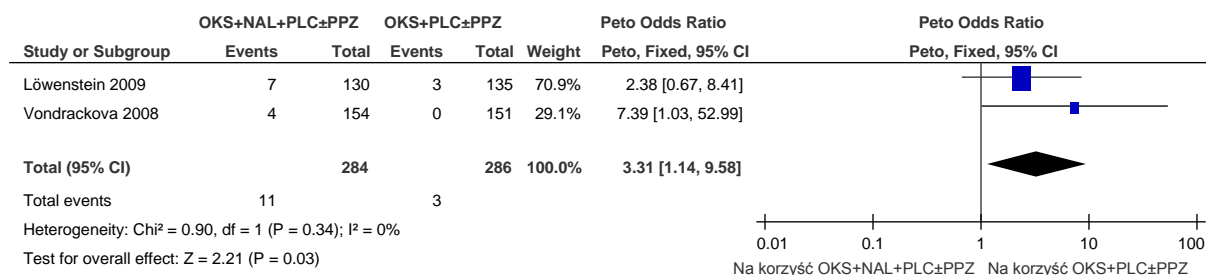
Rysunek 13.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



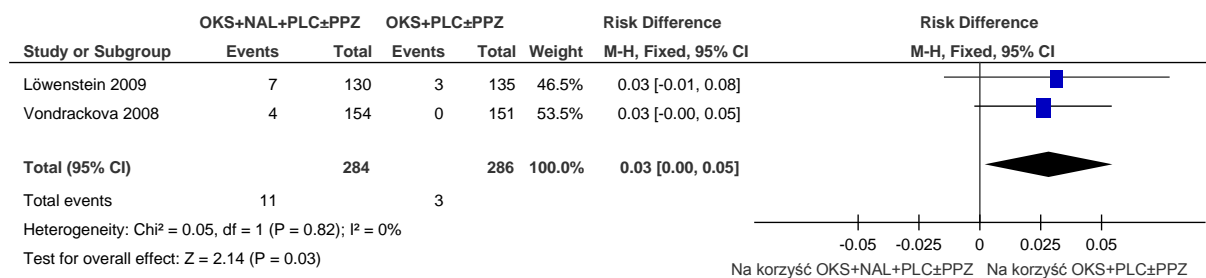
Rysunek 14.

Parametr Peto OR dla metaanalizy częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



Rysunek 15.

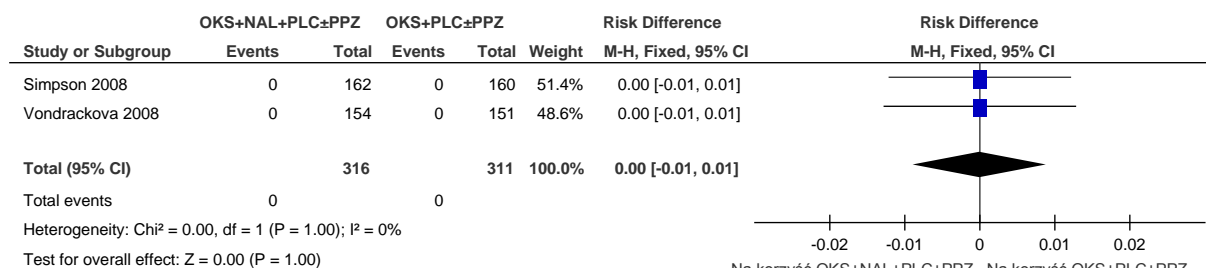
Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



13.2.2.2. Zgony

Rysunek 16.

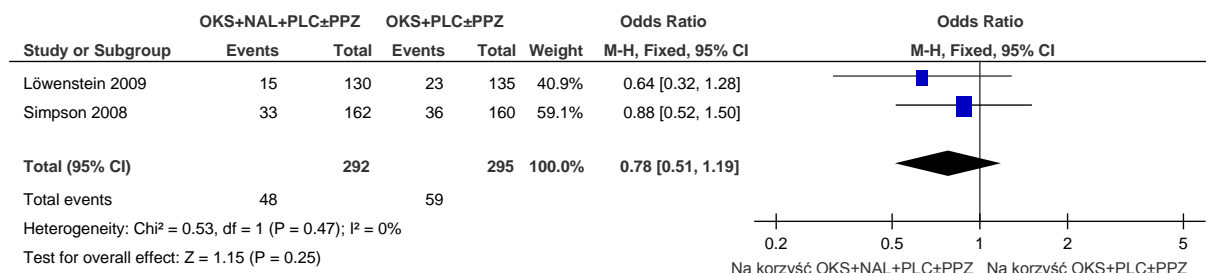
Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania zgonów na podstawie danych z badań *Simpson 2008* i *Vondrackova 2008* w czasie 12 tygodni



13.2.2.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

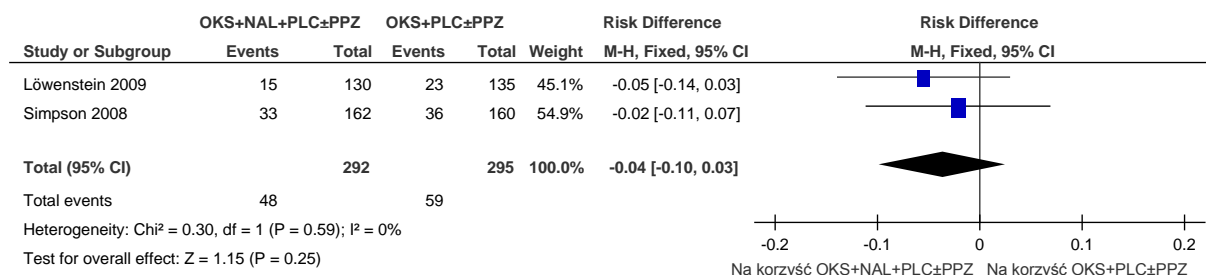
Rysunek 17.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem na podstawie danych z badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008* w czasie 12 tygodni



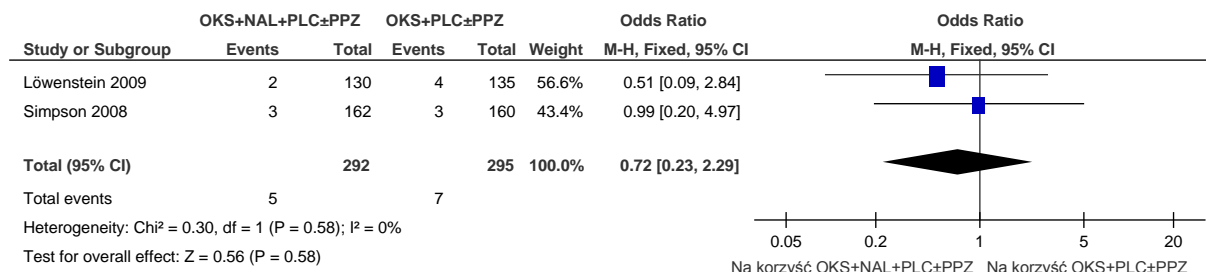
Rysunek 18.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem na podstawie danych z badań *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008* w czasie 12 tygodni



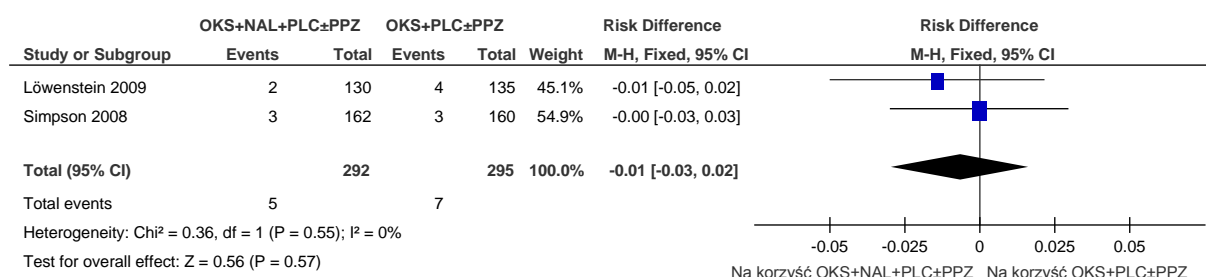
Rysunek 19.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania nieżytu żołądka na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



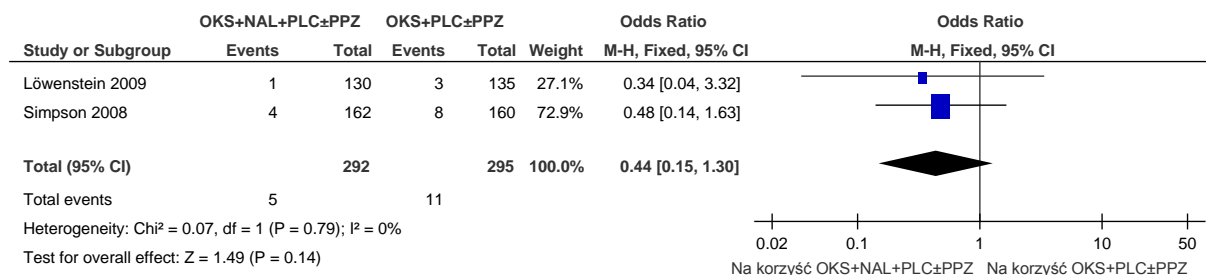
Rysunek 20.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania nieżytu żołądka na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



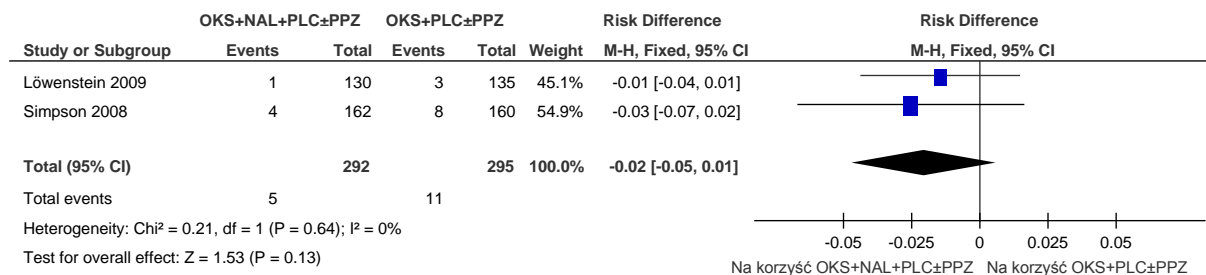
Rysunek 21.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania zapalenia nosogardzieli na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



