



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Targin (oksykodon + nalokson)
we wskazaniu
silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może
być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu
opiodowych leków przeciwbólowych
Analiza weryfikacyjna**

nr OT.4350.8.2016

Data ukończenia: 1.07.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Norpharma a/s).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Norpharma a/s o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Norpharma a/s

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AMDG	ang. Agency Medical Director's Group
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BFI	ang. Bowel Function Index – indeks czynności jelit
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSBMs	ang. Complete Spontaneous Bowel Movements – spontaniczne pełne ruchy jelita
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EQ5D	ang. EuroQol 5 Dimensions – 5 wymiarowy kwestionariusz służący do oceny jakości życia Grupy EuroQol
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. Haute Autorité de Santé
HCP	ang. <i>Healthcare Professionals</i> – wyszkolony personel medyczny
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQWiG	niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LBPIX	ang. <i>Low Back Pain Intensity Index</i> – skala do oceny nasilenia bólu
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MMRM	ang. mixed model repeated measures – analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym dla zmiennych zależnych, efektów stałych oraz efektów losowych
MOR	morfina
mPDI	ang. modified pain disability index – stopień niepełnosprawności związanej z bólem
MPSS	ang. Mainz Pain Staging System – moguncki system klasyfikacji bólu
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCPE	ang. National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OKS	oksykodon
OKS+NAL	oksykodon + nalokson
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PACOI	ang. Patients Assessment of Opioid-Induced Constipation – zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego
PAC-SYM	ang. The Patient Assessment of Constipation Symptoms – kwestionariusz oceny objawów zaparcí przez chorego
PGIC	ang. Patients' Global Impression of Change - postrzeganie skuteczności terapii, ocena w Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPZ	postępowanie przeciwaparciowe
PROBE	ang. <i>prospective, randomized, open-label, blinded endpoint</i> – badanie prospektywne, z randomizacją, otwarte, z zaślepieniem oceny punktów końcowych
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTBB-PTN-PTMR	Polskie Towarzystwo Badania Bólu – Polskie Towarzystwo Neurologiczne – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTMP	Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QLIP	ang. quality-of-life impairment by pain – jakość życia związana z bólem
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.4. Refundowane technologie medyczne	24
3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	36
4.2.1.2. Ocena skuteczności na podstawie badania typu PROBE	43
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności praktycznej	52
4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	61
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	81
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	81

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	81
4.3.	Komentarz Agencji	82
4.	Ocena analizy ekonomicznej.....	83
4.2.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	83
4.2.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	83
4.2.2.	Dane wejściowe do modelu	84
4.3.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	84
4.3.1.	Wyniki analizy podstawowej	84
4.3.2.	Wyniki analizy progowej	85
4.3.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	85
4.4.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	86
4.4.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	86
4.4.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	86
4.4.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	86
4.4.4.	Obliczenia własne Agencji	87
4.5.	Komentarz Agencji	87
5.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	88
5.2.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
5.2.1.	Opis modelu wnioskodawcy	88
5.2.2.	Dane wejściowe do modelu	89
5.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	89
5.4.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
5.4.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	90
5.4.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	91
5.4.3.	Obliczenia własne Agencji	92
5.5.	Komentarz Agencji	93
6.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	94
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	95
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	96
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	98
5.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	99
5.1.	Opinie ekspertów klinicznych	99
5.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	102
10.	Kluczowe informacje i wnioski	105
11.	Źródła.....	108
12.	Załączniki.....	110

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.04.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.779.2016.BR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg + 2,5 mg, EAN 5909990741878
 - Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg + 5 mg, EAN 5909990741366
 - Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg + 10 mg, EAN 5909990741472
 - Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg + 20 mg, EAN 5909990741595
- Wnioskowane wskazanie:
Silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- Targin, 5 mg + 2,5 mg - [redacted]
- Targin, 10 mg + 5 mg - [redacted]
- Targin, 20 mg + 10 mg - [redacted]
- Targin, 40 mg + 20 mg - [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Norpharma a/s, Frydenlundsvej 30, 2950 Vedbæk, Dania

Wnioskodawca

Norpharma a/s, Frydenlundsvej 30, 2950 Vedbæk, Dania

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg + 2,5 mg, EAN 5909990741878 Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg + 5 mg, EAN 5909990741366 Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg + 10 mg, EAN 5909990741472 Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg + 20 mg, EAN 5909990741595
Kod ATC	N02AA04
Substancja czynna	oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum (oksykodonu chlorowodoru + naloksonu chlorowodoru)
Wnioskowane wskazanie	Silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych
Dawkowanie	Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa 10 mg + 5 mg co 12 godzin. Dawka maksymalna 160 mg + 80 mg. DDD za WHO 75 mg oksykodonu (w skojarzeniu z naloksonem).
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Oksykodon i nalokson wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mu i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych w tych receptorach i wywiera wpływ na łagodzenie bólu, wiążąc się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziaływującym 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.

Źródło: ChPL Targin, WHO DDD/ATC Index

Tabela 2. Opakowania leku Targin dopuszczone do obrotu w Polsce

Dawka (oksykodon + nalokson)	EAN	L. tabl. w op.
10 mg + 5 mg	5909990741359*	30
	5909990741366**	60
	5909991085964	100
20 mg + 10 mg	5909990741465*	30
	5909990741472**	60
	5909991085971	100
40 mg + 20 mg	5909990741588	30
	5909990741595**	60
	5909991085988	100
5 mg + 2,5 mg	5909990741861*	30
	5909990741878**	60
	5909991085957	100

Dawka (oksykodon + nalokson)	EAN	L. tabl. w op.
2,5 mg + 1,25 mg	5909991100742	10
	5909991100759	14
	5909991100766	20
	5909991100773	28
	5909991100780	30
	5909991100797	50
	5909991100803	56
	5909991100834	60
	5909991100841	98
	5909991100858	100
15 mg + 7,5 mg	5909991100865	10
	5909991100872	14
	5909991100889	20
	5909991100896	28
	5909991100902	30
	5909991100933	50
	5909991100940	56
	5909991100957	60
	5909991100964	98
	5909991100971	100
30 mg + 15 mg	5909991100988	10
	5909991100995	14
	5909991101008	20
	5909991101046	28
	5909991101053	30
	5909991101060	50
	5909991101077	56
	5909991101084	60
	5909991101091	98
	5909991101107	100

* Op. aktualnie refundowane we wskazaniu „Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe”.

** Op. objęte niniejszym wnioskiem.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	29 października 2009 r., 6 lutego 2014 r., procedura DCP
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Obecność antagonisty receptora opioidowego - naloksonu - przeciwdziała występowaniu zaparcí wywołanych przez opioidy, hamując oddziaływanie oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita. Targin jest wskazany do stosowania u dorosłych.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak warunkowego dopuszczenia do obrotu.

Źródło: ChPL Targin

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii****Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 5/2014 z dnia 13.01.2014 r. (AOTM 2014a)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 20+10mg, 30tabl.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741861; Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., kod EAN 5909990741359; Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 20+10mg, 30tabl., kod EAN 5909990741465 we wskazaniu: <u>nowotwory złośliwe</u>.</p> <p>Prezes Agencji ma na uwadze potrzeby pacjentów w zakresie dostępności silnie działającego opioidu o niższym ryzyku wywołania zapać.</p> <p>Lek powinien być stosowany u pacjentów z chorobą nowotworową odczuwających nasilone bóle i wymagających silnych środków przeciwbólowych, u których ze względu na stwierdzone uporczywe i nie poddające się profilaktyce zaparca, nie można stosować powszechnie stosowanych opioidów w dużych dawkach.</p> <p>Występowanie zapać u chorych leczonych silnymi opioidami stanowi poważny problem kliniczny.</p> <p>Należy wziąć pod uwagę, że dostępne dane kliniczne nie porównują produktu do standardowej terapii tzn. morfiny w połączeniu z typowymi lekami przeciwszczepającymi, a efektywność leczenia była oceniana przez dosyć krótki czas (4 tygodnie).</p> <p>Wnioskowany lek dwuskładnikowy stanowi alternatywę dla dotychczasowych terapii, nie przedstawia jednak dostatecznie dużej przewagi klinicznej uzasadniającej wysokie koszty tego leczenia.</p> <p>Ze względu na wysoką cenę leku w porównaniu do innych środków przeciwbólowych i dość dużą grupę pacjentów, która może być jego beneficjentem, zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.</p> <p>Sugerowany poziom odpłatności: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 6, 7, 8/2014 z dnia 13.01.2014 r. (AOTM 2014b/c/d)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741861, EAN 5909990741465, EAN 5909990741359 we wskazaniu: <u>nowotwory złośliwe</u>. Lek powinien być stosowany u pacjentów z chorobą nowotworową odczuwających nasilone bóle i wymagających silnych środków przeciwbólowych, u których ze względu na stwierdzone uporczywe i nie poddające się profilaktyce zaparca, nie można stosować powszechnie stosowanych opioidów w dużych dawkach.</p> <p>Ze względu na wysoką cenę leku w porównaniu do innych środków przeciwbólowych i dość dużą grupę pacjentów, która może być jego beneficjentem,</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 74/2011 z dnia 22.08.2011 r. (AOTM 2011)</p>	<p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Targin jako świadczenia gwarantowanego wraz z umieszczeniem go:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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; w „Wykazie leków podstawowych i uzupełniających” – jako leku uzupełniającego z 50% odpłatnością. Warunkiem finansowania jest obniżenie ceny leku o ok. 30%. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>RK zauważa, że występowanie zaparć u chorych leczonych opioidami stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Jednocześnie jednak Rada zwróciła uwagę, że analizy przedstawione przez podmiot odpowiedzialny nie w pełni odpowiadają rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu. Przedstawione materiały są wystarczające do stwierdzenia porównywalnej skuteczności przeciwbólowej oksykodonu skojarzonego z naloksonem do oksykodonu w monoterapii i niektórych innych opioidów, jak również wskazują na korzystny wpływ antagonistycznego komponentu leku (naloksonu) na łagodzenie zaparć wywołanych podawaniem oksykodonu oraz na opłacalność finansowania leku Targin w porównaniu do oksykodonu w monoterapii. Jednocześnie analizy nie pozwalają ocenić stosunku korzyści zdrowotnych i kosztów stosowania ocenianego leku w porównaniu do leczenia opioidami z jednoczesnym zastosowaniem dostępnego postępowania przeciwwzparciowego, w tym leków przeczyszczających i (lub) podawania bromku metylnaltreksonu (pozytywnie zaopiniowanego przez RK w stanowisku z dnia 25 maja 2009 r.). RK pozytywnie opiniuje wniosek o umieszczenie produktu Targin w wykazach leków refundowanych ze względu na potwierdzoną skuteczność w leczeniu bólu nienowotworowego oraz nowotworowego (Rada miała na uwadze również dowody potwierdzające skuteczność oksykodonu w monoterapii w populacji pacjentów z bólami nowotworowymi) oraz wykazane działanie przeciwwzparciowe, natomiast ze względu na niewystarczające udokumentowanie opłacalności finansowania tego leku w zapobieganiu zaparciom (niewłaściwe komparatory) Rada uważa za właściwe znaczne obniżenie jego ceny.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Targin, 5 mg + 2,5 mg - [redacted] Targin, 10 mg + 5 mg - [redacted] Targin, 20 mg + 10 mg - [redacted] Targin, 40 mg + 20 mg - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	Istniejąca - 150.4. Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych*
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

* zaktualizowane wskazanie (szczegóły w podrozdziale 2.2.)

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz kwalifikacja do grupy limitowej nie budzą zastrzeżeń. Brak uwag co do instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Ból przewlekły

O bólu przewlekłym mówi się wtedy, gdy chory odczuwa dolegliwości bólowe dłużej niż 3 miesiące lub gdy utrzymują się one mimo wygojenia uszkodzonych tkanek. Wielu badaczy określa ból przewlekły jako chorobę samą w sobie, wymagającą wielokierunkowego postępowania terapeutycznego. U pacjentów cierpiących z powodu bólu przewlekłego występują podobne mechanizmy powodujące obniżenie jakości życia, obejmujące zaburzenia fizjologiczne, psychologiczne i społeczne. Ich nasilenie zależy od czasu trwania bólu i stopnia jego natężenia, a nie od przyczyny powstania bólu. Nowoczesne techniki obrazowania, takie jak pozytronowa lub fotonowa tomografia komputerowa, wskazują na neurofizjologiczne przyczyny różnic między bólem ostrym i przewlekłym. Jedną z nich jest zmniejszony przepływ krwi przez znaczne obszary wzgórza u chorych z bólem przewlekłym, natomiast u pacjentów cierpiących z powodu bólu ostrego przepływ krwi w tych rejonach mózgowia jest zwiększony. Zmniejszenie przepływu krwi, szczególnie w rejonie jądra ogoniastego wzgórza wykazano zarówno u chorych z fibromialgią, jak i z bólem neuropatycznym.

Przewlekły ból receptorowy

Przewlekły ból receptorowy występuje najczęściej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, zespołów bólowych kręgosłupa, osteoporozy czy fibromialgii. Obserwuje się go również u większości osób z bólami głowy, chorobą nowotworową oraz schorzeniami naczyń obwodowych. Choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoartroza [OA, osteoarthritis]) jest najczęstszą przyczyną bólu przewlekłego, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Występuje u około 60% mężczyzn i 70% kobiet w wieku 65 lat, a w związku ze wydłużaniem się średniej długości życia przewiduje się, że grupa ta będzie coraz liczniejsza.

U podstaw OA, według definicji American College of Rheumatology, leżą procesy patologiczne powodujące zaburzenia integralności chrząstki stawowej oraz zmiany w podchrzęstnych obszarach kości, co prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych ze strony zmienionego stawu. Choroba jest wywołana wieloma czynnikami, wśród których najistotniejsze są zmiany zapalne, metaboliczne i mechaniczne. Proces chorobowy polega na stopniowej degradacji i niszczeniu chrząstki stawowej oraz okołostawowych obszarów kości z towarzyszącym odczynem zapalnym w obrębie stawu.

Choroba zwyrodnieniowa stawów charakteryzuje się bólem, sztywnością i ograniczeniem ruchów stawów i może dotyczyć jednego lub wielu stawów. W chrząstce stawowej nie ma zakończeń nerwowych; dolegliwości bólowe powstają w wyniku podrażnienia receptorów bólowych w otaczających tkankach. W przebiegu OA ból powstaje z kilku przyczyn: niestabilności stawu, wzrostu ciśnienia śródkostnego, zmian zapalnych w błonie maziówkowej, tworzenia drażniących tkanki osteofitów i patologicznych zmian w mięśniach. Przyczyny powstawania OA nie są dokładnie poznane.

Prawdopodobnie czynnikiem wyzwalającym ją jest przeciążenie stawu, powodujące zaburzenie równowagi między produkcją i rozpadem zewnątrzkomórkowej macierzy chrząstki stawowej, ale podstawowym czynnikiem mogą być genetycznie uwarunkowane zmiany w budowie włókien kolagenowych. W pierwszym okresie choroby procesy rozpadu chrząstki stawowej zaczynają przeważać nad procesami odbudowy, co doprowadza do

ogniskowego zaniku powierzchniowej warstwy chrząstki. Obserwuje się w tym czasie również procesy naprawcze objawiające się pobudzeniem, a następnie proliferacją komórek tworzących chrząstkę – chondrocytów. Proliferacja chondrocytów jest wywołana przez ekspresję enzymów metaloproteaz, takich jak: kolagenaza, strimolizyna i gelatinaza, które są odpowiedzialne za degradację kolagenu, a uwalniane w nadmiarze — za następową martwicę chondrocytów. Procesy degradacji chrząstki stawowej są przyspieszane przez mediatory stanu zapalnego, wśród których ważną rolę odgrywają: prostanoidy, cytokiny, bradykinina, histamina, czynniki wzrostu oraz neuropeptydy. Przyczyną bólu jest stałe drażnienie i obniżenie progu pobudliwości nocyceptorów przez mediatory stanu zapalnego. Dochodzi również do powstania nadpobudliwości i zmian przewodzenia w neuronach rdzenia kręgowego i wyższych pięter OUN, czyli sensytyzacji ośrodkowej. Wyrazem nadpobudliwości ośrodkowej jest między innymi zwiększona immunoreaktywność substancji P w płynie mózgowo-rdzeniowym, obserwowana u pacjentów z OA. W chorobie tej, jak również w innych postaciach przewlekłego bólu receptorowego, brak drażnienia zakończeń nerwowych powoduje zaniknięcie procesów sensytyzacji ośrodkowej. Usunięcie przyczyny drażnienia obwodowego poprzez wykonanie skutecznego zabiegu operacyjnego powoduje ograniczenie, a następnie całkowite ustąpienie doznań bólowych. Obserwuje się w tym czasie znamienne zmniejszanie się immunoreaktywności substancji P w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Przewlekły ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny jest rodzajem przewlekłego bólu patologicznego. To ból zainicjowany lub spowodowany pierwotnym uszkodzeniem lub dysfunkcją układu nerwowego – mózgu, rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych. Najczęstszymi przyczynami powstawania bólu neuropatycznego są: uraz, infekcja, niedokrwienie, zaburzenia metaboliczne, uszkodzenie struktur nerwowych przez ucisk, czynniki chemiczne czy promieniowanie. Najczęściej występujące zespoły bólu neuropatycznego u człowieka są spowodowane półpaścem i cukrzycą. Rzadziej zespoły tego bólu obserwuje się w przebiegu neuropatii obwodowych, wielobjawowych miejscowych zespołów bólowych, fibromialgii, bólu fantomowego oraz bólu ośrodkowego.