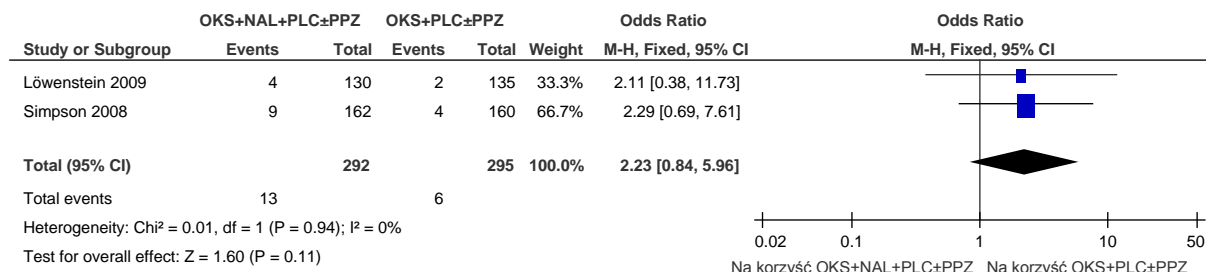
Rysunek 22.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania zapalenia nosogardzieli na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



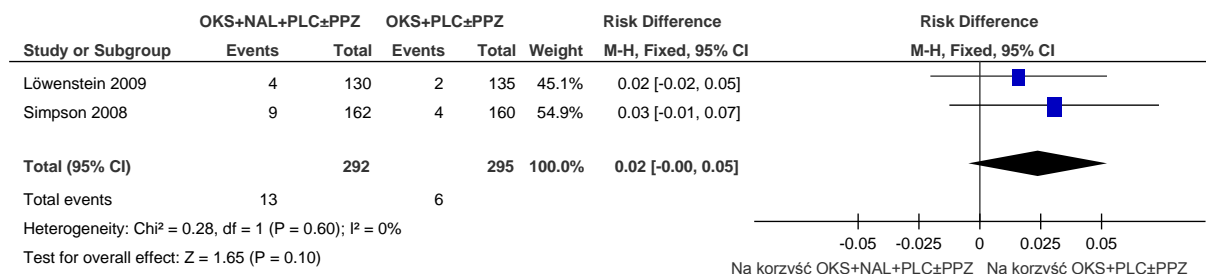
Rysunek 23.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania infekcji dróg moczowych na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



Rysunek 24.

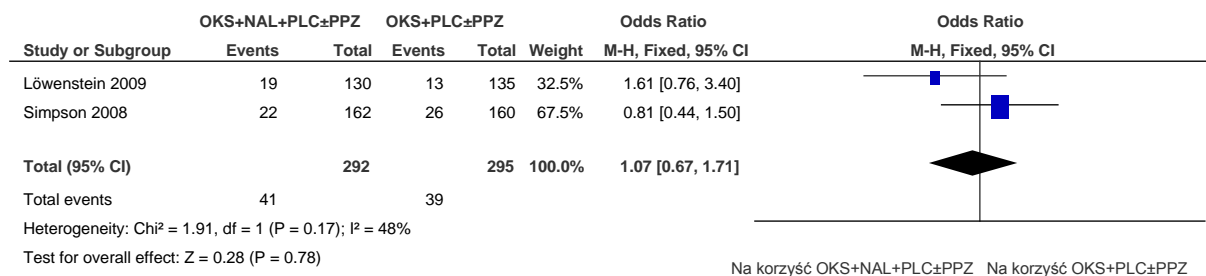
Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania infekcji dróg moczowych na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



13.2.2.4. Zaburzenia układu nerwowego

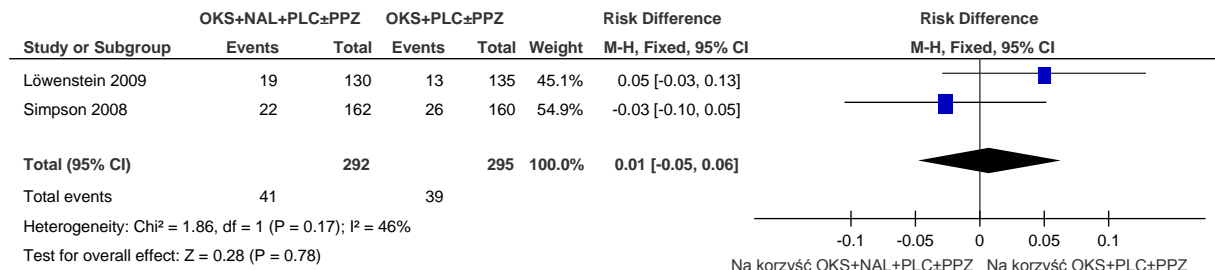
Rysunek 25.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania zaburzeń układu nerwowego ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



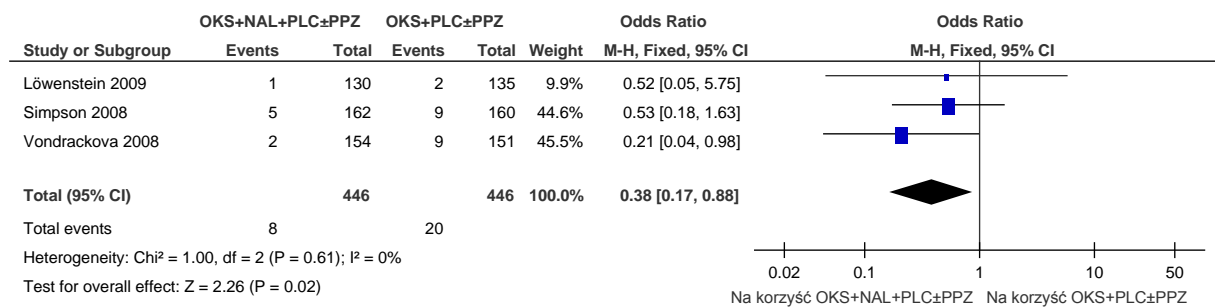
Rysunek 26.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania zaburzeń układu nerwowego ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



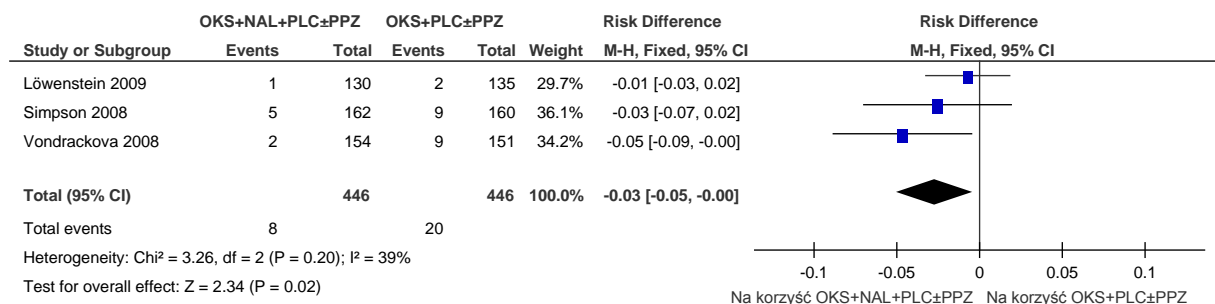
Rysunek 27.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania zawrotów głowy na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



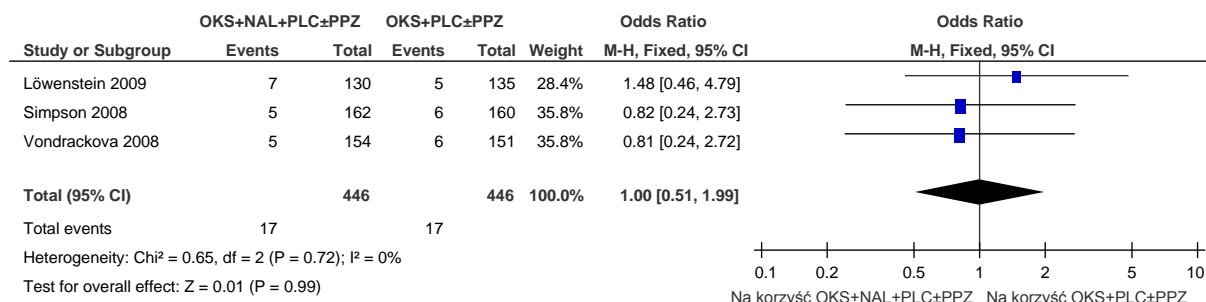
Rysunek 28.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania zawrotów głowy na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



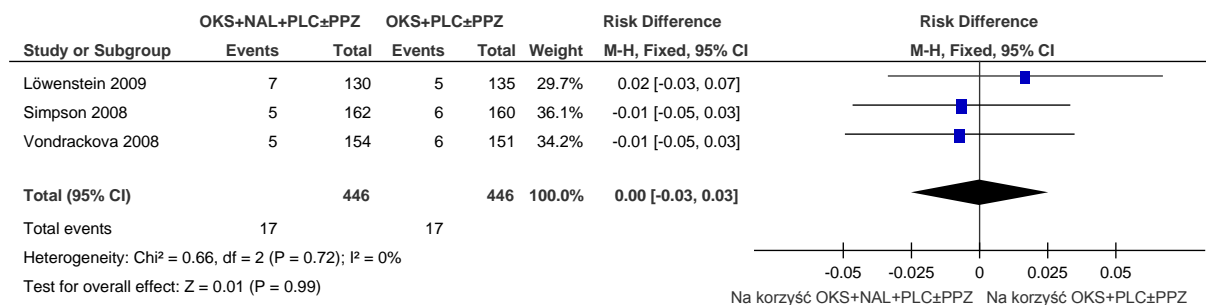
Rysunek 29.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania bólu głowy na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



Rysunek 30.