Częstość występowania bólu neuropatycznego jest oceniana na 0,5-0,8% populacji, jednakże nie ma wielu badań w tym zakresie, a przedstawiane dane różnią się między sobą. W badaniu przeprowadzonym kilka lat temu w Wielkiej Brytanii wykazano, że około 8,2% ankietowanej populacji cierpi z powodu bólu neuropatycznego, co stanowi 17% pacjentów z bólem przewlekłym. U chorych na cukrzycę do powstania bolesnej neuropatii dochodzi w 8-26% przypadków, po półpaścu prawdopodobieństwo powstania przewlekłej neuralgii wynosi 9–14%, a wyniki ostatnich badań wskazują, że po amputacji kończyny bólu fantomowego doświadcza aż 60–80% chorych. Ból neuropatyczny nie jest nieodłączną konsekwencją uszkodzenia nerwu. Obserwuje się dużą różnorodność zależną od: czasu powstawania, miejsca uszkodzenia, przyczyny wywołującej, współistnienia innych procesów patologicznych i czynników psychicznych, wieku oraz skłonności osobniczej. Bardzo podobne uszkodzenie u niektórych osób prowadzi do powstania bólu neuropatycznego, a u innych nie. Powstanie bólu zależy od upośledzenia lub wyczerpania adaptacyjnych procesów plastyczności neuronalnej, czyli zespołu czynników neurofizjologicznych i neurochemicznych, które w większości przypadków są w stanie zapobiec powstawaniu przewlekłego bólu neuropatycznego. W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w poznaniu mechanizmów powstawania bólu neuropatycznego. Wyniki badań doświadczalnych wskazują na prawdopodobnie łączne działanie co najmniej trzech komponent w patogenezie bólu neuropatycznego. Pierwsza dotyczy zmian pobudliwości elektrycznej błon komórkowych uszkodzonego aksonu oraz zwoju rdzeniowego pierwszego neuronu aferentnego. Druga odnosi się do zmian przetwarzania otrzymanych sygnałów w rogu tylnym rdzenia kręgowego, natomiast trzecia ma miejsce na wyższych piętrach OUN, gdzie dochodzi do dezintegracji zaprogramowanych i skoordynowanych odpowiedzi na sytuacje naruszające integralność organizmu. Przewlekły ból neuropatyczny jest zatem produktem końcowym obwodowych, rdzeniowych i ponadrdzeniowych zaburzeń procesu nocycepcji, które często mają trwałe charakter. Badania prowadzone w ostatnich latach pozwoliły ponadto na lepsze poznanie i zrozumienie roli układu immunologicznego i prozapalnych mediatorów, a wśród nich: eikozanoidów, serotoniny, bradykininy, ATP//ADP, neurotrofin, cytokin i chemokin, zarówno w patogenezie obwodowego, jak i ośrodkowego bólu neuropatycznego. Przedmiotem szczególnego zainteresowania badaczy są między innymi prozapalne cytokiny – czynnik martwicy nowotworów α (TNF α , tumor necrosis factor alpha) oraz interleukiny 1 i 6, które w doświadczalnych modelach zwierzęcych odpowiadają za wystąpienie bólu neuropatycznego. Ból można klasyfikować na podstawie etiologii zespołu bólowego lub też charakterystycznych objawów, nadal jednak brakuje konsensusu w tej kwestii. Klasyfikacja na podstawie etiologii ma duże znaczenie, ponieważ zwraca uwagę nie tylko na możliwość przewidywania powstania bólu, ale pozwala także w początkowym okresie rozwoju procesu patologicznego ograniczyć do minimum skutki działania czynnika wywołującego. Mimo różnej etiologii i odmienności uszkodzeń powodujących ból neuropatyczny wiele z tych zespołów bólowych ma wspólne cechy kliniczne, takie jak: brak widocznego uszkodzenia tkanek, paradoksalna kombinacja ubytku

czucia i hiperalgezji w obszarze objętym bólem, występowanie bólu w odpowiedzi na bodźce nienocyceptywne, na przykład dotyk (allodynia), obecność bólu napadowego i stopniowe nasilanie się bólu w odpowiedzi na powtarzającą się stymulację. Ból neuropatyczny może mieć charakter spontaniczny lub mogą go wywołać bodźce mechaniczne, termiczne (ciepło, zimno), chemiczne czy też ruch ciała. Bardzo charakterystyczny jest znaczny stopień natężenia bólu oraz jego jakość; jest opisywany jako palący, piekący, pulsujący, przeszywający, kłujący jak pchnięcie nożem, ściskający czy miazdzący. Ból może być ciągły, ciągły z zaostrzeniami lub przerywany. Może być umiejscowiony w miejscu uszkodzenia lub poza nim. W przeciwieństwie do bólu nocycceptorowego, który ma zazwyczaj charakter ostry, a jego natężenie zmniejsza się w miarę zdrowienia tkanek, ból neuropatyczny ma charakter przewlekły, uporczywy. Często jest oporny na farmakoterapię i znacząco obniża jakość życia doświadczających go pacjentów. Mimo niewątpliwego postępu w poznawaniu mechanizmów odpowiedzialnych za wystąpienie bólu neuropatycznego oraz stałego wprowadzania do terapii nowych leków, skuteczność leczenia bólu neuropatycznego jest ciągle niewystarczająca. Szacuje się, że tylko u 50% pacjentów udaje się uzyskać zmniejszenie bólu o 30-50%.

Najczęściej występujące zespoły bólu neuropatycznego: neuralgia popółpaścowa, neuropatia cukrzycowa, neuropatia obwodowa, ból fantomowy, złożone wielobjawowe miejscowe zespoły bólowe, ból ośrodkowy, ból rdzeniowy.

Źródło: Dobrogowski 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według opinii ekspertów populacja chorych kwalifikujących się do leczenia silnymi opioidami w bólu nienowotworowym jest w Polsce znacznie większa niż populacja, w której stosuje się takie leczenie obecnie¹. Celem jest zwiększenie użycia silnych leków opioidowych w terapii bólu. Oszacowania dotyczące liczby osób kwalifikujących się do leczenia słabymi lub silnymi opioidami w przebiegu neuralgii półpaścowej wynoszą 5-10 tys. osób, a w przebiegu polineuropatii cukrzycowej 10-20 tys. osób. Eksperti wskazywali na trudności w oszacowaniu liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia silnymi opioidami w przebiegu choroby zwyrodnieniowe stawów i bólów krzyża. Jeden z ekspertów przytoczył dane epidemiologiczne z oszacowaniem populacji na podstawie publikacji Breivik 2006, według tych oszacowań liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia wynosi 90 122. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że do obliczeń eksperta została włączona cała populacja Polski i wszyscy pacjenci odczuwający ból, bez względu na jego przyczynę, tymczasem lek miałby być refundowany tylko u osób dorosłych.

3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.nice.org.uk
- www.sign.ac.uk
- www.ptbb.pl
- www.guideline.gov

Wykorzystano również przegląd wytycznych zamieszczony w analizach wnioskodawcy.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 23-25.05.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

¹ Tylko jeden ekspert wydał opinię dotyczącą poprawionego wskazania

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AMDG 2015 (USA)</p>	<p>Populacja: Dorośli chorzy z przewlekłym bólem nienowotworowym</p> <p>Zalecenia: 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>Należy rozpocząć terapię przeciwzaparciową w celu uniknięcia zaparcí wywołanych opioidami, szczególnie u osób starszych. Terapia przeciwzaparciowa 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 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>

PTBB-PTN-PTMR 2015 (Polska)	<p>Populacja: Chorzy z przewlekłym bólem nienowotworowym</p> <p>Zalecenia:</p> <p>Analghezja: 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, a 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>Wybór analgetyku opioidowego (poniżej podano przykłady):</p> <p>Morfina – agonista receptorów opioidowych MOR, z uwagi na farmakokinetykę leku nie jest zalecana u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek.</p> <p>Oksykodon – 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> <p>Fentanyl – 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>Buprenorfina – 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>Metadon – 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: schorzenia podstawowego i schorzeń współistniejących (przeciwwskazania, możliwe interakcje); drogi podania; preferencji chorego; ceny leku.</p> <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 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 rozważać 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 PRZECIWDZIAŁACZOWE i Taryfikacji</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 przeciwciepnych w praktyce zaliczane są:</p>

<p>ICSI 2013 (USA)</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z bólem przewlekłym</p> <p><u>Zalecenia:</u> 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; • terapia opioidem jest traktowana jako część ogólnego postępowania w zespole bólowym. <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 przeciwwzaparciową, w której skład mogą wchodzić stymulujące leki przeczyszczające lub zmiękczające stolec takie jak <i>Senna Sp.</i> i dokuzynian sodu.</p>
<p>NTA-NHS 2013 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Populacja:</u> Chorzy z bólem przewlekłym</p> <p><u>Zalecenia:</u> 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>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> <p>Morfina o przedłużonym uwalnianiu stosowana doustnie jest właściwym pierwszym wyborem spośród opioidów III stopnia drabiny analgetycznej (w przypadku nieskuteczności kodeiny i dihydrokodeiny).</p>

<p>SIGN 2013 (Szkocja)</p>	<p>Populacja: Chorzy z bólem przewlekłym</p> <p>Zalecenia: 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 (uśmierzenia 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 opiodu 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>Opioidy o krótkim działaniu mogą być przydatne podczas zmiany opiodu (minimalizacja objawów odstawienia) oraz w czasie gdy dawka opiodu długodziałającego jest ustalana. Jeśli chory stosuje wysokie dawki opiodu, należy rozważyć stopniową zmianę leku (np. przez zmniejszenie dawki opiodu o 50% i wprowadzenie nowego opiodu w dawce mniejszej niż ekwiwalent morfiny, następnie stopniowe zwiększanie dawki nowego opiodu i jednoczesne zmniejszanie poprzedniego).</p> <p>Nie istnieją jasne dowody na przewagę określonego opiodu, w tym morfiny, względem innych w odniesieniu do skuteczności uśmierzenia bólu [1++]. Istnieją ograniczone dowody na skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu [1+].</p> <p>Wybór właściwego opiodu (poniżej wskazano przykłady):</p> <p><u>Morfina doustna</u> – najczęściej stosowany opiod, bardzo zmienna biodostępność (15-65%), brak dowodów, by morfina miała większą skuteczność niż inne opiody, 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 opiodu.</p> <p><u>Buprenorfina przezskórna</u> – przydatny w przypadku problemów z podaniem doustnego opiodu, 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>
<p>PTMP 2009 (Polska)</p>	<p>Populacja: Chorzy z zaparciem stolca</p> <p>Zalecenia: 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 opiodu oraz antagonisty receptorów opiodowych.</p> <p>Leczenie przyczyn odwracalnych: U chorych leczonych opioidami, gdy leczenie doustnymi lekami przeczyszczającymi nie przynosi efektu, należy rozważyć podanie bromku metylnaltreksonu.</p> <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 opiodowych mu (bromek metylnaltreksonu) jeśli zaparcie utrzymuje się lub narasta. <p>Procedury III stopnia (inwazyjne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wlewy doodbytnicze; • ręczne wydobicie 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 sploty nerwowe śluzówki jelita grubego (antranoidy lub polifenole), co stanowi pierwszy stopień terapii.</p>

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. W związku ze zmianą wnioskowanego wskazania ekspertów poproszono o potwierdzenia swojego stanowiska. Do dnia 1 lipca 2016 r. potwierdzenie przekazał jedynie [REDAKTOWANE].

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert Technologia medyczna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Stosowana obecnie	Oksykodon i buprenorfina.	<p>Na przestrzeni ostatnich 30 lat w większości krajów rozwiniętych znacząco poprawiła się jakość leczenia bólu. Pośrednim tego dowodem może być obserwowany wzrost zużycia opioidów. Dane DNCB (The International Narcotics Control Board and Policy Studies Group University of Wisconsin), że w Polsce w okresie od 1980 roku do 2010 roku zużycie opioidów w przeliczeniu na ekwiwalent morfiny w miligramach na osobę wzrosło 15-krotnie. Pomimo tego zużycie opioidów jest w Polsce, co najmniej 4-krotnie niższe niż w innych krajach Europy i ponad 11-krotnie niższe niż w Niemczech [Krajn k et al., 2013]. Skala niedoleczenia bólu jest w Polsce duża. Szczególnie dotyczy to chorych z bólem nienowotworowym. Obecnie w bólu nienowotworowym pacjenci w Polsce są albo nieleczeni w ogóle, lub stosują i przedawkują NLPZ, lub ostatecznie otrzymują słabe opioidy.</p> <p>Lekarze dysponują do leczenia bólu nienowotworowego umiarkowanego - tramadolem, bólu silnego - doustnym oksykodonom, przezskórną buprenorfina oraz technikami interwencyjnymi.</p>	<p>W Polsce jest duże niedoleczenie bólu. Obecnie w tym wskazaniu pacjenci są albo nieleczeni w ogóle, lub stosuje i przedawkują NLPZ (terapia przewlekła nie jest wskazana!) lub ostatecznie otrzymują tramadol.</p> <p>W Polsce dostępne są leki opioidowe - tramadol, w bólu o umiarkowanym nasileniu oraz buprenorfina, oksykodon i przezskórny fentanyl. Morfina często powoduje zaparcia. Stosowane są również techniki interwencyjne.</p>
Która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona	Oksykodon i w mniejszym stopniu buprenorfina.	<p>Zgodnie z wytycznymi wybór silnego analgetyku opioidowego do długoterminowego stosowania dokonywany jest indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od rodzaju schorzenia, chorób współistniejących, przeciwwskazań, drogi podania, oczekiwań pacjenta, wcześniejszych doświadczeń z silnymi opioidami. Obecnie w Polsce jest to wybór między doustnym oksykodonom i przezskórną buprenorfina. Z punktu widzenia wytycznych światowych nie preferowano konkretnego analgetyku opioidowego, ale zalecane są w pierwszej kolejności preparaty podawane drogą doustną. W tym świetle będzie to doustny oksykodon połączony z naloksonem o refundacji „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”. Buprenorfina stosowana jest raczej wtedy, gdy wystąpią zaparcia poopioidowe skłaniające lekarza do dokonania zmiany drogi podania analgetyku opioidowego.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi wybór silnego analgetyku opioidowego do długoterminowego stosowania dokonywany jest indywidualnie w zależności od rodzaju schorzenia, chorób współistniejących, przeciwwskazań, drogi podania, oczekiwań pacjenta, wcześniejszych doświadczeń z silnymi opioidami. Obecnie w Polsce jest to wybór pomiędzy doustnym oksykodonom, przezskórnym fentanylem, doustną buprenorfina i morfina, która często powoduje zaparcia, przy czym z punktu widzenia światowych wytycznych nie preferowano konkretnego analgetyku opioidowego, ale zaleca się preparaty doustne. W tym świetle będzie to doustny oksykodon o refundacji „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”. Buprenorfina raczej wtedy, gdy wystąpią zaparcia poopioidowe skłaniające lekarza do dokonania zmiany analgetyku opioidowego.</p>

Ekspert Technologia medyczna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Najtańsza	Oksykodon i w mniejszym stopniu buprenorfina.	W Polsce nie ma obecnie technologii, którą można byłoby porównać wprost z preparatem Targin. Targin to pierwsza kombinacja agonisty z antagonistą - leku porównywalnego nie ma. Istnieją tylko mono-opioidy.	W Polsce nie ma obecnie technologii, którą można byłoby porównać wprost z lekiem Targin. Targin to pierwsza kombinacja agonisty z antagonistą. Leku porównywalnego nie ma. Istnieją tylko mono-opioidy.
Najskuteczniejsza	Morfina, oksykodon, oksykodon + nalokson, fentanyl i buprenorfina.	W Polsce nie ma obecnie technologii, którą można bezpośrednio porównać z lekiem Targin pod względem skuteczności z uwagi na brak innych połączeń agonisty z antagonistą.	W Polsce nie ma obecnie technologii, którą można bezpośrednio porównać z lekiem Targin pod względem skuteczności z uwagi na brak innych połączeń agonisty z antagonistą.
Rekomendowana	Morfina, oksykodon, oksykodon + nalokson, fentanyl i buprenorfina.	Zgodnie z wytycznymi wybór silnego analgetyku opioidowego do długoterminowego stosowania dokonywany jest indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od rodzaju schorzenia, chorób współistniejących, przeciwwskazań, drogi podania, oczekiwań pacjenta, wcześniejszych doświadczeń z silnymi opioidami. Obecnie w Polsce jest to wybór między doustnym oksykodonom i przezskórną buprenorfiną , przy czym z punktu widzenia wytycznych światowych nie preferowano konkretnego analgetyku opioidowego, ale zalecane są preparaty doustne. W tym świetle będzie to doustny oksykodon połączony z naloksonem o refundacji „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”.	W Polsce nie ma obecnie technologii, którą można byłoby porównać wprost z lekiem Targin. Targin to pierwsza kombinacja agonisty z antagonistą. Leku porównywalnego nie ma. Istnieją tylko mono-opioidy.

3.4. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48), obecnie, we wskazaniu obejmującym ból nienowotworowy, są finansowane ze środków publicznych w Polsce następujące opioidy:

- buprenorphinum,
- dihydrocodeinum,
- fentanylum,
- morphinum,
- oxycodonum,
- tramadolium,
- tramadolium + paracetamolium.