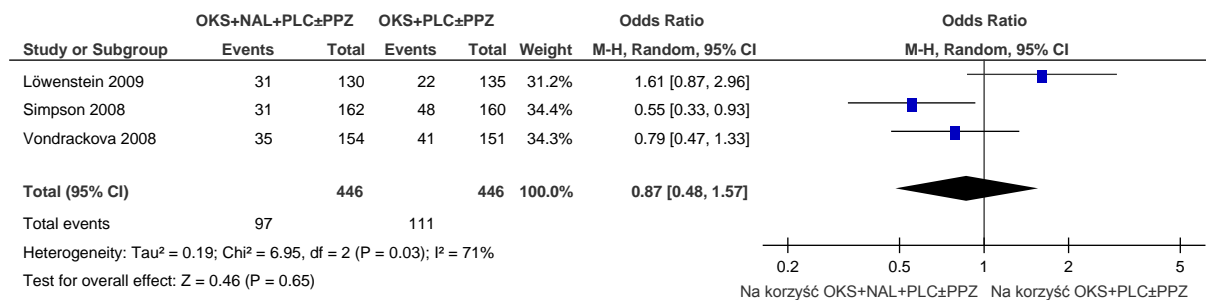
Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania bólu głowy na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



13.2.2.5. Zaburzenia żołądka i jelit

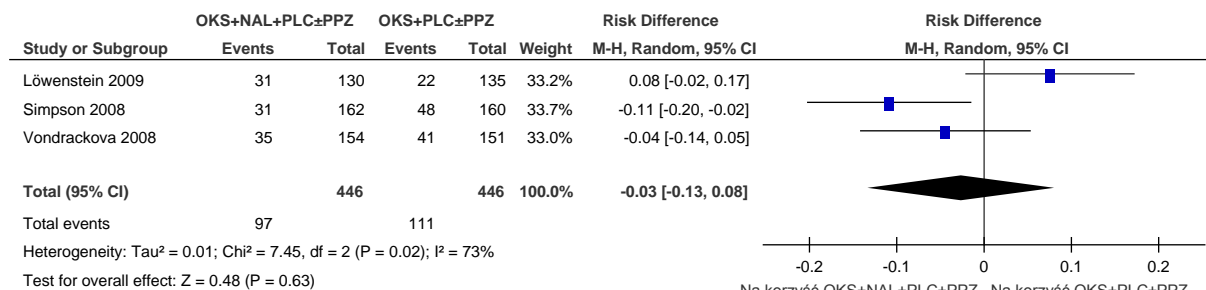
Rysunek 31.

Parametr OR (metoda efektów losowych) dla metaanalizy częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



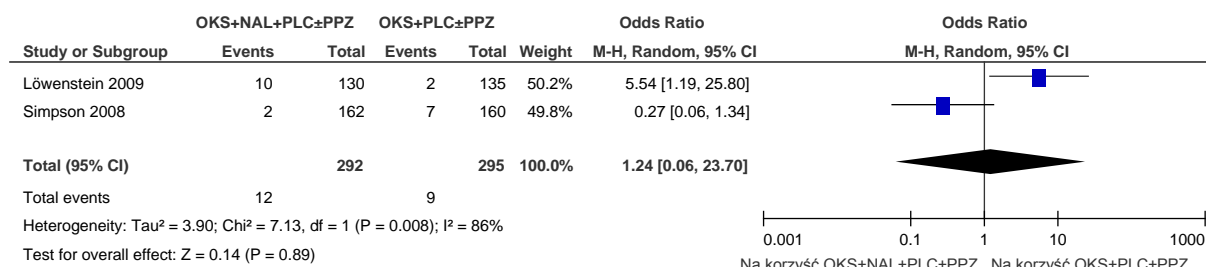
Rysunek 32.

Parametr RD (metoda efektów losowych) dla metaanalizy częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



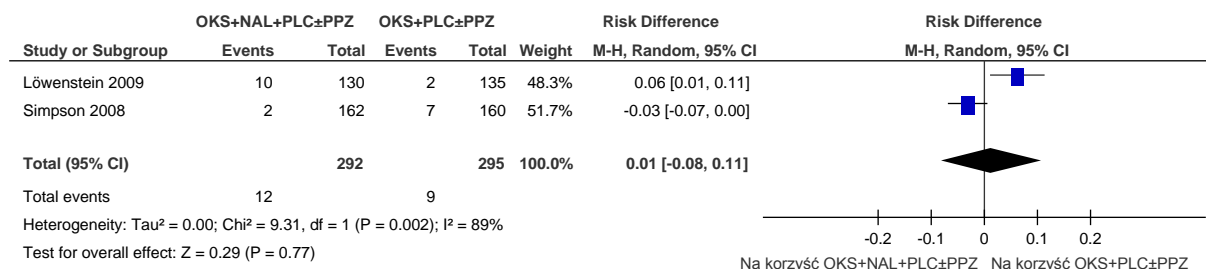
Rysunek 33.

Parametr OR (metoda efektów losowych) dla metaanalizy częstości występowania bólu brzucha na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



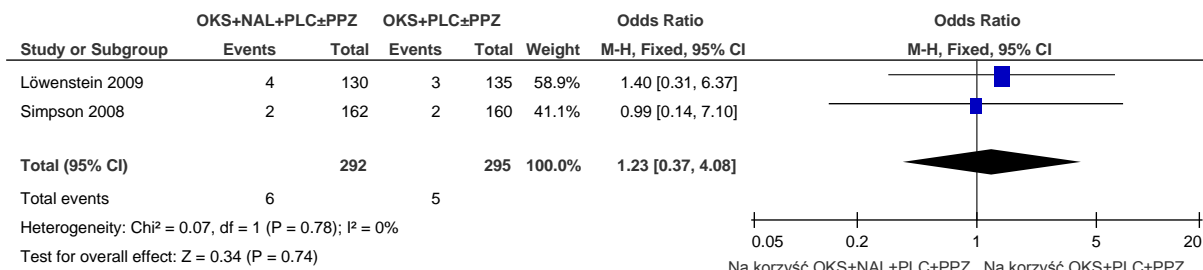
Rysunek 34.

Parametr RD (metoda efektów losowych) dla metaanalizy częstości występowania bólu brzucha na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



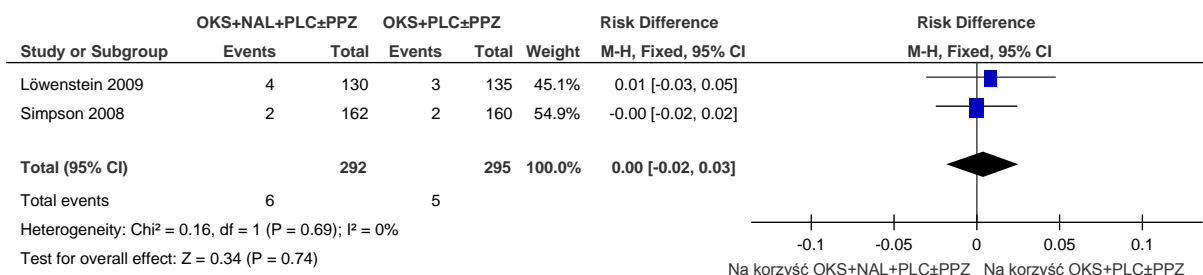
Rysunek 35.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania bólu nadbrzucha na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



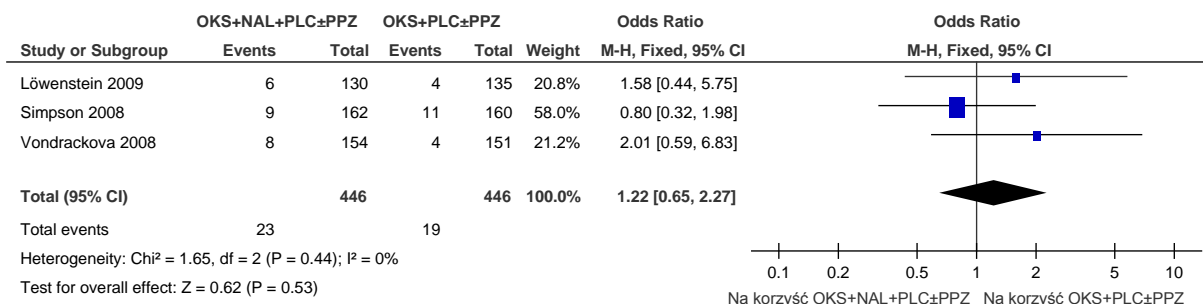
Rysunek 36.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania bólu nadbrzucha na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



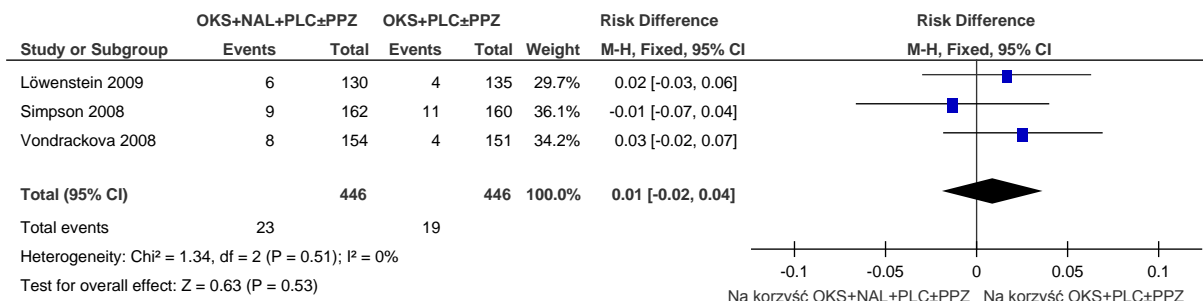
Rysunek 37.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania biegunki na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



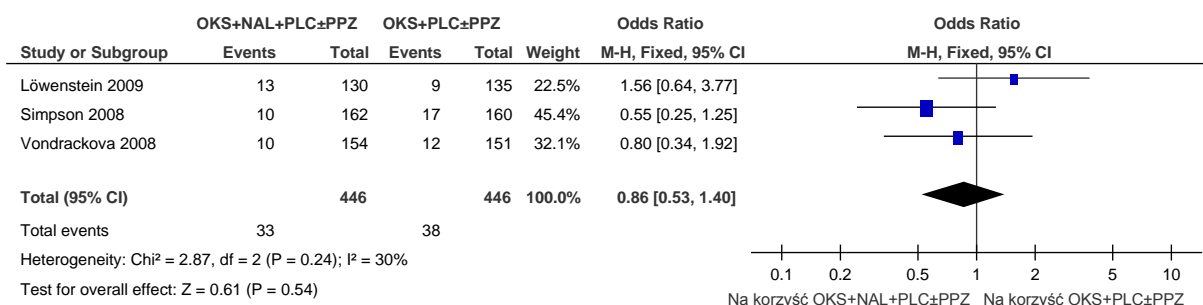
Rysunek 38.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania biegunki na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



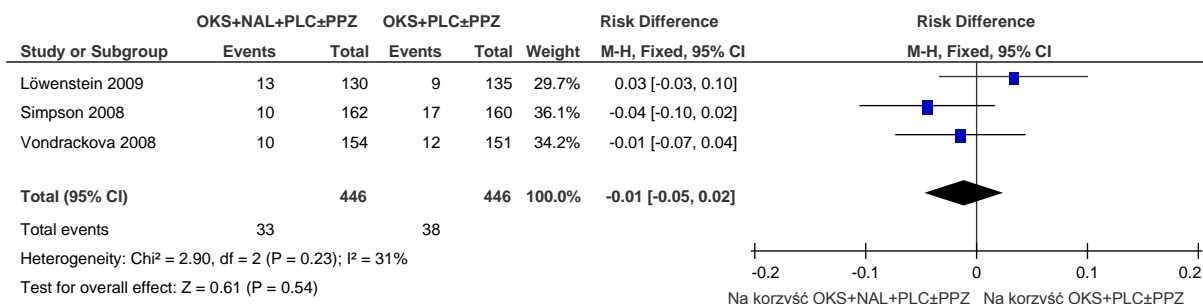
Rysunek 39.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania nudności na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



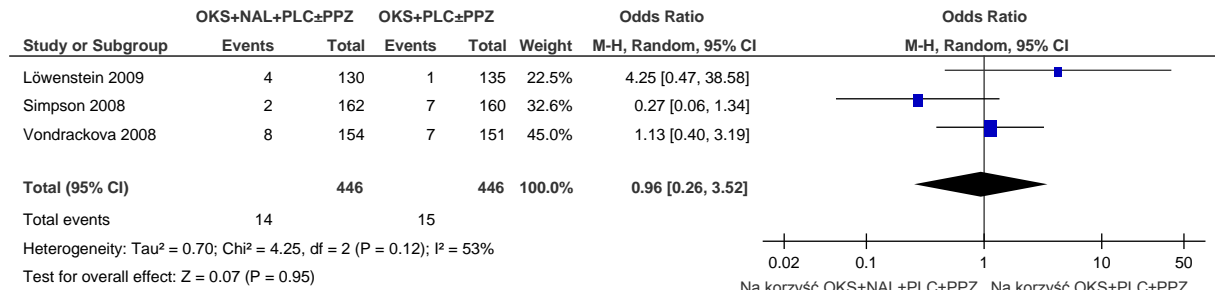
Rysunek 40.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania nudności na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



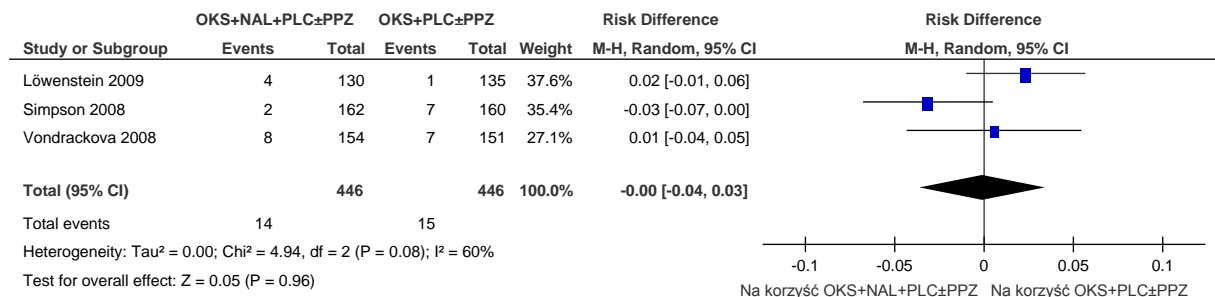
Rysunek 41.

Parametr OR (metoda efektów losowych) dla metaanalizy częstości występowania wymiotów na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



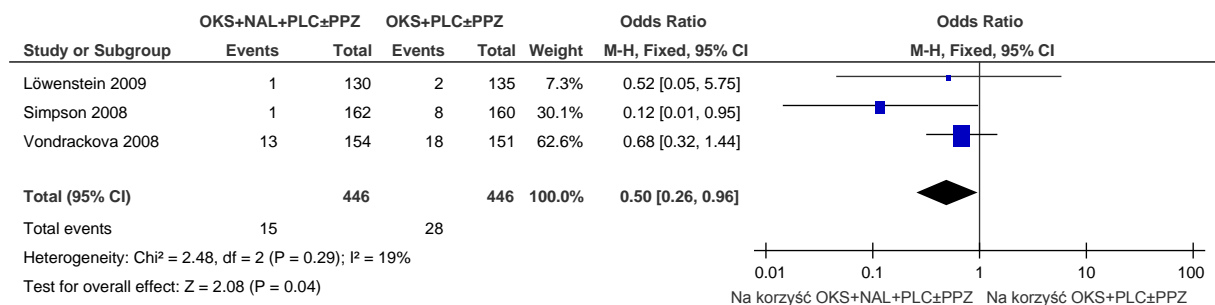
Rysunek 42.

Parametr RD (metoda efektów losowych) dla metaanalizy częstości występowania wymiotów na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



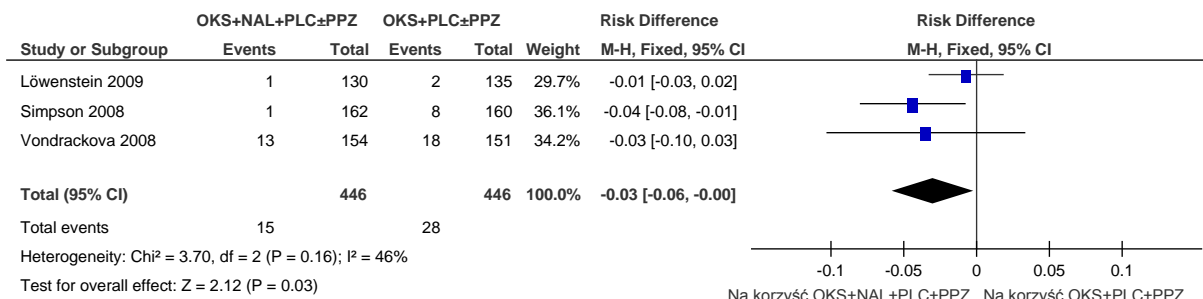
Rysunek 43.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania zaparcí na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



Rysunek 44.

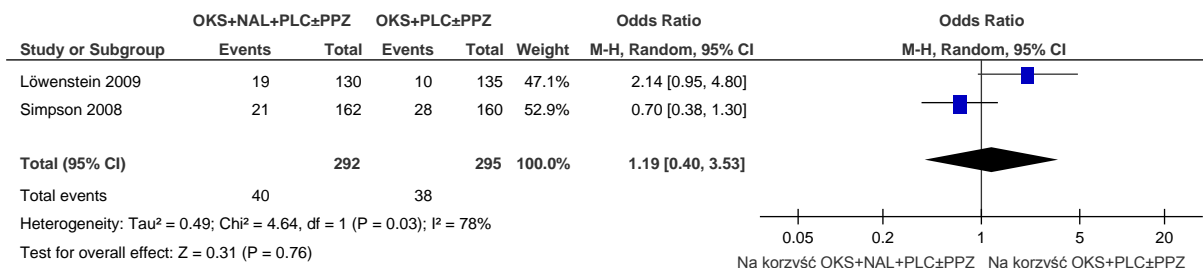
Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania zaparc na podstawie danych z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



13.2.2.6. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

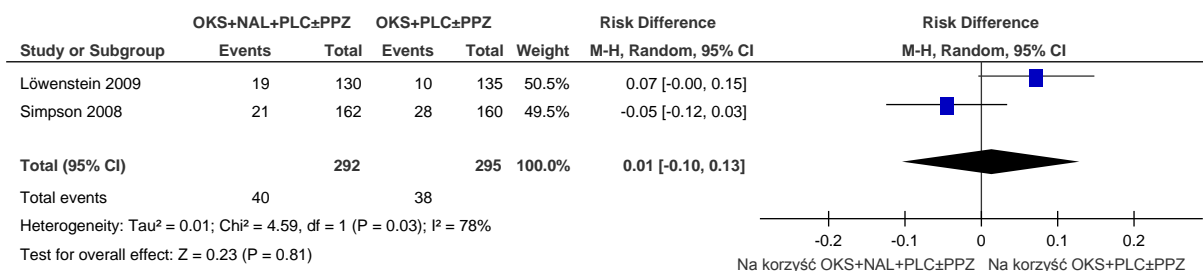
Rysunek 45.

Parametr OR (metoda efektów losowych) dla metaanalizy częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



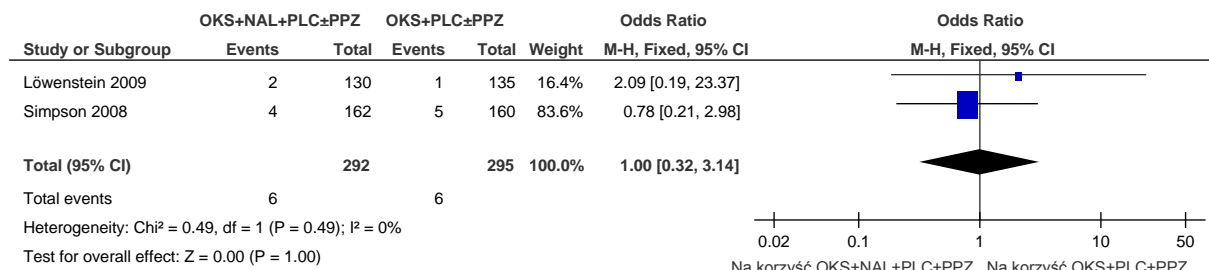
Rysunek 46.