Z uwagi na znaczną liczbę prezentacji objętych refundacją, szczegółowe dane, łącznie z wielkościami refundacji wg komunikatu DGL, znajdują się w załączonym pliku refundowane_opioidy.xls.

3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
oksykodon stosowany wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym (PPZ)	<ul style="list-style-type: none"> • dostępność i finansowanie ze środków publicznych w Polsce • postać doustna oksykodonu • zbieżne wskazanie do stosowania • częstość stosowania taka sama jak dla leku Targin 	<p>Wybór właściwy, poprawne uzasadnienie.</p> <p>Komparator częściowo refundowany, tzn. refundowany jest oksykodon, natomiast PPZ dostępne dla pacjentów odpłatnie.</p> <p>Wybrany komparator odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną.</p> <p>Wnioskodawca odstąpił od uwzględnienia morfiny jako komparatora z uwagi na niewielki odsetek pacjentów, którzy stosują morfinę w ramach wnioskowanego wskazania.</p> <p>Ponadto zakres wskazań dla morfiny w leczeniu bólu nienowotworowego w bardzo małym stopniu pokrywa się z zakresem wskazań objętych wnioskowanym wskazaniem</p> <p>Również z opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wynika, że to oksykodon będzie lekiem zastępowanym przez lek wnioskowany.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Targin, 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.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z silnym przewlekłym bólem nienowotworowym, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowanej doustnie	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci, ból ostry	Właściwa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	oksykodon w połączeniu z naloksonem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce zgodnej z ChPL leku Targin	inna niż wyżej wymieniona	Właściwa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> 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; 	<ul style="list-style-type: none"> inny niż wyżej wymieniony; nie dotyczy w przypadku badań obserwacyjnych jednoramiennych oraz takich, z których możliwe jest przedstawienie pojedynczego ramienia (dotyczącego opiniowanego leku); 	Właściwy, szczegóły w rozdziale 3.6.
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	nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika, punkty dotyczące badania dawki itp.;	Właściwie dobrane, odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez niej ² (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa opiniowanego leku),	badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków tzw. <i>case-series</i> , badania eksperymentalne jednoramienne (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 jednoramienne), badania obserwacyjne jednoramienne (lub 2- czy wieloramienne, z których możliwe jest przedstawienie danych jedynie dla pojedynczego ramienia) z udziałem ≤ 300 chorych	Poprawnie dobrane, umożliwiające ocenę zarówno skuteczności klinicznej jak i skuteczności praktycznej. Kryteria włączenia nie wykluczały badań o najwyższej jakości.
Inne kryteria	publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT

Kryteria włączenia nie były nadmiernie zawężone albo poszerzone w stosunku do celu przeglądu / przedmiotu wniosku. Zastosowane kryteria pozwalały na jednoznaczną kwalifikację badań, jako spełniających albo niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 21.12.2015 r. Metodyka wyszukiwania była zgodna z wytycznymi HTA AOTMiT. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w całym zakresie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizacyjne w bazach Pubmed, Embase via OvidSP oraz The Cochrane Library obejmującego okres między datą ostatniego wyszukiwania a datą złożenia wniosku refundacyjnego. Strategie wyszukiwania zamieszczono w zał. 1. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.05.2016 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację Ueberall 2016 do badania PROBE. Wnioskodawca uwzględnił to badanie w nadesłanym uzupełnieniu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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.

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*.

W kolejnych tabelach przedstawiono również opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w AKW.

² 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.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PROBE (Ueberall 2016) Źródło finansowania: Mundipharma</p>	<p>Badanie typu PROBE (badanie prospektywne, z randomizacją, otwarte, z zaślepieniem oceny punktów końcowych) Liczba ośrodków: 88 (Niemcy), Liczba ramion: 3 Randomizacja: tak Zaślepienie: pojedyncze - zaślepienie oceny punktów końcowych Typ hipotezy: Non-inferiority/ Superiority Okres obserwacji: 12 tygodni</p> <p>Interwencja 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)) Komparator 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))</p>	<p>Chorzy z umiarkowanym lub silnym bólem lędźwiowego odcinka kręgosłupa, wymagający ciągłego 24-godz. przyjmowania terapii opioidowej</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży oraz niekarmiące piersią; • 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 profilu bezpieczeństwa; • ból wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej wskazanej przez WHO jako III stopień drabiny analgetycznej. <p>RND: Grupa badana: N =144 Grupa kontrolna: N =151 RND+nRND Grupa badana: N =301 Grupa kontrolna: N =300</p>	<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 przeciwwzaparciowa oceniana na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> - indeksu funkcjonowania jelit BFI; - liczby spontanicznych pełnych ruchów jelita CSBMs; - doraźnego postępowania przeciwwzaparciowego; • 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.
<p>Löwenstein 2009 Źródło finansowania: Mundipharma Research</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe Liczba ramion: 2 Randomizacja: tak Zaślepienie: podwójne Typ hipotezy: bd Okres obserwacji: 12 tygodni</p>	<p>Chorzy z umiarkowanym lub silnym bólem nienowotworowym wymagającym nieustannej terapii opioidowej</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • umiarkowany lub silny ból nienowotworowy wymagający nieustannej terapii opioidowej 	<p>Punkty końcowe włączone do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencja: OKS (w dawce średnio 74,4 mg (SD 13,57), maksymalnie 120 mg/dobę) + NAL (2:1) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>Komparator: OKS (w dawce średnio 71,9 mg (SD 14,81), maksymalnie 120 mg) w tabletki o przedłużonym uwalnianiu</p> <p><u>Wszyscy chorzy mogli przyjmować:</u></p> <p>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)</p> <p>Doraźnie postępowanie przeciwzaparciowe: bisakodyl p.o.³, 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</p>	<p>(ekwiwalentu dziennej dawki 60-80 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu);</p> <ul style="list-style-type: none"> 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>Grupa badana: N = 130 Grupa kontrolna: N = 135</p>	<p>przeciwzaparciowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. <p>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.</p>
<p>Meissner 2009 (Nadstawek 2008) Źródło finansowania: Mundipharma GmbH</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene, maskowane, wielośrodkowe Typ hipotezy: Non-inferiority / Superiority Okres obserwacji: 4 tygodnie (faza podwójnie zaślepiena)</p> <p>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 Komparator OKS (w dawce 40-80 mg/dobę)+PLC podawany co 12 godzin</p> <p><u>Wszyscy chorzy mogli przyjmować:</u></p>	<p>Dorośli chorzy z silnym, przewlekłym bólem nowotworowym lub nienowotworowym wymagający terapii opioidowej i/lub niewystarczająco kontrolowany</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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); <p>Grupa badana NAL10: N = 51 Grupa badana NAL20: N = 51 Grupa badana NAL40: N = 50 Grupa kontrolna: N = 50</p>	<ul style="list-style-type: none"> nasilenie bólu w skali PIS; indeks funkcjonowania jelit (BFI); dorażne postępowanie przeciwzaparciowe; częstość wypróżnień; skuteczność leczenia w ocenie lekarza (publikacja <i>Nadstawek 2008</i>); skuteczność leczenia w ocenie chorego (publikacja <i>Nadstawek 2008</i>); profil bezpieczeństwa.

³ łac. *per os* – podanie doustne

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Doraźnie analgetyk: OKS PR 10 mg; maksymalnie 5 dawek tygodniowo</p> <p>Doraźnie postępowanie przeciwzaparciowe: 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)</p>		
<p>Simpson 2008 Źródło finansowania: Mundipharma Research GmbH & Co. KG</p>	<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, maskowane Typ hipotezy: superiority Okres obserwacji: 12 tygodni (faza zaślepienia)</p> <p>Interwencja OKS+NAL (2:1) podawany w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu średnia dzienna dawka oksykodonu wyniosła 32,2 mg; lek podawany był razem z naloksonem</p> <p>Komparator OKS podawany w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu średnia dzienna dawka oksykodonu wyniosła 33,0 mg</p> <p><u>Wszyscy chorzy mogli przyjmować:</u> Doraźnie analgetyk: niesprecyzowany analgetyk Doraźnie postępowanie przeciwzaparciowe: bisakodyl p.o.</p>	<p>Dorośli chorzy z umiarkowanym lub silnym bólem nienowotworowym w historii; wymagający ciągłego 24-godzinnego przyjmowania terapii opioidowej</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 wynajającą z zastosowania opioidów III stopnia według drabiny analgetycznej WHO w czasie trwania badania. <p>Grupa badana: N = 162 Grupa kontrolna: N = 160</p>	<ul style="list-style-type: none"> nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF; dorażne stosowanie analgetyku; indeks funkcjonowania jelit (BFI); zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI); spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs); dorażne postępowanie przeciwzaparciowe; profil bezpieczeństwa.
<p>Vondrackova 2008 Źródło finansowania: Mundipharma Research GmbH & Co. KG</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, maskowane Okres obserwacji: 12 tygodni (faza podwójnie zaślepienia) Typ hipotezy: Porównanie OKS+NAL vs OKS\pmPPZ: b/d Porównanie OKS+NAL vs PLC: superiority</p> <p>Interwencja OKS (w dawce 20-40 mg/dobę) + NAL (w dawce 10-20 mg/dobę) (2:1) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>Komparator *OKS (w dawce 20-40 mg/dobę) w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>Doraźnie analgetyk: oksykodon IR, co 4-6 godzin w razie</p>	<p>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 jedynie za pomocą terapii opioidowej</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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); 	<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: dorażne 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</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>potrzeby, w dawce wynoszącej ¼ dobowej dawki oksykodonu PR, dozwolone u wszystkich chorych biorących udział w badaniu</p> <p>Doraźnie postępowanie przeciwzaparciowe: nie sprecyzowano, dozwolone u wszystkich chorych przyjmujących opioidy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Grupa badana: N = 154 Grupa kontrolna: N =150</p>	<p>terapii, natomiast dla populacji ogólnej podano tylko odsetki po 12 tygodniach terapii.</p>

*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

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

BADANIE	METODYKA	POPULACJA	INTERWENCJA	PUNKTY KOŃCOWE
<p>Poelaert 2015 Źródło finansowania: Mundipharma Comm. VA</p>	<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>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>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>	<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 uśmierzania bólu i/lub nieakceptowalnym profilem bezpieczeństwa terapii; zaparcia wywołane terapią OKS±PPZ (BFI $\geq 28,8$) pomimo zastosowania co najmniej 2 PPZ o różnym mechanizmie działania. 	<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 przepisane 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 przeciwwzaparciowe 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 przeciwwzaparciowe a także inne niezbędne terapie</p> <p>PPZ (podczas 1. wizyty) określono u 32 chorych: 73% stosowało glikol polietylenowy, 30% przyjmowało bisakodyl, 17% pikosiarżan 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>	<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 przeciwwzaparciowa: <ul style="list-style-type: none"> ocena BFI; doraźne stosowanie PPZ; profil bezpieczeństwa.
<p>Hesselbarth 2014 Źródło finansowania: Mundipharma GmbH</p>	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, trójramienne, wieloośrodkowe</p> <p>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</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ból o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu o różnej etiologii; chorzy wcześniej nieleczeni lub leczeni silnymi opioidami; 	<p>Interwencja badana 1: OKS+NAL±PPZ</p> <p>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).</p> <p>Chorzy mogli stosować ratujące dawki analgetyków (o natychmiastowym</p>	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia, oceniana na podstawie kwestionariusza EQ5D; ocena ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa; skuteczność analgetyczna: <ul style="list-style-type: none"> ocena nasilenia bólu w skali PIS (NRS); ocena nasilenia bólu na podstawie

	<p>kryterium komparatora</p> <p>Przydział chorych do grup: w poszczególnych grupach znajdowali się chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku</p> <p>Skala NOS (Cohort Studies): 7/9</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono 44 chorych (7,5%)</p> <p>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)</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Niemcy);</p> <p>Okres obserwacji: 4-6 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.</p>		<p>uwalnianiu) oraz standardowe postępowanie przeciwwzaparciowe.</p> <p>Interwencja badana 2: OKS+NAL(wysokie dawki)±PPZ (kohorta nieuwzględniona w analizie)</p> <p>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 PPZ.</p> <p>Interwencja kontrolna: OPIOIDY±PPZ (kohorta nieuwzględniona w analizie)</p> <p>Inne silne opioidy: 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.</p> <p>Chorzy mogli stosować ratujące dawki analgetyków (o natychmiastowym uwalnianiu) oraz standardowe postępowanie przeciwwzaparciowe.</p> <p>Brak informacji o rodzaju stosowanego PPZ.</p> <p>Najczęściej stosowanymi ratującymi analgetykami były: metamizol, ibuprofen, d klofenak.</p> <p>Najczęściej stosowanymi koanalgetykami były: amitryptylina, pregabalina i gabapentyna.</p>	<p>kwestionariusza BPI-SF;</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność przeciwwzaparciowa: <ul style="list-style-type: none"> - indeks funkcjonowania jelit (BFI); - doraźne stosowanie postępowania przeciwwzaparciowego; • profil bezpieczeństwa.
--	--	--	--	---

<p>Gatti 2013 Źródło finansowania: b/d</p>	<p>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* 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 Liczba ośrodków: 1 (Włochy) Okres obserwacji: 2 miesiące (60 dni) Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 wypróżnienia pomimo zastosowania odpowiedniej diety i/lub rozpoczęcia terapii przeciwzaparciowej); <p>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.</p>	<p>Interwencja badana: OKS+NAL+PPZ 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>	<p>Punkty końcowe włączone do analizy:</p> <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. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: dane przedstawione dla podgrup.</p>
<p>Rychlik 2012 i publikacja Rychlik 2011 Źródło finansowania: Mundipharma</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, dwuramiennie, wieloośrodkowe; W analizie uwzględniono jedynie dane dotyczące 1 kohorty (przyjmującej oksycodon 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* Opis utraty chorych z badania: <i>Rychlik 2011:</i> utracono łącznie 108 chorych – 14,3% (2 chorych w kohorcie przyjmującej oksycodon 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</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z przewlekłym bólem pleców, który wymaga zastosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej wg WHO (tzw. silne opioidy); chorzy bez względu na występowanie opioidów w poprzednich terapiach; terapia OKS+NAL lub innymi silnymi opioidami przez około 12 miesięcy 	<p>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).</p>	<p>Punkty końcowe włączone do analizy: <i>Rychlik 2011:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 zaparc przez chorego (PAC-SYM). <p><i>Rychlik 2012:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza SF-36 i BPI-SF. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: dane przedstawione dla kohorty przyjmującej silne opioidy.</p>

	<p>objawów. Brak informacji na temat powodu utraty pozostałych chorych); <i>Rychlik 2012</i>: b/d; Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: wstępne wyniki po 6 miesiącach zostały opublikowane w publikacji <i>Rychlik 2011</i>, natomiast wyniki po 12 miesiącach opublikowano w <i>Rychlik 2012</i>; Analiza statystyczna: b/d</p>			
<p>Schutter 2010 Źródło finansowania: Mundipharma GmbH</p>	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe 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 Przydział chorych do grup: b/d; Skala NICE: 6/8 Skala NOS: 5*/9* 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 Liczba ośrodków: 6 496 (Niemcy) Okres obserwacji: 4 tygodnie; średnio 33,6 (SD 13,2) dni Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p>	<p>Kryteria włączenia: silny przewlekły ból o różnej etiologii, który może być właściwie kontrolowany silnymi analgetykami.</p>	<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. 97% chorych uwzględnionych w analizie przyjmowało leki zgodnie z zaleceniami lekarza <u>Wszyscy chorzy mogli przyjmować</u>: Doraźnie analgetyk: niesprecyzowany analgetyk Doraźne postępowanie przeciwwzaparciowe: środki przeczyszczające</p>	<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 przeciwwzaparciowe; • skuteczność leczenia w ocenie chorego; • skuteczność leczenia w ocenie lekarza; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: dane przedstawione dla podgrup.</p>

*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

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

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych), natomiast badania jednoramienne oceniono zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*).

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 punkty (dla kohorty nierandomizowanej właściwa jest ocena w skali NOS i wynosi ona 9 na 9 możliwych punktów).

Agencja zweryfikowała ocenę jakości w skali Jadad, nie stwierdzono różnic w ocenie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (strony: 274-276 AKW):

- „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”;
- „celem badania Meissner 2009 poza oceną skuteczności analgetycznej OKS o przedłużonym uwalnianiu zastosowanego w połączeniu z NAL i oceną wpływu NAL na zaparcia poopioidowe, 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”;
- „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 PP (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 badaniach obserwacyjnych w przypadku niektórych punktów końcowych nie podano danych odnoszących się do wielkości próby, miar rozrzutu (SD) i istotności statystycznej (p-wartości)”;
- „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”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analityk nie zidentyfikował innych ograniczeń ponad te, wskazane przez wnioskodawcę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (strony: 274-276 AKW):

- „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”;
- „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”;
- „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 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”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analityk nie zidentyfikował innych ograniczeń ponad te, wskazane przez wnioskodawcę.

Metaanalizy przeprowadzono 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 przeprowadzono 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 przeprowadzono metodą efektów stałych.

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

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Skuteczność analgetyczna

Ocena nasilenia bólu w skali PIS

W badaniach *Löwenstein 2009* i *Meissner 2009* analizowano nasilenie bólu w skali PIS po 12 tyg. 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 IS.

Tabela 13. 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**

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<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 IS różnic między grupami.

Tabela 14. Czas do wystąpienia bólu w skali PIS na podstawie badania Vondrackova 2008

Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		HR (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodnie						
Czas do 1. wystąpienia bólu [dni] (pop. ITT)	32,2 (b/d)	154	b/d	158	1,06 (0,81; 1,39)*	NIE p=0,6907*
Czas do 1. wystąpienia bólu [dni] (pop. 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*

Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF

W badaniu Simpson 2008 analizowano nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF po 4 tyg. Między grupami nie stwierdzono różnic IS.

Tabela 15. Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF na podstawie badania Simpson 2008 – wartości końcowe*

Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie						
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

Doraźne stosowanie analgetyku

Nie odnotowano różnic między grupami odnośnie doraźnego stosowania analgetyków zarówno po 4 tyg. (Simpson 2008) jak i po 12 tyg. (Löwenstein 2009).

Tabela 16. 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

Skuteczność przeciwpaparciowa

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 wnioskodawca wykonał dodatkowe obliczenia własne bazując na dostępnych danych, które wykazały IS różnicę między grupami na korzyść OKS w połączeniu z NAL.

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 tyg.

Wykonano także metaanalizę danych z badań Löwenstein 2009 oraz Simpson 2008 po 12 tyg. terapii. Wskaźnik BFI okazał się istotnie statystycznie i klinicznie niższy w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Na podstawie tego wyniku można wnioskować o przewadze OKS w połączeniu z NAL nad OKS wraz ze standardowym PPZ 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 tyg. terapii (Vondrackova 2008).

Tabela 17. 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
<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 – wartości uśrednione dla grupy badanej</i>		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
<i>Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Meissner 2009</i> ¹⁰⁻⁴⁰		n/d	440	n/d	343	-14,20 (-17,87; -10,53)	TAK
<i>Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 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
<i>Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009 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 \geq 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 wnioskodawcy: MD=-12,33 (-18,52; -6,14), p<0,0001

##obliczenia własne wnioskodawcy: 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 OKS

w połączeniu z NAL nad OKS w połączeniu ze standardowym PPZ dotyczyła poprawy we wskaźniku BFI zarówno o 12 jak i 40 punktów po 4 tyg. terapii.

Tabela 18. Poprawa wskaźnika funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badania *Löwenstein 2009*

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								
Poprawa BFI>12 pkt	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 pkt	44 (33,8)	130	12 (8,9)	135	5,24 (2,62; 10,51)	0,25 (0,16; 0,34)	4 (3; 7)	TAK

Ocena objawów zaparc przez chorego (PAC-SYM)

W badaniu *Löwenstein 2009* po 4 tyg. terapii odnotowano statystycznie oraz klinicznie istotnie (minimalna klinicznie istotna różnica w kwestionariuszu PAC-SYM wynosi 0,5 pkt) większe obniżenie wyniku oceny objawów zaparc przez chorego. Różnica ta świadczy o przewadze terapii OKS w połączeniu z NAL nad terapią złożoną z OKS i standardowego PPZ.

Tabela 19. Ocena objawów zaparc przez chorego (PAC-SYM) na podstawie badania *Löwenstein 2009* – wartości końcowe

Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
4 tygodnie						
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

Zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI)

Na podstawie danych z badania *Simpson 2008* odnotowano, iż po 4 tyg. terapii chorzy w grupie przyjmującej OKS w połączeniu z NAL oceniali, że zaparcia wywołane przez opioidy uległy poprawie bardziej niż w grupie kontrolnej. Różnica jest IS na korzyść OKS w połączeniu z NAL.

Tabela 20. Zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI) na podstawie badania *Simpson 2008* – wartości końcowe*

Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
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*)

Spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs)

Po 4 tyg. terapii IS więcej chorych przyjmujących OKS w połączeniu z NAL 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 (*Vondrackova 2008*), u których na początku badania stwierdzono indeks BFI ≥ 50, po 12 tyg. terapii chorzy przyjmujący OKS w połączeniu z NAL uzyskali IS 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.

Tabela 21. 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 tyg. więcej wzgl. 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

Badanie	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									
<i>Vondrackova 2008</i>	≥1 tyg. więcej wzgl. 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 tyg. więcej wzgl. 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 IS bardziej w grupie badanej względem grupy kontrolnej po 4 tyg. terapii (badanie *Simpson 2008*). Różnica jest IS na korzyść OKS w połączeniu z NAL.

W subpopulacji chorych z początkowym BFI ≥ 50 biorących udział w badaniu *Vondrackova 2008* po 12 tyg. terapii w grupie badanej stwierdzono IS większą liczbę CSBMs niż w grupie kontrolnej. Różnica ta świadczy o przewadze terapii OKS w połączeniu z NAL nad terapią OKS wraz ze standardowym PPZ.

Tabela 22. 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≥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

Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe

Odnotowano IS częstsze stosowanie doraźnego postępowania przeciwzaparciowego (PPZ) w grupie kontrolnej niż w grupie badanej po 4 tyg. terapii (metaanaliza badań *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* i *Simpson 2008*). Różnica ta dowodzi przewagi OKS w połączeniu z NAL nad OKS wraz ze standardowym PPZ. 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.

Tabela 23. 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 PPZ	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		65 (53,3)	122	35 (79,5)	44	0,29 (0,13; 0,66)	-0,26 (-0,41; -0,11)	4 (3; 10)	TAK

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL+PLC±PPZ		OKS+PLC±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
zsumowane dla grupy badanej									
<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 Löwenstein 2009, Meissner 2009 i Simpson 2008		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 PPZ. Wykazano IS przewagę OKS w połączeniu z NAL nad OKS wraz ze standardowym PPZ.

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 24. Doraźne postępowanie przeciwpaparciove 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 PPZ [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
Meissner 2009 – 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

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.

Tabela 25. 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
<i>Meissner 2009</i> ⁴⁰		1,1 (0,59)	50	0,9 (0,46)	50	0,20 (-0,01; 0,41)	NIE**
Meissner 2009 – 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

Ocena ogólnej skuteczności leczenia

W badaniu *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*) chorzy oraz lekarze oceniali skuteczność terapii po 4 tyg. 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.

Skuteczność leczenia w ocenie lekarza

Statystycznie istotnie więcej lekarzy, jako dobrą oceniło terapię OKS w połączeniu z NAL zamiast terapii OKS wraz ze standardowym PPZ. Jako umiarkowanie słaba statystycznie istotnie więcej lekarzy oceniło terapię OKS wraz ze standardowym PPZ niż terapię OKS w połączeniu z NAL. 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 IS więcej lekarzy uznało opiniowaną technologię medyczną za skuteczniejszą względem OKS bez NAL.

Na podstawie przedstawionych danych możliwe jest wnioskowanie, iż terapia OKS w połączeniu z NAL oceniana jest przez lekarzy jako skuteczniejsza w porównaniu do OKS wraz ze standardowym PPZ.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w Tabeli 39 w AKW.

Tabela 26. 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</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ¹⁰	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</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ²⁰		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</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ⁴⁰		27 (54,0)	50	17 (34,0)	50	2,28 (1,02; 5,11)	0,20 (0,01; 0,39)	5 (3; 100)	TAK
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) – wartości zsumowane dla gr. 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
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ¹⁰	Umiarkowanie słaba	1 (2,0)	51	6 (12,0)	50	0,15 (0,02; 1,27)	-0,10 (-0,20; -0,003)	10 (5; 334)	TAK
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) 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
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) ⁴⁰		2 (4,0)	50	6 (12,0)	50	0,31 (0,06; 1,59)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE
<i>Meissner 2009</i> (<i>Nadstawek 2008</i>) – wartości zsumowane dla gr. 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

¹⁰ NAL w dawce 10 mg/dobę

²⁰ NAL w dawce 20 mg/dobę

⁴⁰ NAL w dawce 40 mg/dobę

Tabela 27. Skuteczność leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*) – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1

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								
Bardzo dobra / dobra	23 (71,9)*	32	24 (48,0)**	50	2,77 (1,07; 7,16)	0,24 (0,03; 0,45)	5 (3; 34)	TAK
Umiarkowana / umiarkowanie słaba / słaba / 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)	TAK

* 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

Skuteczność leczenia w ocenie chorego

Nie stwierdzono IS 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 była statystycznie istotna.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w Tabeli 41 w AKW.

Tabela 28. 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 (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 (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 (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 (Nadstawek 2008) – wartości zsumowane dla grupy badanej</i>		23 (15,1)	152	4 (8,0)	50	2,05 (0,67; 6,25)	0,07 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE

¹⁰ NAL w dawce 10 mg/dobę²⁰ NAL w dawce 20 mg/dobę⁴⁰ NAL w dawce 40 mg/dobęTabela 29. Skuteczność leczenia w ocenie chorego na podstawie badania *Meissner 2009 (publikacja Nadstawek 2008) – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1*

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								
Bardzo dobra / dobra	23 (71,9)*	32	22 (44,0)**	50	3,25 (1,26; 8,42)	0,28 (0,07; 0,49)	4 (3; 15)	TAK
Umiarkowana / umiarkowanie słaba / słaba / 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)	TAK

* 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

4.2.1.2. Ocena skuteczności na podstawie badania typu PROBE

Skuteczność OKS w połączeniu z NAL względem OKS wraz ze standardowym PPZ w bólu lędźwiowego odcinka kręgosłupa została oceniona 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.

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.

Jakość życia

Kwestionariusz EQ5D

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

Tabela 30. Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D – zmiana i zmiana %, na podstawie badania *Ueberall 2016*

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni							
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 IS częściej wśród chorych przyjmujących OKS+NAL±PPZ. Ponadto, wynik w EQ5D VAS ≥90 mm, czyli wartość bliska maksymalnej stwierdzana była IS częściej wśród chorych przyjmujących opiniowaną technologię medyczną.

Tabela 31. Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni									
Minimalna klinicznie istotna poprawa oceniana kwestionariuszem 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 kwestionariuszem 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 tyg. od rozpoczęcia badania odnotowano IS różnicę między grupami zarówno w całkowitym wyniku kwestionariusza EQ5D jak i podczas analizy poszczególnych domen.

Tabela 32. Jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ5D (brak problemów w poszczególnych kategoriach) na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni									
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
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
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
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
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
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

Kwestionariusz SF-12

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

Tabela 33. Jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-12 – zmiana, na podstawie badania *Ueberall 2016*

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
12 tygodni							
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

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
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

Wskaźnik QLIP

W czasie 12 tyg. trwania badania *Ueberall 2016* zaobserwowano znamiennej statystycznie przewagę OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ w odniesieniu do częstości występowania poprawy jakości życia wg wspomnianego wskaźnika QLIP 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 tyg. odnotowano IS 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.

Tabela 34. 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 $\geq 30\%$	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 $\geq 50\%$	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 $\geq 70\%$	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 35. Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP (klinicznie istotne pogorszenie) na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
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.

Tabela 36. Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP – zmiana punktowa 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 IS różnicę między grupami chorych biorącymi udział w badaniu *Ueberall 2016*. Różnice te świadczą o przewadze technologii wnioskowanej nad wskazanym komparatorem w zakresie oceny samopoczucia, długości snu, wzoru bólu, aktywności, nastroju, możliwości uśmierzania bólu oraz obecności bólu i/lub zdarzeń niepożądanych.

Tabela 37. Jakość życia wyrażona za pomocą wskaźnika QLIP – zdarzenia związane z bólem na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe*

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni									
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
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

Skuteczność analgetyczna**Stopień niepełnosprawności związanej z bólem wyrażony wskaźnikiem mPDI**

W czasie 12 tyg. 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.

Tabela 38. 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 39. 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

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 tyg. 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 ≥ 50%).

Tabela 40. 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 41. 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								
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana [mm VAS]	RND	-28,6 (b/d)	144	-20,5 (b/d)	151	n/o	n/o
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015b)</i>		RND+ nRND	-27,7 (15,9)	301	-21,7 (18,7)	300	-6,00 (-8,78; -3,22)	TAK
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	Ocena nasilenia bólu w skali LBPIX – zmiana procentowa [%]	RND	-64,6 (b/d)	144	-46,1 (b/d)	151	n/o	n/o
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015b)</i>		RND+ nRND	-62,5 (32,7)	301	-48,1 (39,6)	300	-14,40 (-20,21; -8,59)	TAK

Tabela 42. 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										
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)</i>	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
<i>Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)</i>	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

Ocena nasilenia bólu w skali VAS

Analiza nasilenia bólu w skali VAS po 12 tyg. 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 $\geq 50\%$.

Tabela 43. 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							
<i>Ueberall 2016</i>	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 wnioskodawcy, różnica wynosi wówczas -27,2 mm – nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

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

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

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

Tabela 44. Ocena nasilenia bólu w skali VAS – odsetek chorych z poprawą, na podstawie badania *Ueberall 2016* – wartości końcowe

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni									
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

Skuteczność przeciwpaparciowa**Indeks funkcjonowania jelit (BFI)**

W badaniu *Ueberall 2016* oceniano także wskaźnik BFI, którego niższy wynik świadczy o lepszym funkcjonowaniu jelit. Po 12 tyg. zaobserwowano IS przewagę OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ w odniesieniu do BFI, tj. mniejszy wzrost względem wartości początkowych, większy odsetek chorych z 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).

Tabela 45. 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 46. 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 końc. 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
		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</i> (<i>Ueberall 2015a</i>)	BFI – wynik pocz. i końc. 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</i> (<i>Ueberall 2015a</i> , <i>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

Spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs)

W obydwu badanych grupach w badaniu *Ueberall 2016* odnotowano zmniejszenie częstości występowania spontanicznych pełnych ruchów jelita. W 12. tyg. badania występowały one IS częściej w grupie OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ. Dodatkowo, w grupie badanej odnotowano IS 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.

Tabela 47. 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 48. 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

Doraźne postępowanie przeciwzaparciove

W badaniu *Ueberall 2016* oceniano częstość stosowania doraźnego PPZ. 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. tyg. nie stosowali doraźnego PPZ (leki na receptę) u chorych, którzy nie stosowali go na początku badania;
- odsetka chorych, którzy w 12. tyg. stosowali doraźne PPZ (leki na receptę) u chorych, którzy nie stosowali go na początku badania;
- odsetka chorych, którzy w 12. tyg. stosowali PPZ inne niż leki na receptę u chorych, którzy nie stosowali go na początku badania;
- odsetka chorych stosujących doraźne PPZ;
- odsetka chorych stosujących doraźne PPZ z powodu działań niepożądanych wywołanych opioidami.

Tabela 49. Doraźne postępowanie przeciwzaparciove 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 PPZ (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 PPZ (leki na receptę) u osób, które nie stosowały ich na początku	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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
2015b)	badania	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
Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)	PPZ: 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
Ueberall 2016 (Ueberall 2015b)	Doraźne PPZ	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
Ueberall 2016	Doraźne PPZ 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

Ocena ogólnej skuteczności leczenia

Odpowiedź na leczenie (I-rzędowy punkt końcowy)

W badaniu Ueberall 2016 oceniano odpowiedź na leczenie (I-rzędowy punkt końcowy). W 12. tygodniu badania odnotowano IS częstsze występowanie wspomnianej odpowiedzi na leczenie w grupie przyjmującej OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ.

Tabela 50. 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										
Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)	Odpowiedź na leczenie (I-rzędowy 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

Odpowiedź na leczenie (II-rzędowy punkt końcowy)

Odpowiedź na leczenie była oceniana także jako II-rzędowy punkt końcowy. Także w odniesieniu do tego punktu końcowego zaobserwowano znamiennej statystycznie przewagę OKS+NAL±PPZ względem OKS±PPZ.

Tabela 51. 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										
Ueberall 2016 (Ueberall 2015a)	Odpowiedź na leczenie (II-rzędowy punkt końcowy)	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

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 IS 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 tyg. w grupie OKS+NAL±PPZ stwierdzono IS 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.

Tabela 52. 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 (Ueberall 2015a, 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 / 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 / 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 / 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 / bardzo dobra tolerancja leczenia (ocena ośrodkowego ukł. 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 / bardzo dobra tolerancja leczenia (ocena ogólnej jakości życia)		227 (75,4)	301	166 (55,3)	300	2,48 (1,75; 3,50)	0,20 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK

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).

Tabela 53. 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 / 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

4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności praktycznej

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

Przedstawiono dane dla najdłuższego wiarygodnego okresu obserwacji z pełnymi danymi.

Jakość życia

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

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 tyg. 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 uldze 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).

Tabela 54. 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								
<i>Schutter 2010</i>	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								
<i>Hesselbarth 2014</i>	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								
<i>Rychlik 2012 (Rychlik 2011)</i>	Wpływ bólu na codzienne życie [pkt.]	b/d	b/d	b/d	b/d	-10,6 (15,5)	317	b/d
	Ulgę w bólu (zmniejszenie natężenia bólu) [%]	b/d	b/d	b/d	b/d	-19,7 (27,5)	150	b/d
<i>Rychlik 2012</i>	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
	Ulgę 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								
<i>Rychlik 2012</i>	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
	Ulgę 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

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 OKS w połączeniu z NAL 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 neuropatycznym zarówno w czasie 6 jak i 12 miesięcy. Wynik ten dowodzi więc, iż zastosowanie OKS z NAL poprawia jakość życia w aspekcie oceny stanu fizycznego oraz psychicznego.