Parametr RD (metoda efektów losowych) dla metaanalizy częstości występowania zaburzeń mięśniowych i tkanki łącznej ogółem na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



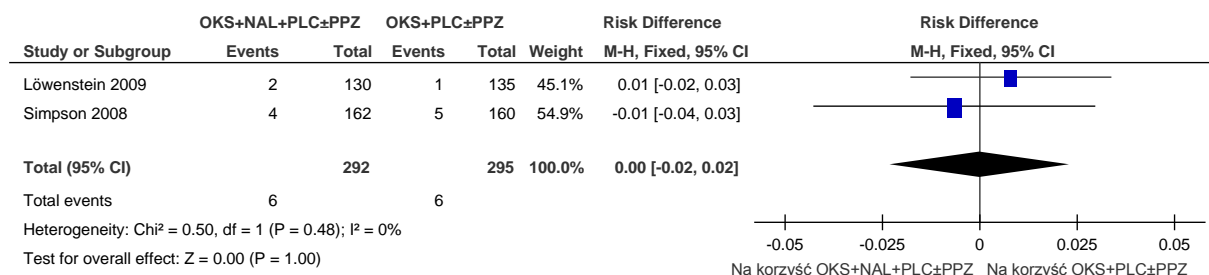
Rysunek 47.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania bólu stawów na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



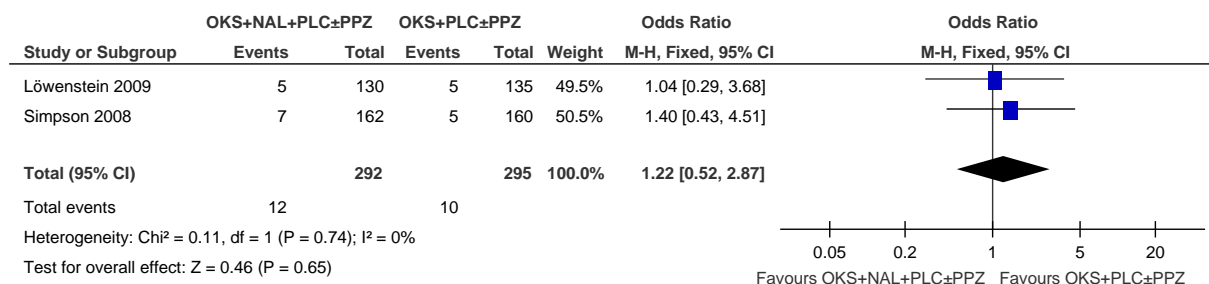
Rysunek 48.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania bólu stawów na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



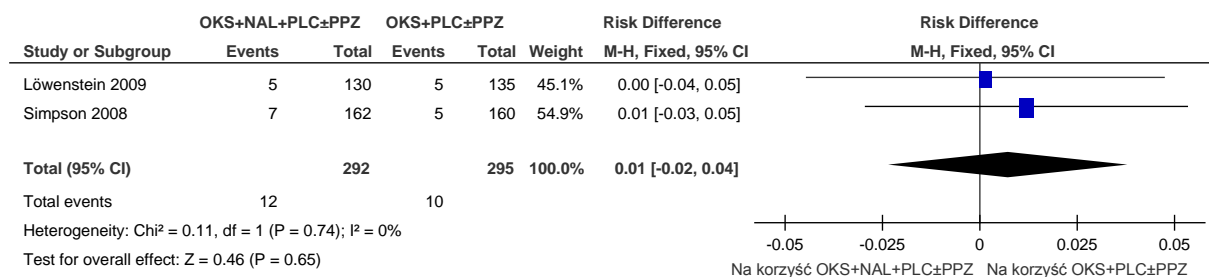
Rysunek 49.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania bólu pleców na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



Rysunek 50.

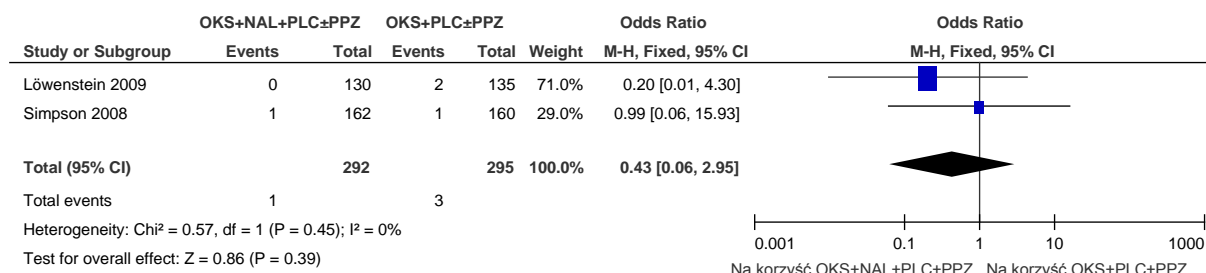
Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania bólu pleców na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



13.2.2.7. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

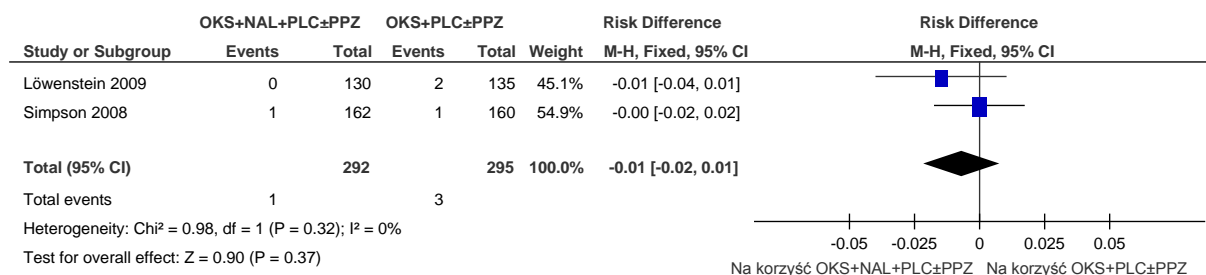
Rysunek 51.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania objawów z odstawienia leku na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



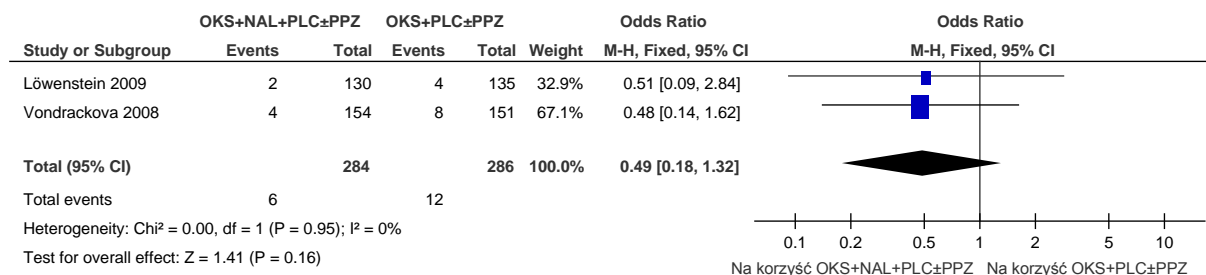
Rysunek 52.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania objawów z odstawienia leku na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Simpson 2008 w czasie 12 tygodni



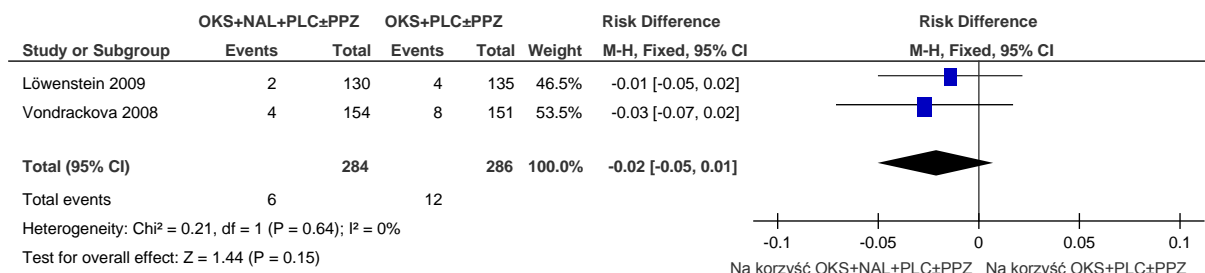
Rysunek 53.

Parametr OR dla metaanalizy częstości występowania zmęczenia na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



Rysunek 54.

Parametr RD dla metaanalizy częstości występowania zmęczenia na podstawie danych z badań Löwenstein 2009 i Vondrackova 2008 w czasie 12 tygodni



14. Spis tabel

Tabela 1. Drabina analgetyczna wg WHO	29
Tabela 2. Wytyczne kliniczne zagranicznych organizacji	32
Tabela 3. Wytyczne kliniczne polskich organizacji	37
Tabela 4. Rekomendacje finansowe zagranicznych organizacji	43
Tabela 5. Rekomendacje finansowe wydane przez AOTMiT	47
Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych preparatem Targin®	51
Tabela 7. Analiza potencjalnych komparatorów	56
Tabela 8. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych preparatem OxyContin®	59
Tabela 9. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych preparatu Relistor®	63
Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	81
Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy	86
Tabela 12. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach <i>Ueberall 2016</i> , <i>Meissner 2009</i> , <i>Löwenstein 2009</i> , <i>Simpson 2008</i> i <i>Vondrackova 2008</i>	92
Tabela 13. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej oksykodonu i naloksonu względem oksykodonu podawanego wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzaparciowym.....	96
Tabela 14. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Simpson 2008</i> i <i>Vondrackova 2008</i>	110

Tabela 15. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>.....	112
Tabela 16. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Meissner 2009</i> (grupa przyjmująca NAL w dawce 10 mg/dobę) i <i>Simpson 2008</i>.....	115
Tabela 17. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Meissner 2009</i> (grupa przyjmująca NAL w dawce 20 mg/dobę) i <i>Simpson 2008</i>.....	117
Tabela 18. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Meissner 2009</i> (grupa przyjmująca NAL w dawce 40 mg/dobę) i <i>Simpson 2008</i>.....	119
Tabela 19. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Vondrackova 2008</i>	121
Tabela 20. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Meissner 2009</i> (grupa przyjmująca NAL w dawce 10 mg/dobę) i <i>Löwenstein 2008</i>	123
Tabela 21. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Meissner 2009</i> (grupa przyjmująca NAL w dawce 20 mg/dobę) i <i>Löwenstein 2009</i>	125
Tabela 22. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Meissner 2009</i> (grupa przyjmująca NAL w dawce 40 mg/dobę) i <i>Löwenstein 2009</i>	127
Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do analizy	131
Tabela 24. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy	135
Tabela 25. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności praktycznej oksykodonu i naloksonu	138
Tabela 26. Ocena nasilenia bólu w skali PIS na podstawie badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Meissner 2009</i> – wartości końcowe	148
Tabela 27. Czas do wystąpienia bólu w skali PIS na podstawie badania <i>Vondrackova 2008</i>.....	149