Tabela 55. 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							
<i>Rychlik 2012</i> (<i>Rychlik 2011</i>)	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
<i>Rychlik 2012</i>	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							
<i>Rychlik 2012</i>	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

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.

Tabela 56. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ5D na podstawie badania *Poelaert 2015*

Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)*
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
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.

Tabela 57. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ5D VAS na podstawie badania *Hesselbarth 2014*

Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana wzgl. wartości początkowych		IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N	
4-6 tygodni							
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 58. Ocena jakości życia na podstawie poszczególnych kategorii kwestionariusza EQ5D na podstawie badania *Hesselbarth 2014*

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

*n obliczone na podstawie % i N

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.

Tabela 59. 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 - kwestionariusz 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 - kwestionariusz 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 - kwestionariusz 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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych		IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD/95% CI)*	N	
	Nasilenie bólu w chwili badania po czasie 4 tyg. -kwestionariusz 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 - skala 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 - kwestionariusz 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 - skala 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
6 miesięcy								
<i>Rychlik 2012 (Rychlik 2011)</i>	Ocena nasilenia bólu - kwestionariusz MPSS [pkt.]	2,4 (0,7)	341	1,8 (0,8)	186	-0,6 (b/d)	b/d	b/d
	Ocena nasilenia bólu - kwestionariusz 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.

Tabela 60. Ocena nasilenia bólu za pomocą skali PIS (NRS) na podstawie badania *Poelaert 2015*

Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)*
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
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.

Tabela 61. 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.

Tabela 62. 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 częstości doraźnego stosowania analgetyku po 12 tygodniach przyjmowania OKS+NAL±PPZ względem poprzedniej terapii, tj. OKS±PPZ (różnica na korzyść OKS+NAL±PPZ).

Tabela 63. Doraźne stosowanie analgetyku na podstawie badania Poelaert 2015

Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		Różnica
	n (%)	N	n (%)	N	
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)

Skuteczność przeciwaparciowa

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

W badaniu *Poelaert 2015* skuteczność przeciwaparciową 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).

Tabela 64. Indeks funkcjonowania jelit (BFI) na podstawie badania Poelaert 2015

Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		MD (95% CI)*
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
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 poopoidowe

***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.

Tabela 65. 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 wzgl. 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 (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.

Tabela 66. Zmiana częstości występowania BFI>60 na podstawie badania *Gatti 2013*

Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS dla zmiany
	n (%)	N	n (%)	N	
2 miesiące					
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 zaparcia na podstawie kwestionariusza PAC-SYM po 6 miesiącach względem wartości początkowych na podstawie badania *Rychlik 2011*. Poprawa ta nie była jednak istotna klinicznie.

Tabela 67. Ocena objawów zaparcia przez chorego (PAC-SYM) na podstawie badania *Rychlik 2012* (publikacja *Rychlik 2011*)

Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości początkowych	
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	N
6 miesięcy						
Ocena objawów zaparcia 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 zaparcia 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 zaparcia 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 zaparcia 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 zaparcia w obrębie odbytu (PAC-SYM) [pkt.]	0,78 (b/d)	b/d	0,55 (b/d)	b/d	-0,23 (b/d)	b/d
Ocena codziennego narażenia na objawy zaparcia 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 przeciwwzaparciovą oceniono także analizując częstość stosowania doraźnego PPZ. Po 12 tygodniach stosowania OKS+NAL±PPZ zaobserwowano istotnie statystycznie rzadsze przyjmowanie doraźnego PPZ względem poprzedniej terapii (OKS±PPZ).

Tabela 68. Doraźne postępowanie przeciwwzaparciove na podstawie badania *Poelaert 2015*

Badanie	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		Różnica
		n (%)	N	n (%)	N	
<i>Poelaert 2015</i>	Doraźne PPZ***	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 PPZ

**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 PPZ stosowało 26 chorych (38,2%) w grupie OKS+NAL±PPZ

Na podstawie badań *Schutter 2010* i *Gatti 2013* odnotowano niższy odsetek chorych wymagających PPZ 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 przeciwwzaparciovych.

Tabela 69. Doraźne PPZ 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 PPZ	b/d (28,2)	b/d	b/d (12,4)	b/d	b/d
2 miesiące						
<i>Gatti 2013</i>	Doraźne PPZ	978 (93,1)	1051	774 (76,5)*	1012	TAK p<0,001*
	Doraźne PPZ [dawki]	5,2 (1,5)	1051	2,9 (1,5)*	1051	b/d

*dana z publikacji

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

Tabela 70. Częstość stosowania doraźnego PPZ na podstawie badania *Hesselbarth 2014*

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

*dana z publikacji

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 przeciwwzaparciovą opisywanej interwencji.

Tabela 71. 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.

Tabela 72. 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 grupy 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.

Tabela 73. 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 oksykodonom i naloksonem, prawie 30% zauważyło dużą poprawę. Tylko 1 chory zaobserwował znaczne pogorszenie stanu zdrowia po terapii oksykodonom i naloksonem.

Tabela 74. Postrzeganie 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			
Gatti 2013	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

4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań eksperymentalnych

Bezpieczeństwo stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwbólowym 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.

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 88 AKW.

Tabela 75. 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	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
<i>Meissner 2009 – wartości zsumowane dla grupy badanej</i>		27 (17,8)	152	2 (4,0)	50	5,18 (1,19; 22,65)	0,14 (0,06; 0,22)	7 (4; 16)	TAK

¹⁰NAL w dawce 10 mg/dobę

²⁰NAL w dawce 20 mg/dobę

⁴⁰NAL w dawce 40 mg/dobę

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 89 AKW.

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 badań, jak i dla metaanalizy danych z obu tych badań, a także w przypadku częstości 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*.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 90 AKW.

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 91 AKW.

Tabela 76. 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									
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

*zdarzenia niepożądane występujące $\geq 5\%$ osób

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 metodą 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 częstości 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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 92 AKW.

Tabela 77. 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 – wartości zsumowane dla grupy badanej</i>		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>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)	NNT=10 (5; 50)	TAK
<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>	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
<i>Metaanaliza wyników z badań Löwenstein 2009, Simpson 2008 i Vondrackova 2008</i>		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; #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

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 93 AKW.

Tabela 78. 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>	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 ≥1% osób

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 94 AKW.

Zaburzenia wyników badań diagnostycznych

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

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 95 AKW.

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 efektywny została poddana oddzielnej ocenie.

Tolerancja leczenia w ocenie lekarza

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami w ocenianej przez lekarza tolerancji terapii.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 96 AKW.

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.

Tabela 79. Tolerancja leczenia w ocenie lekarza na podstawie badania *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*) – chorzy przyjmujący OKS:NAL w stosunku 2:1

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								
Bardzo dobra / 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 / 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)	TAK

*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

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 wyniki znajdują się w Tabelach 98 i 99 AKW.

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 wnioskodawcy, bazując na danych ze wspomnianych dwóch publikacji).

Działania niepożądane

Zarówno u chorych przyjmujących OKS+NAL±PPZ, jak i chorych otrzymujących OKS±PPZ 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 wyniki znajdują się w Tabeli 100 AKW.

Tabela 80. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Ueberall 2016* (*Ueberall 2015a*, *Ueberall 2015b*)

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni									
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
	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
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

Zdarzenia niepożądane

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 niepożadanego w grupach leczonych OKS+NAL±PPZ ani w grupach leczonych OKS±PPZ.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 101 AKW.

Tabela 81. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *Ueberall 2016* (*Ueberall 2015a*, *Ueberall 2015b*)

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni									
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	RND	16 (11,1)	144	20 (13,2)	151	0,82 (0,41; 1,65)	-0,02 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
zdarzenia niepożądane	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

*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

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 wyniki znajdują się w Tabeli 102 AKW.

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 103 AKW.

Zaburzenia układu nerwowego

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą OKS+NAL±PPZ i grupą OKS±PPZ w przypadku częstości występowania zaburzeń układu nerwowego.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 104 AKW.

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). W przypadku bólu brzucha i wymiotów nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 105 AKW.

Tabela 82. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania Ueberall 2016 (Ueberall 2015a, Ueberall 2015b)

Punkt końcowy	Kohorta	OKS+NAL±PPZ		OKS±PPZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni									
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

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 wyniki znajdują się w Tabeli 106 AKW.

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 107 AKW.

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 uniemożliwiał skumulowanie danych dla pełnego okresu obserwacji. W badaniach przedstawiono zdarzenia oraz działania niepożądane ogółem oraz w podziale na kategorie wg MedDRA.

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.

Tabela 83. Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Schutter 2010*

Punkt końcowy	n (%)	N
4 tygodnie		
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 wyn k; przyjęto więc całkowitą liczbę chorych

Działania niepożądane

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.

Tabela 84. 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
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			

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
<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 odsetki chorych u których wystąpiły te zdarzenia niepożądane mogą być nieznacznie niższe

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.

Tabela 85. 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
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

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 umiarkowanym nasileniu.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 111 w AKW.

Tabela 86. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 tygodnie			
Zaburzenia psychiczne o umiarkowanym nasileniu	Senność	14 (1,3)	1051
	Dezorientacja	8 (0,8)	1051
	Nerwowość	2 (0,2)	1051
Zaburzenia psychiczne o ciężkim nasileniu	Senność	8 (0,8)	1051
	Dezorientacja	3 (0,3)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia psychiczne o	Senność	21 (2,0)	1032

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
umiarkowanym nasileniu	Dezorientacja	8 (0,8)	1032
	Zaburzenia koncentracji	1 (0,1)	1032
Zaburzenia psychiczne o ciężkim nasileniu	Senność	2 (0,2)	1032
	Dezorientacja	1 (0,1)	1032
	Halucynacje	4 (0,4)	1032
2 miesiące			
Zaburzenia psychiczne o umiarkowanym nasileniu	Dezorientacja	2 (0,2)	1020
Zaburzenia psychiczne o ciężkim nasileniu	Senność	2 (0,2)	1020
	Dezorientacja	2 (0,2)	1020
	Bezsenna	1 (0,1)	1020

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 112 w AKW.

Tabela 87. 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 ukl. 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

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
4 tygodnie			
Zaburzenia układu nerwowego o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zawroty głowy (<i>dizziness/vertigo</i>)	1 (0,1)	1 032

Zaburzenia w obrębie oka

W czasie 2 miesięcy trwania badania *Gatti 2013* u jednego chorego wystąpiły zaburzenia widzenia o ciężkim nasileniu.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 113 w AKW.

Tabela 88. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 miesiące			
Zaburzenia w obrębie oka o umiarkowanym nasileniu	Zaburzenia widzenia	0 (0,0)	1020
Zaburzenia w obrębie oka o ciężkim nasileniu	Zaburzenia widzenia	1 (0,1)	1020

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 zaparć 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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 114 w AKW.

Tabela 89. 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
Zaburzenia żołądka i jelit o ciężkim nasileniu			

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Gatti 2013</i>	Zaparcia	1 (0,1)	1051
	Wzdęcia	2 (0,2)	1051
	Biegunka	1 (0,1)	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
	Ból brzucha	1 (0,1)	1032
Zaburzenia żołądka i jelit o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaparcia	1 (0,1)	1032
	Nudności lub wymioty	2 (0,2)	1032
2 miesiące			
Zaburzenia żołądka i jelit o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Wzdęcia	1 (0,1)	1020
	Ból brzucha	1 (0,1)	1020
	Suchość w ustach	1 (0,1)	1020

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu świąd 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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 115 w AKW.

Tabela 90. 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	Świąd	1 (0,1)	1051
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o ciężkim nasileniu	Świąd	2 (0,2)	1051
4 tygodnie (30 dni)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o umiarkowanym nasileniu	Świąd	1 (0,1)	1032

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 116 w AKW.

Tabela 91. 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	Skurcze mięśni	1 (0,1)	1051

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 117 w AKW.

Tabela 92. 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	Zatrzymanie moczu	1 (0,1)	1051

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenie erekcji o ciężkim nasileniu zostało odnotowane w badaniu *Gatti 2013* u jednego chorego w czasie 2 miesięcy.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 118 w AKW.

Tabela 93. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi moczowych na podstawie badania *Gatti 2013*

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
2 miesiące			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi o ciężkim nasileniu			
<i>Gatti 2013</i>	Zaburzenie erekcji	1 (0,1)	1020

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.

Tabela 94. 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	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

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.

Tabela 95. 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	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

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.

Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 121 w AKW.

Tabela 96. 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
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 leczeniem, 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

Zaburzenia psychiczne

Zaburzenia psychiczne, takie jak euforia i senność wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych, uczestniczących w badaniu *Poelaert 2015* (po 1,5%).

Tabela 97. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania Poelaert 2015

Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ	
	n (%)	N
18 tygodni		
Euforia	1 (1,5)	68
Senność	1 (1,5)	68

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.

Tabela 98. 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

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, zaparć, uczucia pełności, ból brzucha i skurczów brzucha.

Jedynie w przypadku częstości występowania łagodnych zaparć odsetek chorych zwiększył się o kilka procent po 4 tygodniach.

Tabela 99. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania Schutter 2010

Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa	
	n (%)	N	n (%)	N
4 tygodnie				
Nudności*	3327 (43,4)	7666	1333 (19,6)	6802

Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa	
	n (%)	N	n (%)	N
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

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.

Tabela 100. Tolerancja leczenia względem poprzedniej terapii analgetycznej w ocenie lekarza na podstawie badania *Schutter 2010*

Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ	
	n (%)	N*
4 tygodnie		
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.

Tabela 101. 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			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OKS+NAL±PPZ	
		n (%)	N
Schutter 2010	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			
Hesselbarth 2014	Bardzo dobra lub dobra	292 (84,1)	347
W ocenie lekarza			
4 tygodnie			
Schutter 2010	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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* wnioskodawca odnalazł 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.

[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 list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W toku wyszukiwania kontrolnego odnaleziono 1 publikację dotyczącą badania PROBE – Ueberall 2016, została ona uwzględniona w uzupełnionej wersji AKW.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Do działań niepożądanych występujących często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) zamieszczonych w ChPL Targin należały: zmniejszenie apetytu do utraty apetytu, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego oraz uderzenia gorąca.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Targin:

Głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem opioidów w nadmiarze jest depresja oddechowa. Należy zachować ostrożność stosując produkt Targin u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, z niedrożnością porażoną jelit wywołaną przez opioidy, ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, bezdechem sennym, obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona (niewydolnością kory nadnerczy), psychozą organiczną po ostrym zatruciu, kamicą żółciową, rozrostem gruczołu krokowego, alkoholizmem, majaczeniem alkoholowym, zapaleniem trzustki, nadciśnieniem, obniżonym ciśnieniem, zdiagnozowanymi wcześniej chorobami sercowo-naczyniowymi, urazami głowy (ze względu na ryzyko zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego), padaczką lub skłonnością do drgawek oraz leczonych inhibitorami MAO.

Należy rozważyć występowanie biegunki, jako możliwy skutek stosowania naloksonu.

U pacjentów długotrwale stosujących duże dawki opioidów, zamiana na produkt Targin może początkowo wywołać objawy odstawienia. W takim przypadku pacjenci mogą wymagać szczególnej uwagi.

Podczas długotrwałego stosowania u pacjenta może się rozwinąć tolerancja na lek i może być konieczne stosowanie wyższych dawek w celu utrzymania pożądanego działania terapeutycznego. Przewlekłe podawanie produktu Targin może prowadzić do uzależnienia fizycznego. Po nagłym przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienia.

Przeciwbólowe leki opioidowe, w tym Targin, mogą powodować wystąpienie uzależnienia psychicznego. Produkt Targin należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie. Oksykodon, jako indywidualny składnik, posiada profil nadużywania podobny do innych silnych opioidów.

Aby nie zaburzać właściwości przedłużonego uwalniania substancji z tabletek, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować w całości, nie należy ich łamać, żuć ani kruszyć. Łamanie, żucie lub kruszenie

tabletek w celu poknięcia powoduje szybsze uwolnienie substancji czynnych i wchłonięcie potencjalnie śmiertelnej dawki oksykodonu.

Pacjentów, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu należy poinformować o konieczności powstrzymywania się od kierowania pojazdami lub obsługi maszyn. Ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Targin lub zakończenie terapii. W związku z możliwym wystąpieniem efektu addytywnego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących inne środki o działaniu sedatywnym równocześnie z produktem Targin. Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu Targin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Z tego względu nie zaleca się jego stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma doświadczenia klinicznego z badań z udziałem pacjentów z nowotworami umiejscowionymi w otrzewnej ani pacjentami z zespołem ciasnoty wewnątrzbrzuszej w zaawansowanych stadiach nowotworów układu pokarmowego i miednicy. Z tego powodu stosowanie produktu Targin u takich pacjentów nie jest zalecane.

Zdecydowanie odradza się nadużywania produktu Targin przez osoby uzależnione od leków. Przewiduje się, że produkt Targin w przypadku nadużywania drogą pozajelitową, przeznosową lub doustną u osób uzależnionych od agonistów opioidów, takich jak heroina, morfina lub metadon, wywoła wyraźne objawy z odstawienia - ze względu na charakterystykę naloksonu jako antagonisty receptorów opioidowych - lub nasilenie już obecnych objawów z odstawienia.

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA nie odnaleziono innych dodatkowych informacji na temat leku Targin.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł 8 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: *Fanelli 2015, Thakur 2015, Burness 2014, Coluzzi 2014, DePriest 2014, Leppert 2014, Ford 2013* oraz *Clemens 2010*.

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

Wyniki i wnioski autorów ww przeglądów wydają się być zbieżne z informacjami zawartymi w AKW.

4. Ocena analizy ekonomicznej

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

4.2. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

4.2.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

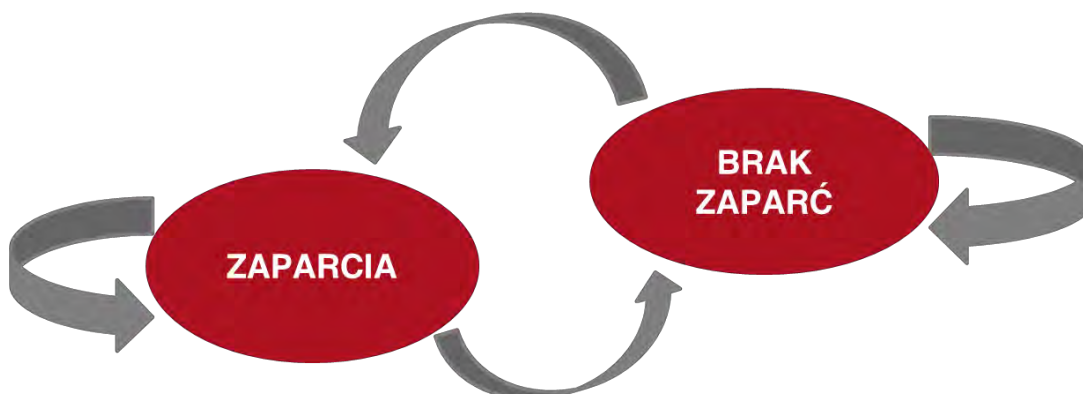
Celem analizy wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce oksykodonu w połączeniu z naloksonem (lek Targin) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy.

W analizie porównywano oksykodon w połączeniu z naloksonem (OKS + NAL) z oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym (stosowanym w obydwu grupach).

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności oraz kosztów i konsekwencji z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa z jednorocznym horyzontem czasowym i tygodniowym cyklem.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- ból przewlekły z zaparciami,
- ból przewlekły bez zaparcć.



Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Populacja:

chorzy z silnym bólem nienowotworowym, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową.

Interwencja:

oksykodon w połączeniu z naloksonem (OKS + NAL).

Komparator:

oksykodon wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym.

4.2.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu modelowano na podstawie odsetka pacjentów z zaparciami w badaniach *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*. W analizie podstawowej użyto odsetków ważonych liczbą pacjentów w poszczególnych grupach, w analizie wrażliwości wykorzystano wartości skrajne.

Uwzględnione koszty

Wnioskodawca uwzględnił koszty opioidów i środków przeczyszczających.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej do oceny jakości życia w poszczególnych stanach uwzględnionych w modelu Wnioskodawca wykorzystał wyniki badania *Penning-van Beest 2010*. W publikacji występował podział chorych na:

- mających chorobę zaawansowaną i cierpiących z powodu zaparć,
- mających chorobę zaawansowaną i nie mających zaparć,
- mających chorobę niezaawansowaną i cierpiących z powodu zaparć,
- mających chorobę niezaawansowaną i nie mających zaparć,

Wnioskodawca wykorzystał te wartości w analizie wrażliwości. W analizie podstawowej wykorzystano średnią ze wspomnianych wyżej wartości (choroba zaawansowana i niezaawansowana), w podziale na chorych z zaparciami i bez.

Dyskontowanie

Ze względu na roczny horyzont czasowy nie uwzględnił dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Źródło: opracowano na podstawie AE wnioskodawcy

4.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

4.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analiz zaktualizowano względem modelu ekonomicznego przekazanego przez wnioskodawcę wraz z uzupełnieniami. Poniższe wyniki różnią się nieznacznie od tych zaprezentowanych w analizach wnioskodawcy.

Tabela 102. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji i kosztów użyteczności bez RSS

	Parametr	OKS+NAL	OKS
QALY	Efekt [QALY]	0,49	0,44
	Efekt inkrementalny [QALY]	0,05	
Perspektywa NFZ	Koszt leczenia [zł]	5 127,98	1 880,33
	Koszt inkrementalny [zł]	3 247,65	
	ICUR [zł/QALY]	62 678,68	
Perspektywa wspólna	Koszt leczenia [zł]	5 314,38	2 185,45
	Koszt inkrementalny [zł]	3 128,93	
	ICUR [zł/QALY]	60 387,32	

Tabela 103. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji i kosztów użyteczności z RSS

	Parametr	OKS+NAL	OKS
QALY	Efekt [QALY]	0,49	0,44
	Efekt inkrementalny [QALY]	0,05	
Perspektywa NFZ	Koszt leczenia [zł]		1 880,33
	Koszt inkrementalny [zł]		
	ICUR [zł/QALY]		
Perspektywa wspólna	Koszt leczenia [zł]		2 185,45
	Koszt inkrementalny [zł]		
	ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OKS+NAL w miejsce OKS jest droższe i skuteczniejsze. Z perspektywy NFZ oszacowany ICUR dla porównania OKS+NAL vs OKS wyniósł 62 678,68 PLN bez RSS i [redacted]. Natomiast z perspektywy wspólnej oszacowany ICUR dla porównania OKS+NAL vs OKS wyniósł 60 387,32 PLN bez RSS i [redacted]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

4.3.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 117,09 PLN dla opakowania Targin 5 mg + 2,5 mg (odpowiednio Targin 10 mg + 5 mg 234,18 PLN, Targin 20 mg + 10 mg 468,50 PLN oraz Targin 40 mg + 20 mg 945,16 PLN) w perspektywie wspólnej, bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] PLN dla opakowania Targin 5 mg + 2,5 mg (odpowiednio Targin 10 mg + 5 mg [redacted] PLN, Targin 20 mg + 10 mg [redacted] PLN oraz Targin 40 mg + 20 mg [redacted] PLN) w perspektywie wspólnej, z uwzględnieniem RSS. Ceny progowe z perspektywy NFZ nie istnieją z uwagi na mechanizm grupy limitowej.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanych cen zbytu netto. W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

4.3.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla następujących parametrów:

- jakość życia w stanie z zaparciami i bez zaparc,
- odsetek chorych z zaparciami w kolejnych cyklach horyzontu czasowego dla ocenianej interwencji oraz komparatora,
- dobową dawkę oksykodonu w połączeniu z naloksonem,
- dobową dawkę oksykodonu,
- przeciętny koszt środków precyzujących.

W analizie uwzględniono 34 scenariusze przedstawione w wariantach z i bez RSS, w tym 4 dotyczące jakości życia, 12 dotyczących odsetka chorych z zaparciami w kolejnych cyklach horyzontu czasowego dla OKS+NAL i 12 dla OKS, 2 dotyczące dobowej dawki OKS+NAL i 2 OKS oraz 2 dotyczące przeciętnego kosztu środków precyzujących.

Do zmiany wnioskowania prowadziło przyjęcie założenia o wyższej dobowej dawce (120 mg) OKS+NAL.

⁴ 125 955 PLN (<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> [dostęp dn. 28.06.2016 r.]

4.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 104. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Określona populacja jest szersza niż wnioskowana i obejmuje „chorych z silnym bólem nienowotworowym, którzy mogą być właściwie leczeni jedynie terapią opioidową” tymczasem wnioskowane wskazanie zawężone jest do chorych z silnym przewlekłym bólem nienowotworowym, który może być właściwie leczeni jedynie terapią opioidową
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	W opinii analityków Agencji wybór OKS jako komparatora był właściwy. Dodatkowym komparatorem mogłaby być również morfina, ale zakres wskazań w leczeniu bólu nienowotworowego w bardzo małym stopniu pokrywa się z zakresem wskazań objętych wnioskowanym wskazaniem
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Na podstawie analizy klinicznej założono, że OKS+NAL nie różni się od OKS działaniem przeciwbólowym natomiast OKS+NAL powoduje osiągnięcie lepszej skuteczności przeciwzaparciowej względem standardowego postępowania (OKS + środki przeczyszczające).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Nie dokonywano dyskontowania kosztów ze względu na przyjęty roczny horyzont czasowy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

4.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, komparatorów, horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych oraz konstrukcję modelu oceniono jako prawidłowe.

4.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wszystkie dane wejściowe oceniono jako prawidłowe, nie zidentyfikowano też błędów ekstrakcji danych. W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki wiąże się ze zmianą dawki OXS i OKS+NAL, jednak najbardziej prawdopodobne wydaje się stosowanie zbliżonych dawek w obydwu porównywalnych grupach.

4.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

4.4.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

4.5. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł dwie analizy ekonomiczne, w których porównywano OKS i OKS+NAL (*Dunlop 2012* i *Gerlier 2009*). Wyniki analiz można uznać za wystarczająco zbliżone z przedstawionym przez wnioskodawcę modelem (różnica QALY 0,03 vs. 0,05 w analizie wnioskodawcy).

Ponadto w publikacji Ueberall 2016, po 12 tygodniach terapii, pacjenci stosujący OKS raportowali użyteczność wg EQ-5D na poziomie $0,69 \pm 0,28$, a stosujący OKS+NAL $0,79 \pm 0,23$ ($p\text{-value} < 0,0001$). Różnica użyteczności na poziomie 0,1 przekłada się na różnicę 0,1 QALY, przy założeniu, że pacjenci nie umierają w rozpatrywanym horyzoncie czasowym. W tym kontekście oszacowanie wnioskodawcy może być traktowane jako konserwatywne.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

5.2. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

5.2.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Według wnioskodawcy „Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Targin (oksykodon + nalokson) w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, dostępnego w dawkach 5 + 2,5 mg, 10 + 5 mg, 20 + 10 mg, 40 + 20 mg, w opakowaniach zawierających 60 tabletek, w grupie limitowej 150.4 *Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach*, we wskazaniu ból nienowotworowy, i wydawaniu go świadczeniobiorcy w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową.”

Populacja

Populację docelową zgodną ze składanym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z silnym bólem o innej etiologii niż nowotworowy.

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;
- wspólna (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

2 lata (od listopada 2016 do października 2018 r.)

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty opioidów.

Kluczowe założenia

- kategoria odpłatności: ryczałt,
- kwalfikacja do grupy limitowej wnioskowanego leku: istniejąca grupa limitowa „150.4, *Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon*”,
- struktura i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu: założono, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Targin we wnioskowanym wskazaniu (w scenariuszu nowym):
 - a. udział chorych stosujących opioidy w bólu nowotworowym oraz bólu o innej etiologii: 83% dla pacjentów z bólem nowotworowym oraz 17% pacjentów z bólem o innej etiologii
 - b. na podstawie prognozy udziału w rynku refundowanych obecnie opakowań leku Targin we wskazaniu ból nowotworowy (w ogólnej refundacji oksykodonu refundowanego w bólu nowotworowym oraz Targin we wskazaniu bólu nowotworowego) oszacowano przyszłe udziały na rynku w scenariuszu nowym dla opakowań Targin we wskazaniu bólu o innej etiologii. Przyjęto, iż udział leku Targin w bólu o innej etiologii będzie taki jak obecnie udział leku Targin w bólu nowotworowym.
 - c. oszacowanie udziałów poszczególnych opakowań leku Targin w bólu nienowotworowym oparto na podstawie danych refundacyjnych dla leków z substancją czynną: oksykodon, w dawkach 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg i założono analogiczne udziały dla leku Targin w leczeniu bólu nienowotworowego kolejno dla opakowań 5+2,5 mg, 10+5 mg, 20+10 mg oraz 40+20 mg.
 - d. przyjęto, że udział pozostałych opioidów w rynku zmniejszy się proporcjonalnie.

- w analizie określono trzy warianty: prawdopodobny, maksymalny i minimalny. Wykonano prognozę refundacji uwzględnianych w analizie opioidów na kolejne lata metodą regresji liniowej. Wariant maksymalny i minimalny różną się od wariantu prawdopodobnego o średni błąd predykcji.
- w analizie wrażliwości rozważono dwa dodatkowe scenariusze:
 - a. zmiana udziałów w rynku produktu leczniczego Accordeon;
 - b. zawężenie populacji, związane z profilaktyką przeciwwzparciową.

5.2.2. Dane wejściowe do modelu

Dane dotyczące wielkości populacji docelowej, prognoz sprzedaży i udziału w rynku oszacowano w oparciu o dane refundacyjne leków z okresu od stycznia 2013 r. do listopada 2015 r. (dane opublikowane przez NFZ) i wartości DDD opioidów uzyskanych z indeksu wartości DDD dostępnego na stronie WHO. Założono, że udział chorych stosujących opioidy w bólu nowotworowym oraz bólu o innej etiologii będzie następujący: 83% dla pacjentów z bólem nowotworowym oraz 17% pacjentów z bólem o innej etiologii. Założenie takie oparto na analizie niepublikowanych danych *Receptometru* dla badania CAT1 przeprowadzonego wśród lekarzy POZ.

Dane dotyczące kosztów terapii zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r., a wraz z uzupełnieniem minimalnych wymagań zaktualizowano kalkulator z obliczeniami o Obwieszczenie MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Liczebność populacji została określona na podstawie danych epidemiologicznych i na podstawie danych NFZ o ilości sprzedanych opakowań przeliczonych na DDD. Wnioskodawca uznał oszacowania oparte na danych sprzedażowych za bardziej wiarygodne, z tego względu zaprezentowano je poniżej.

Tabela 105. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	5 182	6 010
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2 362*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	10 342	14 183

* na podstawie danych sprzedażowych za rok 2015 (sty-lis)

Tabela 106. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Sumaryczne koszty różniące	■	■	3 559 114	4 128 644
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Sumaryczne koszty różniące	■	■	5 158 972	6 231 531
Wydatki inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Sumaryczne koszty różniące	■	■	1 599 859	2 102 886

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Targin spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie 1,6 mln PLN w I roku analizy i 2,1 mln PLN w II roku analizy w wariantcie bez RSS.

Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka

Według przedstawionych wyników analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją leku Targin wiąże się ze wzrostem wydatków również z perspektywy wspólnej.

5.4. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 107. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Brak wiarygodnych danych dotyczących populacji pacjentów w której wnioskowany lek będzie stosowany. Dane epidemiologiczne nie pokrywają się z danymi NFZ dotyczącymi zużycia leków opioidowych. Dane dotyczące odsetka pacjentów z bólem nienowotworowym oparto na danych niepublikowanych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Patrz 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W analizie wrażliwości rozważono dwa dodatkowe scenariusze: <ul style="list-style-type: none"> zmiana udziałów w rynku produktu leczniczego Accordeon; zawężenie populacji, związane z profilaktyką przeciwwzaparciową.

5.4.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

Populacja

Należałoby zwrócić uwagę na rozbieżności między liczbą populacji szacowaną na podstawie danych epidemiologicznych i na podstawie danych NFZ. Populacja docelowa, wskazana we wniosku na podstawie danych epidemiologicznych oszacowana została na ok. 9,8 tys., natomiast oszacowanie oparte na danych NFZ w wariancie prawdopodobnym oszacowane zostało na 5,2 tys. i 6 tys. odpowiednio w pierwszym i drugim roku

refundacji. Wnioskodawca uwzględnił w swoich analizach prognozy dotyczące wzrostu sprzedaży analgetyków opioidowych i wzrostu udziału Targinu w sprzedaży. Można jednak przypuszczać, że liczba osób przyjmujących silne opioidy będzie wzrastać szybciej niż wskazują na to prognozy sprzedaży. Według danych z raportu ATOME (ang. Access to opioid medication in Europe – Dostęp do leków opioidowych w Europie)⁵ zużycie opioidów w Polsce jest jednym z najniższych w Europie. Podejmowanych jest zatem szereg inicjatyw mających na celu zwiększenie wykorzystania opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego⁶. Biorąc pod uwagę wyżej wymienione argumenty można się spodziewać, że wzrost zużycia będzie bardziej dynamiczny niż wynika to z prognoz opartych na dotychczasowych danych sprzedażowych.

Okres leczenia

W analizie wnioskodawcy założono, że opioidy są stosowane nie dłużej niż 90 dni. Wydaje się, że przyjęty okres leczenia opioidami jest zbyt krótki w przypadku leczenia bólu przewlekłego. Przykładowo, według publikacji Lisowska 2007 dotyczącej leczenia analgetykami opioidowymi pacjentów z chorobami reumatologicznymi w większości przypadków leczenie przekracza okres 6 miesięcy. Na uwagę zasługuje fakt, że według wytycznych PTBB 2016 sam okres ustalania dawki i kończenia leczenia może wynosić nawet do 2 miesięcy, a czas zakończenia leczenia do 3-4 miesięcy. Według publikacji Malec-Milewska 2012 leczenie opioidami może być długotrwałe, przy czym leczenie długotrwałe jest definiowane jako trwające dłużej niż 3 miesiące (Chou 2014).

Poziom odpłatności oraz kwalifikacja do grupy limitowej nie budzą zastrzeżeń. Brak uwag co do instrumentu dzielenia ryzyka.

Ograniczenia według wnioskodawcy (cytat z analizy wnioskodawcy)

„Ze względu na różne możliwe współistniejące przyczyny zapań, wielokierunkowość leczenia, różnorodność stosowanych substancji przeciwwzaparciowych oraz dawkowania trudno określić koszt stosowania środków przeczyszczających. Dodatkowo, z uwagi na wyższą wiarygodność oszacowania, analiza została przeprowadzona na podstawie danych refundacyjnych. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, brak refundacji preparatów stosowanych w leczeniu zapań oraz brak jednoznacznych zaleceń dotyczących stosowania terapii przeciwwzaparciowej, w obliczeniach pominięto koszty środków przeczyszczających. Na podstawie badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego w Analizie klinicznej stwierdzono, iż częściej zaparcia występowały w grupie kontrolnej niż w grupie badanej, czyli częściej stosowano środki przeczyszczające w grupie kontrolnej.”