Tabela 28. Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF na podstawie badania <i>Simpson 2008</i> – wartości końcowe*	149
Tabela 29. Doraźne stosowanie analgetyku na podstawie badań <i>Simpson 2008</i> i <i>Löwenstein 2009</i> – wartości końcowe*	150
Tabela 30. Wskaźnik funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badań <i>Löwenstein 2009</i>, <i>Meissner 2009</i>, <i>Vondrackova 2008</i> i <i>Simpson 2008</i> – wartości końcowe*	151
Tabela 31. Poprawa wskaźnika funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badania <i>Löwenstein 2009</i>	153
Tabela 32. Ocena objawów zaparc przez chorego (PAC-SYM) na podstawie badania <i>Löwenstein 2009</i> – wartości końcowe	153
Tabela 33. Zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI) na podstawie badania <i>Simpson 2008</i> – wartości końcowe*	154
Tabela 34. Częstość występowania spontanicznych pełnych ruchów jelita (CSBMs) na podstawie badań <i>Löwenstein 2009</i>, <i>Simpson 2008</i> i <i>Vondrackova 2008</i>.....	155
Tabela 35. Spontaniczne pełne ruchy jelita CSBMs na podstawie badań <i>Simpson 2008</i> i <i>Vondrackova 2008</i> – wartości końcowe	156
Tabela 36. Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badań <i>Löwenstein 2009</i>, <i>Simpson 2008</i> i <i>Meissner 2009</i> – wartości końcowe* ..	157
Tabela 37. Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badania <i>Meissner 2009</i> – wartości końcowe*	158
Tabela 38. Częstość wypróżnień na podstawie badania <i>Meissner 2009</i> – wartości końcowe*	158
Tabela 39. Skuteczność leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania <i>Meissner 2009</i> (publikacja <i>Nadstawek 2008</i>).....	160

Tabela 40. Skuteczność leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania <i>Meissner 2009</i> (publikacja <i>Nadstawek 2008</i>) – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1.....	163
Tabela 41. Skuteczność leczenia w ocenie chorego na podstawie badania <i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>).....	164
Tabela 42. Skuteczność leczenia w ocenie chorego na podstawie badania <i>Meissner 2009</i> (publikacja <i>Nadstawek 2008</i>) – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1.....	167
Tabela 43. Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D – zmiana i zmiana %, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	169
Tabela 44. Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i> – wartości końcowe	170
Tabela 45. Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D (brak problemów w poszczególnych kategoriach) na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i> – wartości końcowe	171
Tabela 46. Jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-12 – zmiana, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	172
Tabela 47. Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i> – wartości końcowe	174
Tabela 48. Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP (klinicznie istotne pogorszenie) na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i> – wartości końcowe.....	175
Tabela 49. Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP – zmiana i zmiana %, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	176
Tabela 50. Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP – zdarzenia związane z bólem na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i> – wartości końcowe*	177
Tabela 51. Stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI – odsetek chorych z poprawą o co najmniej 50%, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	179

Tabela 52. Stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI – zmiana i zmiana %, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	179
Tabela 53. Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana i zmiana % na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	180
Tabela 54. Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana i zmiana % na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	181
Tabela 55. Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – odsetek chorych z poprawą, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	181
Tabela 56. Ocena nasilenia bólu w skali VAS – zmiana i zmiana %*, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	182
Tabela 57. Ocena nasilenia bólu w skali VAS – odsetek chorych z poprawą, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i> – wartości końcowe	182
Tabela 58. Wskaźnik funkcjonowania jelit (BFI) – zmiana i zmiana % na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	184
Tabela 59. Wzrost wskaźnika funkcjonowania jelit (BFI), na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	184
Tabela 60. Częstość występowania spontanicznych pełnych ruchów jelita (CSBMs), na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	186
Tabela 61. Spontaniczne pełne ruchy jelita CSBMs na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i> – wartości końcowe	186
Tabela 62. Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i> – wartości końcowe	188
Tabela 63. Odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy), na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	190
Tabela 64. Odpowiedź na leczenie (drugorzędowy punkt końcowy), na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	190
Tabela 65. Zadowolenie lekarza z leczenia, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	192

Tabela 66. Stan zdrowia chorych, na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	194
Tabela 67. Zmiana jakości życia na podstawie kwestionariusza BPI-SF na podstawie badań <i>Hesselbarth 2014, Rychlik 2012</i> oraz <i>Schutter 2010</i>	197
Tabela 68. Zmiana jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 na podstawie badania <i>Rychlik 2012</i>.....	199
Tabela 69. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ5D na podstawie badania <i>Poelaert 2015</i>	200
Tabela 70. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ5D VAS na podstawie badania <i>Hesselbarth 2014</i>.....	200
Tabela 71. Ocena jakości życia na podstawie poszczególnych kategorii kwestionariusza EQ5D na podstawie badania <i>Hesselbarth 2014</i>.....	201
Tabela 72. Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF, MPSS lub PIS (NRS) na podstawie badań <i>Hesselbarth 2014, Gatti 2013, Rychlik 2012</i> (wraz z publikacją <i>Rychlik 2011</i>) oraz <i>Schutter 2010</i>.....	202
Tabela 73. Ocena nasilenia bólu za pomocą skali PIS (NRS) na podstawie badania <i>Poelaert 2015</i>.....	203
Tabela 74. Ocena obecności bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF na podstawie badań <i>Rychlik 2012</i> (publikacja <i>Rychlik 2011</i>) oraz <i>Schutter 2010</i>.....	204
Tabela 75. Doraźne stosowanie analgetyku na podstawie badań <i>Gatti 2013</i> oraz <i>Schutter 2010</i>	204
Tabela 76. Doraźne stosowanie analgetyku na podstawie badania <i>Poelaert 2015</i>.....	205
Tabela 77. Indeks funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badania <i>Poelaert 2015</i>.....	205
Tabela 78. Indeks funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badań <i>Hesselbarth 2014, Gatti 2013, Rychlik 2012</i> (publikacja <i>Rychlik 2011</i>) oraz <i>Schutter 2010</i>...	206
Tabela 79. Zmiana częstości występowania BFI>60 na podstawie badania <i>Gatti 2013</i>	207

Tabela 80. Ocena objawów zaparcć przez chorego (PAC-SYM) na podstawie badania <i>Rychlik 2012</i> (publikacja <i>Rychlik 2011</i>)	207
Tabela 81. Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badania <i>Poelaert 2015</i>	208
Tabela 82. Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe na podstawie badań <i>Gatti 2013</i> oraz <i>Schutter 2010</i>	209
Tabela 83. Częstość stosowania doraźnego postępowania przeciwzaparciowego na podstawie badania <i>Hesselbarth 2014</i>	209
Tabela 84. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>Poelaert 2015</i>	210
Tabela 85. Akceptacja leczenia przez chorego w ocenie lekarza w porównaniu z poprzednią terapią w ocenie lekarza na podstawie badania <i>Schutter 2010</i>	210
Tabela 86. Skuteczność leczenia w ocenie chorego i lekarza na podstawie badań <i>Hesselbarth 2014</i> oraz <i>Schutter 2010</i>	211
Tabela 87. Postrzeganie skuteczności terapii, ocena w Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta (PGIC, ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i>) na podstawie badania <i>Gatti 2013</i>	212
Tabela 88. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań <i>Meissner 2009</i>, <i>Löwenstein 2009</i>, <i>Simpson 2008</i> i <i>Vondrackova 2008</i>	214
Tabela 89. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Meissner 2009</i>, <i>Simpson 2008</i> i <i>Vondrackova 2008</i>	217
Tabela 90. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i>	218
Tabela 91. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań <i>Löwenstein 2009</i>, <i>Simpson 2008</i> i <i>Vondrackova 2008</i>	220

Tabela 92. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań <i>Meissner 2009, Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008</i>	222
Tabela 93. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badań <i>Löwenstein 2009 i Simpson 2008</i>	225
Tabela 94. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badań <i>Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008</i>.....	227
Tabela 95. Częstość występowania zaburzeń w badaniach diagnostycznych na podstawie badania <i>Meissner 2009</i>.....	228
Tabela 96. Tolerancja leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania <i>Meissner 2009 (Nadstawek 2008)</i>.....	229
Tabela 97. Tolerancja leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania <i>Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008)</i> – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1.....	232
Tabela 98. Tolerancja leczenia w ocenie chorego na podstawie badania <i>Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008)</i>.....	232
Tabela 99. Tolerancja leczenia w ocenie chorego na podstawie badania <i>Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008)</i> – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1.....	236
Tabela 100. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	237
Tabela 101. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	239
Tabela 102. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	240
Tabela 103. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	240

Tabela 104. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	241
Tabela 105. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	243
Tabela 106. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>	244
Tabela 107. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i>.....	244
Tabela 108. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Schutter 2010</i>...	246
Tabela 109. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem na podstawie badań <i>Hesselbarth 2014, Gatti 2013</i> oraz <i>Schutter 2010</i>.....	247
Tabela 110. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania <i>Gatti 2013</i>.....	248
Tabela 111. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania <i>Gatti 2013</i>.....	249
Tabela 112. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań <i>Schutter 2010, Hesselbarth 2014</i> i <i>Gatti 2013</i>	251
Tabela 113. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka na podstawie badania <i>Gatti 2013</i>.....	252
Tabela 114. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelita na podstawie badań <i>Hesselbarth 2014, Gatti 2013</i> oraz <i>Schutter 2010</i>	253
Tabela 115. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania <i>Gatti 2013</i>.....	255
Tabela 116. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania <i>Gatti 2013</i>.....	255
Tabela 117. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania <i>Gatti 2013</i>.....	256

Tabela 118. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi moczowych na podstawie badania <i>Gatti 2013</i>.....	257
Tabela 119. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania <i>Schutter 2010</i>.....	258
Tabela 120. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania <i>Schutter 2010</i>.....	258
Tabela 121. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Poelaert 2015</i> oraz <i>Schutter 2010</i>.....	259
Tabela 122. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania <i>Poelaert 2015</i>.....	260
Tabela 123. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań <i>Poelaert 2015</i> oraz <i>Schutter 2010</i>.....	260
Tabela 124. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania <i>Schutter 2010</i>.....	261
Tabela 125. Tolerancja leczenia względem poprzedniej terapii analgetycznej w ocenie lekarza na podstawie badania <i>Schutter 2010</i>.....	262
Tabela 126. Tolerancja leczenia w ocenie chorego i lekarza na podstawie badań <i>Hesselbarth 2014</i> oraz <i>Schutter 2010</i>.....	263
Tabela 127. Zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne dla OKS+NAL w populacji docelowej.....	290
Tabela 128. Sprawdzanie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	294
Tabela 129. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap.....	296
Tabela 130. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	297
Tabela 131. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	298

Tabela 132. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	298
Tabela 133. Charakterystyka przeglądów systematycznych.....	300
Tabela 134. Kryteria Cook’a	334
Tabela 135. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	334
Tabela 136. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	335
Tabela 137. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	336
Tabela 138. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	336
Tabela 139. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	337
Tabela 140. Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP (klinicznie istotne pogorszenie) na podstawie badania <i>Ueberall 2016</i> – wartości początkowe	338
Tabela 141. Ocena nasilenia bólu w skali PIS na podstawie badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Meissner 2009</i> – wartości początkowe	338
Tabela 142. Indeks funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badań <i>Löwenstein 2009</i>, <i>Vondrackova 2008</i> i <i>Simpson 2008</i> – wartości początkowe.....	339
Tabela 143. Ocena objawów zaparcí przez chorego (PAC-SYM) na podstawie badania <i>Löwenstein 2009</i> – wartości początkowe.....	339
Tabela 144. Spontaniczne pełne ruchy jelita CSBMs na podstawie badań <i>Ueberall 2016</i>, <i>Simpson 2008</i> i <i>Vondrackova 2008</i> – wartości początkowe.....	340

15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Ahmedzai S.H., Nauck F., Bar-Sela G. i in., *A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain*, *Palliative Medicine* 2012, 26 (1): 50-60.
3. Bodian C.A., Freedman G., Hossain S. i in., *The Visual Analog Scale for Pain: Clinical Significance in Postoperative Patients*, *Anesthesiology* 12 2001, Vol.95, 1356-1361.
4. Boon N.A., Colledge N.R., Walker B.R., *Choroby wewnętrzne Davidsona. Tom 1, Opieka paliatywna i leczenie bólu (Oxenham D.)*, wyd. I polskie, red. F. Kokot, L. Hyla-Klekot 2009, 115-125.
5. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. i in., *Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment*, *European Journal of Pain* 2006, 10: 287–333.
6. Brugman R., Fitzgerald K., Fryer G., *The effect of Osteopathic Treatment on Chronic Constipation – A Pilot Study*, *International Journal of Osteopathic Medicine* 13 (2010) 17–23.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Targin®
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Relistor®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000870/WC500050562.pdf (data dostępu 18.01.2016 r)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxycontin®, http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_OxyContin.pdf (data dostępu 18.01.2016 r)
10. Cleeland C.S., Body J.J., Stopeck A. i in., *Pain Outcomes in Patients With Advanced Breast Cancer and Bone Metastases*, *Cancer* 2013;119:832-8.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
12. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
13. De Walde- Gałuszko K., Majkovicz M. [red.], *Ocena jakości opieki paliatywnej w teorii i praktyce*, Gdańsk 2000.
14. Drabina analgetyczna wg. WHO <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> (data dostępu: 17.12.2015 r.)

15. Dudzińska M., Tarach J., Nowakowski A., *Pomiar jakości życia zależnej od zdrowia w cukrzycy*, Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 2: 56–64.
16. Dzierżanowski T., *Populacja chorych objętych opieką paliatywną wymagających leczenia przeciwbólowego preparatem opioidowym złożonym z antagonistą opioidowym*, Stanowisko eksperckie, Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
17. Dzierżanowski T., *Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową*, Medycyna Paliatywna 2012; 2: 57–66.
18. Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A., *Czy możliwe jest leczenie opioidem bez wywoływania zaburzeń przewodu pokarmowego? Zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu w połączeniu z naloksonem w świetle dowodów klinicznych*, Medycyna Paliatywna 2011; 3: 121–128
19. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (data dostępu 21.01.2016)
20. Farrar J.T., Young J.P.Jr., LaMoreaux L., i in., *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale*, Pain 94 (2001) 149–158.
21. Filipczak-Bryniarska I., Bryniarski K., Woroń J., *Mechanizmy przewodzenia bólu. Rola układu odpornościowego w regulacji odczuwania bólu*, Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 500-509.
22. Główny Urząd Statystyczny, Rocznik demograficzny 2015, Warszawa
23. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
24. HAS, TARGINACT 5 mg/2.5 mg, prolonged-release tablet, Opinion 7 december 2011, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/targinact_ct_10861.pdf (data dostępu: 17.12.2015 r.)
25. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 17.12.2015 r.)
26. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
27. Kamm M.A., Mueller-Lissner S., Wald A., *Oral Bisacodyl Is Effective and Well-Tolerated in Patients With Chronic Constipation*, Clinical Gastroenterology And Hepatology 2011, (9): 577–583.

-
28. Leppert W., Forycka M.; *Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory*, Gastroenterologia Polska 2011, 18 (3): 127-131.
 29. Mathias S.D., Crosby R.D., Qian Y. i in., *Estimating Minimally Important Differences for the Worst Pain Rating of the Brief Pain Inventory–Short Form*, J Support Oncol 2011, 9; 72-78.
 30. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.*
 31. Pharmindex <http://pharmindex.pl/> (data dostępu: 17.12.2015 r.)
 32. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 17.12.2015 r.)
 33. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 22.12.2015 r.)
 34. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (data dostępu 17.12.2015 r.)
 35. Siedlecki A., *Biologia molekularna nowotworów*, red. Gajewski P., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2012, 2107-2112.
 36. Scottish Medicines http://www.scottishmedicines.org.uk/files/oxycodone_hydrochloride__OxyContin__197-05_.pdf (data dostępu: 19.12.2015 r.)
 37. Uberall M., Miiller-Schwefe G., *Obstiles reports impact of opioid-induced side effects*, International Perspectives on Pain and Palliative Care, 79-81
 38. Uberall M., *Project OBSTILLES* (Dane od Zamawiającego)
 39. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 40. Walters S.J., Brazier J.E., *Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ5D and SF-6D*, Quality of Life Research (2005) 14: 1523–1
 41. Wells G. A, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*,
-

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 17.12.2015 r.)

42. World Health Organization, *Cancer pain relief*, WHO 1986
43. Yuan C-S., *Handbook of opioid bowel syndrome*, New York: Haworth Medical Press 2005: 64;
https://books.google.pl/books?id=kg2PPIZEK4oC&pg=PR3&lpg=PR3&dq=Handbook+of+opioid+bowel+syndrome,+New+York:+Haworth+Medical+Press&source=bl&ots=KuE0QHEZBQ&sig=gWSy5HESESpdg0JSwgZ5063K0h4&hl=pl&sa=X&ved=0ahUKewjf6_6uqK7LAhXqApoKHUI-BTwQ6AEIKjAA#v=onepage&q=Handbook%20of%20opioid%20bowel%20syndrome%2C%20New%20York%3A%20Haworth%20Medical%20Press&f=false (data dostępu 7.03.2016 r.)

Wytyczne kliniczne:

44. AMDG, Agency Medical Director's Group, *Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain, 3rd Edition, June 2015*, www.agencymeddirectors.wa.gov (data dostępu 12.01.2016 r)
45. ICSI, Institute for Clinical Systems Improvement, Hooten W. M., Timming R., Belgrade M., i in., *Assessment and Management of Chronic Pain*. Updated November 2013, www.icsi.org (data dostępu 12.01.2016 r)
46. NTA-NHS, National Treatment Agency for Substance Misuse - National Health Service, Managing persistent pain in secure settings, <http://www.nta.nhs.uk/uploads/persistentpain.pdf> (data dostępu 12.01.2016 r)
47. PTBB-PTN-PTMR, Polskie Towarzystwo Badania Bólu, Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, *Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego – przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej*, Ból 2015, Tom 16, Nr 3
48. PTMP, Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, Leppert W., Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. i in., *Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej*, *Medycyna Paliatywna* 2009; 1: 1–10
49. SIGN, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Management of chronic pain*, 136, Dec 2013, <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf> (data dostępu 12.01.2016 r)

Rekomendacje finansowe:

50. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Opinia Rady Konsultacyjnej nr 74/2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r. w zakresie zakwalifikowania leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) jako świadczenia gwarantowanego*, Warszawa 2011
51. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 243/2014 z dnia 17listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50mg, 60 szt.; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg, 60 szt.; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt.; Palexia retard (tapentadolum) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.; Palexia retard (tapentadolum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 szt. we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu nowotwory złośliwe, Warszawa 2014
52. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) nr 40/11/2009*, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_40_11_2009_metyl_naltrekson_Relistor.pdf (data dostępu: 19.12.2015 r.)
53. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/07/2010 z dnia 30 marca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych chlorowodoru oksykodonu (OxyContin®) w leczeniu bólów nowotworowych i nienowotworowych*, Warszawa 2009
54. Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration, *ACPM 268th meeting recommendations, 4-5 February 2010*, Resolution 9378, <https://www.tga.gov.au/committee-meeting-info/acpm-268th-meeting-recommendations-4-5-february-2010> (data dostępu: 24.12.2015 r.)
55. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CDEC final recommendation, Oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride resubmission (Targin – Rurdue Pharma), Indication: Relief of Moderate to Severe Pain and Opioid-Induced Constipation*, 2012
56. East Lancashire Medicines Management Board, *New Drug Recommendation: Oxycodone / Naloxone (Targinact®)*, Review Date: April 2011

57. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 3 juin 2015, Trginact®*, 2015
58. Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee, *Verdict and Summary, Oxycodone/naloxone prolonged release tablets (Targinact®)*, 2009, <http://centreformedicinesoptimisation.co.uk/download/4ecc191d48cd60f50a3eb0ce068e048c/Oxycodone-and-naloxone-Verdict-Oct-09.pdf> (data dostępu: 24.12.2015 r.)
59. National Center of Pharmacoeconomics, *Cost-effectiveness of oral oxycodone/naloxone prolonged release tablet (Targin®) for severe pain, which can be adequately managed only with opioid analgesics*, July 2010, <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2010/07/Targin-summary.pdf> (data dostępu: 24.12.2015 r.)
60. NHS, Greater Manchester Medicines Management Group, *Oxycodone/Naloxone MR tablets (Targinact®) for severe non-malignant pain*, 2014
61. NHS Wales (Gwent), *Gwent Formulary Decisions*, GPMTTC-eNewsletter(Mar&Apr10), 2010
62. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document, Item 4.07 Buprenorphine, Item 4.08 Oxycodone + naloxone*, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/buprenorphine-4-08-oxycodone-with-naloxone-psd-july-2015.pdf> (data dostępu: 24.12.2015 r.)
63. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Oxycodone hydrochloride with naloxone hydrochloride dihydrate, controlled release tablet, 5 mg-2.5 mg, 10 mg-5 mg, 20 mg-10 mg and 40 mg-20 mg, Targin®*, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/pbac-psd-oxycodone-hydrochloride-nov10> (data dostępu: 24.12.2015 r.)
64. Scottish Medicines Consortium, *oxycodone/naloxone 10mg/5mg and 20mg/10mg prolonged release tablets (Targinact®) No. (541/09)*, 2009