5.4.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono warianty skrajne analizy oraz analizę wrażliwości wnioskodawcy. Wariant maksymalny i minimalny różnią się od wariantu prawdopodobnego o średni błąd predykcji.

W analizie wrażliwości rozważono dwa dodatkowe scenariusze:

- zmiana udziałów w rynku produktu leczniczego Accordeon;
- zawężenie populacji, związane z profilaktyką przeciwwzaparciową.

Tabela 108. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (warianty skrajne)

Wariant	Wydatki inkrementalne (z RSS)		Wydatki inkrementalne (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
prawdopodobny			1 599 858,65	2 102 886,31
minimalny			1 451 013,27	1 932 797,35
maksymalny			1 748 704,02	2 272 975,26

⁵ [http://www.2020-horizon.com/ATOME-Access-to-opioid-medication-in-Europe\(ATOME\)-s10322.html](http://www.2020-horizon.com/ATOME-Access-to-opioid-medication-in-Europe(ATOME)-s10322.html)

⁶ <http://wygrajmyzbolem.pl/>

Tabela 109. Koszt inkrementalny dla płatnika publicznego związany z decyzją o refundacji leku Targin w bólu nienowotworowym w scenariuszach analizy wrażliwości

Scenariusz	Wynik inkrementalny (PLN) wariant minimalny		Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny		Wynik inkrementalny (PLN) wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
z RSS						
Analiza podstawowa						
Scenariusz 1						
Scenariusz 2						
bez RSS						
Analiza podstawowa	1 451 013,27	1 932 797,35	1 599 858,65	2 102 886,31	1 748 704,02	2 272 975,26
Scenariusz 1	1 537 389,05	2 047 946,10	1 695 094,87	2 228 168,31	1 852 800,69	2 408 390,52
Scenariusz 2	817 609,70	1 089 082,99	901 480,35	1 184 923,86	985 351,00	1 280 764,74

5.4.3. Obliczenia własne Agencji

Poza tym przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Biorąc pod uwagę wątpliwości przedstawione w rozdziale 5.4.1 oraz opinie ekspertów klinicznych, zdecydowano się na wykonanie obliczeń własnych na podstawie danych epidemiologicznych. W oszacowaniu liczby populacji wykorzystano obliczenia wnioskodawcy i eksperta klinicznego [redacted]. Zarówno dane eksperta jak i dane wnioskodawcy oparte są na danych GUS oraz na danych z publikacji Breivik 2006 i Kocot-Kępska 2015.

Tabela 110. Szacowana wielkość populacji, w której może być stosowany Targin, w latach 2016-2018 – oszacowania wykorzystane w obliczeniach własnych Agencji

Populacja	Liczba osób		
	2016 r.	2017 r.	2018 r.
Liczba populacji w Polsce (dorośli*)	30 737 474	30 745 169	30 734 851
Odsetek chorych z bólem przewlekłym w Polsce	27%		
Chorzy z bólem przewlekłym	8 299 188	8 301 196	8 298 410
Odsetek chorych z bólem silnym	31%		
Liczba pacjentów z bólem silnym	2 572 277	2 573 371	2 572 507
Odsetek chorych przyjmujących leki na receptę	52%		
Chorzy przyjmujący leki na receptę	1 337 818	1 338 153	1 337 704
Odsetek chorych przyjmujących silne opioidy	9,8%		
Chorzy przyjmujący silne opioidy	131 106	131 139	131 095
Odsetek chorych przyjmujących oksykodon	33%		
Chorzy przyjmujący oksykodon	43 702	43 713	43 698

*dorośli powyżej 20 roku życia

W modelu wnioskodawcy dokonano następujących zmian:

- Wydłużono okres leczenia do 120 dni,

- Na podstawie danych zaprezentowanych przez eksperta do wyliczeń dotyczących populacji pacjentów dodano odsetek pacjentów z bólem silnym (31%), zgodnie ze wskazaniem podanym w analizach wnioskodawcy;
- Odsetek chorych przyjmujących silne opioidy przyjęto na podstawie średniej z 5 najwyższych odsetków osób przyjmujących silne opioidy w krajach europejskich uwzględnionych w publikacji Breivik 2006 (9,8%);
- Odsetek chorych leczonych z powodu bólu nienowotworowego ustalono na poziomie 25%, zgodnie z oszacowaniem podanym przez eksperta klinicznego [REDACTED];
- Dane epidemiologiczne oszacowane w sposób opisany powyżej wykorzystano w obliczeniach własnych Agencji;
- W wariancie minimalnym i maksymalnym przyjęto 10% odchylenie.

Tabela 111. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne Agencji - perspektywa NFZ

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
Z RSS	Sumaryczne koszty różniące						
	minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty wnioskowanego leku						
	minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Bez RSS	Sumaryczne koszty różniące					
minimalny		9 006 872	9 006 748	13 365 577	13 927 668	4 358 705	4 920 920
prawdopodobny		10 007 635	10 007 497	14 850 641	15 475 187	4 843 006	5 467 689
maksymalny		11 008 399	11 008 247	16 335 705	17 022 705	5 327 306	6 014 458
Koszty wnioskowanego leku							
minimalny		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
prawdopodobny		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
maksymalny		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją leku Targin spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie 4,8 mln PLN w I roku analizy i 5,5 mln PLN w II roku analizy w wariancie bez RSS.

Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka w [REDACTED]

5.5. Komentarz Agencji

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację leku Targin we wnioskowanym wskazaniu wskazują na dodatkowe wydatki z perspektywy płatnika publicznego wspólnej tj. płatnika publicznego oraz pacjenta. Jest to związane z przejmowaniem rynku leków zawierających substancję czynną oksykodon.

Refundacja produktu leczniczego Targin będzie się wiązała z oszczędnościami po stronie pacjenta, które mogą wynikać z przejścia rynku dla produktów leczniczych zawierających oksykodon. Targin, będąc podstawą limitu w grupie, nie wymaga dopłaty pacjenta w odróżnieniu od niektórych produktów leczniczych zawierających oksykodon.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca w analizie racjonalizacyjnej przedstawił rozwiązanie, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych oraz podanie szacowanej wielkości tych środków. Rozwiązanie oparte zostało na obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku, przy obejmowaniu refundacją, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

W analizie Wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że dla każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych), zostanie przedłużona decyzja refundacyjna bez zmiany cen leków. Przedstawiono również scenariusz nowy, który odnosi się do zmian w systemie refundacyjnym, przyczyniających się do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego.

Oszczędności przedstawione przez Wnioskodawcę w ramach analizy racjonalizacyjnej przewyższają dodatkowe wydatki związane z refundacją Targinu we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 112. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Katalog	Oszczędności
Oszczędności w ramach Programu Lekowego	
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	
Suma oszczędności	

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Targin (oksykodon + nalokson) we wskazaniu „Silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych”. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.06.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: oxycodone i naloxone. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 5 rekomendacji negatywnych (w tym 3 aktualne). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na akceptowalną koszt-efektywność terapii. W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na brak dowodów na przewagę oksykodonu/naloksonu nad komparatorami. W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 113. Rekomendacje refundacyjne dla Targin (oksykodon + nalokson)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2015	Przewlekły silny ból nienowotworowy i nie neuropatyczny.	<i>Rekomendacje dotyczą produktu leczniczego Targinact</i> Rekomendacja pozytywna: W leczeniu silnego bólu i/lub bólu u pacjentów ze zwyrodnieniami kolana i biodra oraz w przewlekłym bólu dolnego odcinka kręgosłupa. Rekomendacja negatywna: W leczeniu silnego bólu i/lub bólu u pacjentów z innymi typami bólu nienowotworowego nieneuropatycznego, w szczególności przewlekłego reumatyzmu, reprezentowanego głównie przez reumatoidalne zapalenie stawów i zapalenia stawów kręgosłupa.
PBAC 2015	Chorzy z bólem przewlekłym o ciężkim nasileniu, którzy nie odpowiadają na zastosowane analgetyki nieopiodowe.	Rekomendacja pozytywna (listopad): PBAC rekomenduje umieszczenia oksykodonu skojarzonego z naloksonem w dawkach 2,5 mg / 1,25 mg; 15 mg / 7,5 mg; 30 mg / 15 mg na liście leków refundowanych na tych samych warunkach jak dotychczas refundowane dawki. PBAC potwierdza swoją wcześniejszą rekomendację dla nowych dawek. Rekomendacja negatywna (marzec): PBAC nie rekomenduje umieszczenia oksykodonu skojarzonego z naloksonem w dawce 2,5 mg / 1,25 mg na liście leków refundowanych, ze względu na brak zastosowania klinicznego tak niskich dawek leku.
CADTH 2012	Umiarkowany do silnego ból u dorosłych którzy wymagają ciągłego leczenia przeciwbólowego przez kilka dni lub dłużej. Składn k leku, nalokson jest wskazany do radzenia sobie z zaparciami poopiodowymi	Rekomendacja negatywna: Nie wykazano przewagi klinicznej oksykodonu/naloksonu u pacjentów z umiarkowanym i silnym bólem oraz zaparciami poopiodowymi, brak badań RCT porównujących oksykodon/nalokson z tańszym leczeniem opioidowym w kombinacji z leczeniem przeczyszczającym.
NCPE 2010	Silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.	Rekomendacja pozytywna (19/10/2010): Po rewizji ceny oksykodonu/nalokson jest refundowany. Rekomendacja negatywna (13/07/2010): Nie zaleca się refundacji oksykodonu/naloksonu w zaproponowanej cenie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2010	Chorzy z bólem przewlekłym o ciężkim nasileniu, którzy nie odpowiadają na zastosowane analgetyki nieopiodowe.	Rekomendacja pozytywna: PBAC zaleca refundację oksykodonu/naloksonu w przewlekłym silnym obezwładniającym bólu nieodpowiadającym na leczenie analgetykami nieopiodowymi.
SMC 2009	Silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opiodowych leków przeciwbólowych.	<i>Rekomendacje dotyczą produktu leczniczego Targinact</i> Rekomendacja negatywna: Dodanie naloksonu do oksykodonu nie zaburza działania przeciwbólowego i usprawnia pracę jelit, w przypadku gdy pacjenci nie otrzymywali regularnego leczenia przeczyszczającego. Jednak korzyści kliniczne u pacjentów otrzymujących regularne leczenie przeczyszczające są niepewne, a producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej dla uzyskania akceptacji przez SMC.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 114. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	nd	nd	nd
Belgia	nd	nd	nd
Bułgaria	nd	nd	nd
Chorwacja	nd	nd	nd
Cypr	nd	nd	nd
Czechy	nd	nd	nd
Dania	brak	brak	nie
Estonia	nd	nd	nd
Finlandia	nd	nd	nd
Francja	nd	nd	nd
Grecja	nd	nd	nd
Hiszpania	nd	nd	nd
Holandia	nd	nd	nd
Irlandia	nd	nd	nd
Islandia	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	nd	nd	nd
Luksemburg	nd	nd	nd
Łotwa	nd	nd	nd
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	nd	nd	nd
Norwegia	nd	nd	nd
Portugalia	nd	nd	nd
Rumunia	nd	nd	nd
Słowacja	nd	nd	nd
Słowenia	nd	nd	nd
Szwajcaria	nd	nd	nd
Szwecja	nd	nd	nd
Węgry	nd	nd	nd
Wielka Brytania	nd	nd	nd
Włochy	nd	nd	nd


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Targin nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych).


5. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

5.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 115. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Wskazanie „ból w przebiegu chorób nienowotworowych - u pacjentów, u których wystąpiły zaparcia poopiodowe” oznacza, że rozpatrywana refundacja obejmie pacjentów z chorobami przewlekłymi, którym z natury wymienionej choroby towarzyszy ból przewlekły lub nawracający oraz że omawiani pacjenci stosowali opioidy, które spowodowały zaparcia poopiodowe. W tak sformułowanym wskazaniu brakuje obecnie refundowanego leku. Byłaby to pierwsza opcja terapeutyczna, która odpowiada na dużą potrzebę społeczną i kliniczną - moje stanowisko jest „za”.</p> <p>Dodatkowo wspomnę, że wytyczne leczenia bólu przewlekłego nienowotworowego (rozumianego jako ból pochodzenia innego niż generowany przez proces nowotworowy) uznają stosowanie w określonych sytuacjach klinicznych leków opioidowych, takich jak: morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina i metadon. Natomiast obecny status refundacji opioidów w Polsce w rzeczywistości nie uprawnia do refundacji morfiny, fentanylu i metadonu dla pacjentów w szerokim wskazaniu „ból w przebiegu chorób nienowotworowych” (istnieją poważne ograniczenia wskazań). Wynika z tego, że udostępnienie pacjentom nowego opioidu w tak szerokim wskazaniu jest istotnym zwiększeniem wachlarza opcji terapeutycznych - dodany byłby trzeci opioid do już stosowanego oksykodonu i buprenorfiny.</p> <p>Wyrażam także opinię, że zapisanie we wskazaniu refundowanym opcji „u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe”, zawęży potencjał terapeutyczny leku, ponieważ w praktyce stawia ten lek jako opcję do rotacji (zmiany opioidu). Zważywszy jednak na cechy leku oraz wskazanie zapisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego, lek ten może być stosowany jak każdy opioid, czyli może być także lekiem pierwszym, bez „oczekiwania” na wystąpienie zaparć po innych opioidach. Taką właśnie rolę pełni w wytycznych leczenia bólu nienowotworowego wydanych w Polsce pod koniec 2015 r.</p>	<p>W obliczu tego, że oksykodon mono jest obecnie refundowany (zarówno we wskazaniu bol nowotworowy jak i „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”) oksykodon z naloksonem, jako lek o takim samym profilu działania składowej opioidowej (analgezja) oraz efekcie klinicznym wynikającym z obecności składowej nieopiodowej (prewencja poopiodowego zaparcia) też powinien być refundowany w odpowiednim zakresie.</p>	<p>Patrz argumenty za finansowaniem.</p>

	<p>Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez grupę roboczą trzech polskich towarzystw naukowych: (Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, pt: 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, Bol 2015, Tom 16, Nr 3:9-29, autorstwa: Dobrogowski J, Wordliczek J, Szczudlik A. et al. analgetyki opioidowe są bardzo ważnym elementem w procesie leczenia bólu przewlekłego pochodzenia nienowotworowego, zwłaszcza w sytuacji, kiedy zawiodły wszystkie inne możliwości leczenia zarówno przyczynowego jak i objawowego. Miejsce analgetyków opioidowych zostało ściśle określone w w/w wytycznych wraz z prostymi do zrozumienia instrukcjami dla lekarzy, w jakich sytuacjach klinicznych wskazane jest wdrożenie analgetyków opioidowych oraz w jaki sposób prowadzić racjonalną i bezpieczną terapię przy zastosowaniu tej grupy leków.</p> <p>Z uwagi na udowodniony klinicznie fakt bardzo indywidualnej odpowiedzi każdego pacjenta na opioidy niezbędne jest zapewnienie lekarzowi i pacjentowi dostępności do szerokiego wachlarza opcji terapeutycznych. Niepowodzenie leczenia jednym lekiem opioidowym (lub pojawienie się nietolerowalnych przez pacjenta działań niepożądanych) stanowią uzasadnienie do rotacji (zamiany) opioidu na inny. Brak dostępu do opcji alternatywnych oznaczałoby dla lekarza konieczność zaakceptowania nieskutecznej terapii lub zaprzestanie leczenia z powodu nietolerowanych przez pacjenta objawów ubocznych.</p> <p>Obecnie pacjenci z bólem nienowotworowym mają dostęp jedynie do tramadolu, buprenorfiny i oksykodonu - są to leki, których zakres refundacji jest zapisany jako „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach - w leczeniu bólu o natężeniu średnim i dużym”. Zapewnienie dostępu do oksykodonu połączonego z naloksonem, (w stosunku 2:1), (leku o nazwie handlowej Targin) poprzez finansowanie go ze środków publicznych pozwoli na indywidualizacji terapii, oraz poprawi skuteczność terapii w obszarze leczenia bólu. Proponuj[^], aby zapis refundacyjny dla preparatu Targin był taki sam, jak dla pozostałych leków opioidowych, czyli „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”.</p> <p>Należy nadmienić, że omawiany lek posiada dodatkową korzyść terapeutyczną wynikającą ze składu leku. Zawarty w preparacie antagonistę receptorów opioidowych - nalokson działając miejscowo na receptory opioidowe zlokalizowane w przewodzie pokarmowym przeciwdziałają zaparciom poopiodowym, co poprawia jakość terapii i likwiduje najczęściej występujące po opioidach działanie niepożądane, czyli zaparcie stolca. Jest to ogromna korzyść dla pacjentów, u których wystąpiły już zaparcia poopiodowe, ale także dla pacjentów, u których takie zaparcia pojawią się w czasie terapii.</p>	<p>Nie znajduję takich powodów.</p>	<p>Bardzo popieram udostępnienie leku Targin w refundacji. Racjonalnym byłoby niezawężanie refundacji tylko do leczenia chorych z chorobą nowotworową i ustalenie jej „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”, co oznacza zastosowanie leku zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego u szeregu chorych cierpiących z powodu bólu przewlekłego niezależnie od jego przyczyny.</p>
---	---	-------------------------------------	---