Badania włączone:

I etap:

65. Burness C. B., Keating G. M., *Oxycodone/Naloxone Prolonged-Release: A Review of Its Use in the Management of Chronic Pain While Counteracting Opioid-Induced Constipation*, *Drugs* 2014, (74): 353-375
66. Clemens K. E., Mikus G., *Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment*

- of patients experiencing chronic pain*, Expert Opin. Pharmacother 2010, 11 (2): 297-310
67. 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*, Current Medical Research and Opinion 2014, 30 (6): 1139-1151
68. DePriest A. Z., Miller K., *Oxycodone/Naloxone: Role in Chronic Pain Management, Opioid-Induced Constipation, and Abuse Deterrence*, Pain Ther 2014, (3): 1-15
69. Fanelli G., Fanelli A., *Developments in managing severe chronic pain: role of oxycodone–naloxone extended release*, Drug Design, Development and Therapy 2015, (9): 3811-3816
70. Ford A. C., Brenner D. M., Schoenfeld P. S., *Efficacy of Pharmacological Therapies for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-Analysis*, The American Journal of Gastroenterology 2013, (108): 1566-1574
71. Leppert W., *Oxycodone/Naloxone in the Management of Patients with Pain and Opioid-Induced Bowel Dysfunction*, Current Drug Targets 2014, (15): 124-135
72. Thakur D., Dickerson S., Bhutani M. K., Junor R., *Impact of Prolonged-release Oxycodone/Naloxone on Outcomes Affecting Patients' Daily Functioning in Comparison With Extended-release Tapentadol: A Systematic Review*, Clinical Therapeutics 2015, 37 (1): 212-224

II etap:

73. Gatti A., Casali M., Lazzari M. i in., *Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone in Nonmalignant Pain: Single-Center Study in Patients with Constipation*, Advances in Therapy 2013, 30(1): 41-59.
74. Hesselbarth S., Löwenstein O., Cegla T. *Effects of prolonged-release oxycodone/naloxone on pain control, bowel function and quality of life: A prospective observational study*. Scandinavian Journal of Pain 2014, 5 (2): 75-81
75. Löwenstein O., Leyendecker P., Hopp M. i in., *Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial*, Expert opinion on pharmacotherapy 2009, 10 (4): 531-543.
76. Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S. i in., *A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-*

- induced constipation*, European Journal of Pain. 13 (1) (pp 56-64), 2009. Date of Publication: January 2009.
77. Nadstawek J., Leyendecker P., Hopp M. i in., *Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain*, International Journal of Clinical Practice 2008, 62 (8): 1159-1167.
78. Poelaert J., Koopmans-Klein G., Diah A. i in. *Treatment with prolonged-release oxycodone/naloxone improves pain relief and opioid-induced constipation compared with prolonged-release oxycodone in patients with chronic severe pain and laxative-refractory constipation*. Clin Ther. 2015, 1; 37 (4): 784-92
79. Rychlik R., Viehmann K., Daniel D., *Pain Management and Costs of a Combination of Oxycodone + Naloxone in Low Back Pain Patients*, Pain Management - Current Issues and Opinions, Dr. Gabor Racz (Ed.), InTech 2012, <http://www.intechopen.com/books/pain-management-current-issues-and-opinions/pain-management-andcosts-of-a-combination-of-oxycodone-naloxone-in-low-back-pain-patients> (data dostępu: 12.07.2013)
80. Rychlik R., Kiencke P., Kresimon J., *Health services research on HRQ oL and pharmacoeconomics of low back pain patients treated with oxycodon/naloxon or other step III opioids*, Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2011, 16 (SUPPL. 1): S10-S19.
81. Schutter U., Grunert S., Meyer C. i in., *Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: A large observational study under conditions of daily practice*, Current Medical Research and Opinion 2010, 26 (6): 1377-1387.
82. Simpson K., Leyendecker P., Hopp M. i in., *Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain*, Current medical research and opinion 2008, 24 (12): 3503-3512.
83. Ueberall M.A., Mueller-Schwefe G.H.H. *Development of opioid-induced constipation: Post hoc analysis of data from a 12-week prospective, open-label, blinded-endpoint streamlined study in low-back pain patients treated with prolonged- release WHO step III opioids*. Journal of Pain Research 2015, 8: 459-475
84. Ueberall M.A., Mueller-Schwefe G.H.H. *Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: Results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with*

prolonged-release preparations. Current Medical Research and Opinion 2015, 31 (7): 1413-1429

85. Ueberall M.A., Eberhardt A., Mueller-Schwefe G.H.H., *Quality of life under oxycodone/naloxone, oxycodone, or morphine treatment for chronic low back pain in routine clinical practice*, International Journal of General Medicine 2016;9 39–51
86. Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W. i in., *Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain*, Journal of Pain 2008, 9 (12): 1144-1154.

Badania wykluczone w I etapie przeglądu:

87. Candy B., Jones L., Goodman M.L. i in., *Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, 1.
88. Chaparro L. E., Furlan A. D., Deshpande A. i in., *Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain*, The Cochrane Library 2013, Issue 8
89. Koopmans G., Simpson K., De Andres J. i in., *Fixed ratio (2:1) prolonged-release oxycodone/naloxone combination improves bowel function in patients with moderate-to-severe pain and opioid-induced constipation refractory to at least two classes of laxatives*, Current Medical Research and Opinion 2014; 30 (11) (pp 2389-2396)
90. Löwenstein O., Leyendecker P., Lux E.A. i in., *Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials*, BMC clinical pharmacology 2010, 10: 12.
91. McNicol E.D., Boyce D., Schumann R. i in., *Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, 2.
92. Mkontwana N., Novikova N., *Oral analgesia for relieving post-caesarean pain*, The Cochrane Library 2015, Issue 3
93. Morlion B., Clemens K. E., Dunlop W., *Quality of life and healthcare resource in patients receiving opioids for chronic pain: a review of the place of oxycodone/naloxone*, Clin Drug Investig 2015 Jan; 35 (1): 1-11
94. Rentz A.M., Yu R., Muller-Lissner S. i in., *Validation of the Bowel Function index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation*, Journal of Medical Economics 2009, 12 (4): 371-383.
95. Szigethy E., Schwartz M., Drossman D., *Narcotic Bowel Syndrome and Opioid-Induced Constipation*, Current Gastroenterology Reports 2014; 16 (10) (pp 1-11)

Badania wykluczone w II etapie przeglądu:

96. Baron R., Jansen J. P., Binder A. i in., *Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial*, Pain Pract 2015; Nov 11
97. Baron R., Likar R., Martin-Mola E. i in., *Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study*, Pain Pract 2015; Jun 12
98. Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W. i in., *Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: A placebo-controlled, randomized study*, Pain Research and Management. 18 (2) (pp 75-82), 2013.
99. Comelon M., Wisloeff-Aase K., Raeder J. i in., *A comparison of oxycodone prolonged-release vs. oxycodone + naloxone prolonged-release after laparoscopic hysterectomy*, Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2013; 57 (4) (pp 509-517)
100. Eliot L., Geiser R., Loewen G., *Steady-state pharmacokinetic comparison of a new, once-daily, extended-release morphine formulation (Morphelan) and OxyContin twice daily*, Journal of Oncology Pharmacy Practice 2001, 7 (1): 1-8.
101. Hermanns K., Junker U., Nolte T., *Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain results from a large observational study*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2012, 13 (3): 299-311.
102. Hesselbarth S., Hermanns K., Oepen P., *Prolonged-release oxycodone/naloxone in opioid-naive patients-subgroup analysis of a prospective observational study*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2015; 16 (4) (pp 457-464)
103. Kampe S., Weinreich G., Darr C. i in., *Controlled-Release Oxycodone as Gold Standard for Postoperative Pain Therapy in Patients Undergoing Video-Assisted Thoracic Surgery or Thoracoscopy: A Retrospective Evaluation of 788 Cases*, Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2015; 63 (6) (pp 510-513)
104. Kiencke P., Viehmann K., Kresimon J. i in., *Quality of life in chronic low back pain patients treated with opioids*, Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy 2013; 27 (1) (pp 77-79)
105. Lazzari M., Sabato A. F., Caldarulo C. i in., *Effectiveness and tolerability of low-dose oral oxycodone/naloxone added to anticonvulsant therapy for noncancer*

-
- neuropathic pain: An observational analysis*, Current Medical Research and Opinion 2014; 30 (4) (pp 555-564)
106. Mehta V., Alaward S., Kuravinakop S., Nikolic S., *Effect of a fixed-dose opioid agonist/antagonist on constipation in patients on long-term opioids for non-malignant pain unable to tolerate laxatives*, Pain Physician 2014; 17 (5) (pp 415-424)
107. Rosa P., Federica M., Annamaria V., i in., *Combined administration of oxycodone/naloxone in chronic osteo-articular diseases pain therapy*, Transl Med UniSa 2014; Apr 24; 9: 38-42
108. Scardino M., Grappiolo G., Gurgone A. i in., *Single-shot epidural-spinal anesthesia followed by oral oxycodone/naloxone and ketoprofen combination in patients undergoing total hip replacement: Analgesic efficacy and tolerability*, Minerva Anestesiologica 2015; 81 (1) (pp 19-27)
109. Trenkwalder C., Chaudhuri K. R., Martinez-Martin P. i in., *Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial*, The Lancet Neurology 2015; 14 (12) (pp 1161-1170)
110. Van Dongen V. C. P. C., Vaneldereren P. J. L., Koopmans-Klein G. i in., *Patient preference with respect to QoL and reduction in opioid-induced constipation (OIC) after treatment with prolonged-release (PR) oxycodone/naloxone compared with previous analgesic therapy [PREFER study]*, International Journal of Clinical Practice 2014; 68 (11) (pp 1364-1375)
111. Wong A., MacLeod D., Robinson J. i in., *Oxycodone/naloxone preparation can cause acute withdrawal symptoms when misused parenterally or taken orally*, Clinical Toxicology 2015; 53 (8) (pp 815-818)
-