	<p>Silnie działające analgetyki opioidowe są istotnym elementem w procesie leczenia bólu przewlekłego pochodzenia nienowotworowego, w sytuacji, gdy zawiodły wszystkie możliwości leczenia przyczynowego i objawowego.</p> <p>Miejsce analgetyków opioidowych zostało określone w ww. wytycznych wraz z klarownymi instrukcjami dla lekarzy dotyczącymi wskazań i wdrożenia analgetyków opioidowych oraz sposobu prowadzenia racjonalnej i bezpiecznej terapii przy stosowaniu tej grupy leków.</p> <p>Obecnie pacjenci z bólem pochodzenia nienowotworowego posiadają dostęp do refundacji dot. tramadolu, buprenorfiny i mono-oksykodonu, tj. leków których zakres refundacji zapisany jest jako we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Zapewnienie dostępu do leków o nazwie handlowej Targin, zawierającego oksykodon + nalokson (w stosunku 2:1) poprzez finansowanie ze środków publicznych pozwoli na indywidualizację terapii i zwiększenie skuteczności leczenia bólu przewlekłego.</p> <p>Postuluje zapis refundacji taki jak dla pozostałych wymienionych wyżej opioidów, czyli „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”. Omawiany lek posiada ważną dodatkową korzyść terapeutyczną wynikającą ze składu - zawarty w leku antagonistę receptorów opioidowych, działając lokalnie w splotach nerwowych jelit przeciwdziałając zaparciom opioidowym i może przyczynić się do stabilizacji terapii. Istnieją zatem korzyści dla pacjentów, u których wystąpiły już zaparcia opioidowe, jak również u pacjentów posiadających predyspozycje do zaparć nie tylko opioidowych, ale także idiopatycznych, które inne stosowane opioidy mogłyby pogłębić.</p>	Nie mam takich danych.	<p>Popieram udostępnienie leku w refundacji.</p> <p>Racjonalnym byłoby niezawężanie refundacji i ustalenie jej „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach” co oznacza zastosowanie leku zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p>
---	---	------------------------	--

5.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W dniu 30.06.2016 r. otrzymano opinię [REDAKTOWANE]

Argumenty za finansowaniem

Przyczyna nr 1: umożliwienie pacjentom dostępu do leczenia zgodnego ze standardem medycznym

Zgodnie z drabiną analgetyczną WHO, pacjent z silnym bólem przewlekłym (powyżej 5 w skali NSR), skutecznie leczony, powinien otrzymywać silne działające opioidy.

Koalicja na Rzecz Walki z Bólem „Wygrajmy z Bólem” i Fundacja Wygrajmy Zdrowie od wielu lat walczy o godne życie pacjentów cierpiących z powodu bólu przewlekłego niezależnie od rodzaju choroby i stopnia jej zaawansowania. Pierwsze aktywności Koalicji były kierowane do pacjentów nowotworowych, którym towarzyszy silny ból w chorobie. W trakcie prowadzonej kampanii „Rak wolny od bólu” pacjenci skarżyli się na brak właściwej opieki przeciwbólowej i cierpienie, które uniemożliwia funkcjonowanie w życiu społecznym, rodzinnym i zawodowym. Jednocześnie pacjenci podkreślali, że w przypadku silnego bólu, zgodnie ze wskazaniem drabiny analgetycznej WHO, przyjmowaliby leki, które skutecznie uśmierzałyby ich cierpienie. Na pytanie o zastosowanie terapii opioidowej ponad 86% pacjentów odpowiedziało, że podjęłoby taką terapię. Jednocześnie osoby, które były w trakcie terapii analgetykami opioidowymi, skarżyły się na trudne do opanowania zaparcia (22% chorych). W 2014 roku został refundowany Targin - lek dla pacjentów z bólem onkologicznym, którzy cierpią na zaparcia poopioidowe. Pacjenci, którzy stosują ten lek, wydają pozytywne opinie, podkreślając, że nie powoduje on u nich dotychczasowego skutku ubocznego tj. paraliżu jelit.

Od 2016 r. Koalicja widząc jak wielkie są potrzeby w zakresie leczenia bólu przewlekłego, kontynuuje kampanię skupiając się na pacjentach z bólem nienowotworowym. W ramach kampanii nasi eksperci udzielają pacjentom porad on-line. Pacjenci pytają o możliwości skutecznego leczenia bólu i dostępu do terapii przeciwbólowych. Informują nas, że mimo podjęcia leczenia, silny ból jest niewłaściwie kontrolowany i trudny do opanowania, co wpływa destrukcyjnie na ich życie. Pozbawia też motywacji przed podjęciem skutecznej walki z chorobą podstawową. Najczęstsze zespoły bólowe, o których mówią pacjenci dotyczą bólu pleców i stawów (75%) bólów neuropatycznych, bólów głowy, urazów.

Z przeprowadzonych ankiet wśród lekarzy rodzinnych wynika, że w Poradniach Podstawowej Opieki Zdrowotnej lekarze na silny ból najczęściej stosują tramadol (53%) i NLPZ (48%) (paracetamol, metamizol, niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ). Konsekwencją nadużywania NLPZ przez lekarzy

POZ jest oprócz braku efektywnego działania przeciwbólowego, silne działania niepożądane tj. uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego oraz nerek, które mogą prowadzić także do zgonu pacjenta.

Zdaniem ekspertów współpracujących z Koalicją na Rzecz Walki z Bólem leki opioidowe w Polsce są dostępne dla pacjentów znacząco poniżej średniego zużycia – to tylko konsekwencja tego, co obserwujemy na co dzień i co relacjonują członkowie naszej organizacji: marginalizowanie znaczenia właściwego leczenia bólu. Stan refundacji leków przeciwbólowych należących do grupy silnych opioidów nie pokrywa się ze stanem odpowiadającym zaleceniom medycznym w obszarze leczenia silnego bólu u pacjentów z chorobami przewlekłymi. Według wytycznych europejskich i polskich leki z grupy silnych opioidów powinny być stosowane gdy:

Kryteria rozpoczęcia leczenia silnymi AO u pacjenta z BPPN:

- Ból ma charakter stały.
- Ból trwa powyżej 3 miesięcy.
- Ból ma znaczący stopień nasilenia (w skali numerycznej NSR > 5 punktów, skala NSR jest 11 punktowa. 0-oznacza w niej całkowity brak bólu, 10-ból najsilniejszy do wyobrażenia).
- Inne metody leczenia farmakologicznego nie są skuteczne lub powodują poważne objawy niepożądane.
- Program wielodyscyplinarnego leczenia nie spowodował dostatecznie dobrych wyników terapii.

⁷ Opinia dotycząca pierwotnego wskazania – szczegóły w rozdziale 2.2.

- Brak jest możliwości zastosowania leczenia przyczynowego np. chirurgicznego (lub chory ma przeciwwskazania do leczenia operacyjnego).
- Ból ogranicza w znacznym stopniu funkcjonowanie pacjenta emocjonalne, psychiczne, społeczne, socjalne, fizyczne, wykonywanie czynności dnia codziennego.
- Negatywny wywiad odnośnie uzależnień (leki, alkohol, substancje psychoaktywne) i chorób psychicznych.
- Właściwe dawkowanie leków jest uwarunkowane stanem świadomości pacjenta lub rodziny/opiekunów.

Według rekomendacji ekspertów kilku towarzystw medycznych, wybór leku opioidowego dokonywany jest min. w zależności od schorzenia podstawowego i schorzeń współistniejących (przeciwwskazania, możliwe interakcje), drogi podania, preferencji pacjenta, ceny leku. Należy stosować leki o kontrolowanym lub powolnym uwalnianiu, nie powinny być stosowane leki podawane drogą dożylną lub podskórną. Eksperti nie wskazują konkretnego leku ale całą grupę – zaznaczają, że preferowane są preparaty doustne. Do grupy leków wymienionych w rekomendacjach należą: morfina, oksykodon, oksykodon+nalokson, fentanyl, buprenorfina, nalbufina, tapentadol, metadon.

Tymczasem owe leki mają następujące wskazania refundowane:

Oksykodon	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalia We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Oksykodon nalokson	+ Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe
Morfina	Nowotwory złośliwe Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalia
Metadon	Nowotwory złośliwe
Fentanyl	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalia
Buprenorfina	Nowotwory złośliwe We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Aby pacjent z bólem nienowotworowym mógł skorzystać z refundacji bez względu na chorobę, która powoduje ból, a lekarz mógł przepisać lek na receptę, refundacja powinna brzmieć „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach”. Tylko dwa leki spełniają obecnie ten warunek: oksykodon i buprenorfina.

Przyczyna nr 2 – zaparcie poopiodowe to poważny problem dla pacjentów leczonych przeciwbólowo lekami opioidowymi

Koalicja na Rzecz Walki z Bólem „Wygramy z Bólem” przeprowadziła 6 spotkań o charakterze grup wsparcia dla pacjentów z bólem nowotworowym. Poprosiliśmy uczestników spotkań aby wypełnili ankietę pozwalającą nam przyjrzeć się różnym aspektom leczenia bólu. Wśród ankietowanych pacjentów znaczna grupa odpowiadających osób, zgłosiła działania niepożądane przyjmowanych leków przeciwbólowych, z których jako najbardziej dokuczliwe zostały wskazane zaparcia. Dla prawie połowy pacjentów działania niepożądane leków przeciwbólowych były przyczyną zmniejszenia dawki leku bądź nawet jego odstawienia. Po refundacji leku Targin, sytuacja pacjentów uległa znacznej poprawie.

Obecnie przeprowadziliśmy ankietę wśród lekarzy rodzinnych, dotyczących leczenia pacjentów z bólem przewlekłym, lekami opioidowymi. Najczęstszym problemem przy stosowaniu opioidów, zgłaszanym przez lekarzy POZ (50%) i pacjentów (30%) są zaparcia poopiodowe.

Zaparcia poopiodowe mogą prowadzić do licznych powikłań: zaburzeń wchłaniania leków doustnych, zatrzymania moczu, wystąpienia lub nasilenia bólu brzucha, utraty apetytu, rozwoju guzków krwawiczych. Leczenie zespołu poopiodowego porażenia jelit w skrajnych przypadkach skazuje chorego na trudne, dehumanizujące procedury medyczne, takie jak ręczna ewakuacja mas kału z odbytnicy czy też operacja kamieni kałowych połączonych z hospitalizacją. Lek Targin, refundowany obecnie tylko dla pacjentów onkologicznych, mógłby, stanowić skuteczną metodę farmakoterapii w bólu przewlekłym pochodzenia nienowotworowego.

Przyczyna 3: akceptacja Ministerstwa Zdrowia potrzeby zwiększenia nakładów na leczenie bólu

Jako działacze organizacji pacjentkach braлиśmy udział w spotkaniu zorganizowanym przez Ministra Zdrowia (Bartosza Arłukowicza), którego celem było zbadanie potrzeb w zakresie leczenia bólu. Do tej pory pacjenci otrzymywali obietnicę poprawy opieki w zakresie leczenia bólu. Mamy nadzieję, że obecny Minister Zdrowia poprze deklaracje złożone cierpiącym pacjentom.

Argumenty przeciw finansowaniu

Trudno nam, pacjentom wskazać powody, dla których lek nie powinien być refundowany. Na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, lek jest obecnie dostępny (refundowany) dla pacjentów z bólem nowotworowym.

Własne stanowisko ws. finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii

Jako pacjenci chcielibyśmy mieć dostęp do silnych leków opioidowych, które obecnie są refundowane tylko pacjentom z bólem onkologicznym i zaparciami opioidowymi. Największą obawą personelu medycznego i samych pacjentów oraz ich opiekunów są zaburzenia funkcji pracy jelit, często zwane paraliżem jelit. Jest to bolesna i upokarzająca dolegliwość. Zależy nam, aby dostęp do tej terapii mieli również chorzy z silnym bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego i towarzyszącymi zaparciami opioidowymi. Wskazujemy objęcie refundacją leku Targin (oxycodoni hydrochloridum+naloxoni hydrochloridum) we wskazaniu „Ból w przebiegu chorób nienowotworowych, u których występują zaparcia opioidowe”. Dostępność leku Targin, dla powyżej opisanej grupy pacjentów jest szansą na godne życie w chorobie i poprawę jakości życia, na zasadach opieki medycznej zagwarantowanej obecnie tylko dla pacjentów onkologicznych.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.04.2016 r., znak PLR.4600.779.2016.BR (data wpływu do AOTMiT 28.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg + 2,5 mg, EAN 5909990741878
- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg + 5 mg, EAN 5909990741366
- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg + 10 mg, EAN 5909990741472
- Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum), 60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg + 20 mg, EAN 5909990741595

we wskazaniu: silny, przewlekły ból nienowotworowy, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej to „lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, natomiast deklarowany poziom odpłatności: ryczałt. Wnioskodawca wnioskuje o włączenie leków do istniejącej grupy limitowej 150.4. Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach.

Problem zdrowotny

O bólu przewlekłym mówi się wtedy, gdy chory odczuwa dolegliwości bólowe dłużej niż 3 miesiące lub gdy utrzymują się one mimo wygojenia uszkodzonych tkanek. Wielu badaczy określa ból przewlekły jako chorobę samą w sobie, wymagającą wielokierunkowego postępowania terapeutycznego. U pacjentów cierpiących z powodu bólu przewlekłego występują podobne mechanizmy powodujące obniżenie jakości życia, obejmujące zaburzenia fizjologiczne, psychologiczne i społeczne. Ich nasilenie zależy od czasu trwania bólu i stopnia jego natężenia, a nie od przyczyny powstania bólu. Nowoczesne techniki obrazowania, takie jak pozytronowa lub fotonowa tomografia komputerowa, wskazują na neurofizjologiczne przyczyny różnic między bólem ostrym i przewlekłym. Jedną z nich jest zmniejszony przepływ krwi przez znaczne obszary wzgórza u chorych z bólem przewlekłym, natomiast u pacjentów cierpiących z powodu bólu ostrego przepływ krwi w tych rejonach mózgowia jest zwiększony. Zmniejszenie przepływu krwi, szczególnie w rejonie jądra ogoniastego wzgórza wykazano zarówno u chorych z fibromialgią, jak i z bólem neuropatycznym.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywnymi technologiami medycznymi, będą refundowane leki opioidowe: buprenorfinum, dihydrocodeinum, fentanylum, morfinum, oxycodonum, tramadolum oraz tramadolum + paracetamolum.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczna

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach dla żadnego z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności analgetycznej, stąd można uznać, iż w przypadku skuteczności analgetycznej oksykodon w połączeniu z naloksonem jest interwencją porównywalną względem oksykodonu stosowanego wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzaparciowym (PPZ).

Natomiast w przypadku skuteczności przeciwwzaparciowej stwierdzono, że opiniowana interwencja wykazuje przewagę nad oksykodonem wraz ze standardowym PPZ.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w większości punktów końcowych (oraz kliniczne w części z nich) w czasie zarówno 4 jak i 12 tygodni stosowania, wiele wyników pochodzi z metaanaliz.

Wykazano również, że terapia oksykodonom w połączeniu z naloksonem oceniana jest przez lekarzy jako skuteczniejsza w porównaniu do oksykodonu wraz ze standardowym PPZ, 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 zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie.

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)

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 przeciwwzaparciowej.

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 znamieną 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 postrzegало terapię jako powodującą dużą lub bardzo dużą poprawę (ocena w skali PGIC).

Analiza bezpieczeństwa

Analiza wnioskodawcy wykazała, że dodanie naloksonu do oksykodonu charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa w zakresie zawrotów głowy oraz zapań względem standardowej terapii przeciwwzaparciowej w połączeniu z oksykodonom w czasie 12 tyg. (metaanalizy wyników z badań *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* oraz *Vondrackova 2008*).

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa stosowania oksykodonu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym PPZ wykazała w większości punktów końcowych brak istotnie statystycznych różnic. Stwierdzono natomiast częstsze występowanie rwy kulszowej w grupie przyjmującej oksykodon w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu w połączeniu ze standardowym PPZ, 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 przeciwwzaparciowej charakteryzuje się porównywalnym dobrym profilem bezpieczeństwa.

W badaniu *Ueberall 2016* raportowano zarówno działania jak i zdarzenia niepożądane. W przypadku działań niepożądanych stwierdzono statystycznie istotne rzadsze występowanie nudności i zapań 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.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności OXS vs. OKS + NAL, przyjmując roczny horyzont czasowy. W opinii analityków nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ustawy refundacyjnej. Skuteczność OKS + NAL vs. OKS modelowano na podstawie odsetka pacjentów z zaparciami.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OKS+NAL w miejsce OKS jest droższe i skuteczniejsze. Z perspektywy NFZ oszacowany ICUR dla porównania OKS+NAL vs OKS wyniósł 62 678,68 PLN bez RSS i [REDAKTOWANE]. Natomiast z perspektywy wspólnej oszacowany ICUR dla porównania OKS+NAL vs OKS wyniósł 60 387,32 PLN bez RSS i [REDAKTOWANE]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ceny progowe z perspektywy NFZ nie istnieją z uwagi na mechanizm grupy limitowej. Ceny progowe z perspektyw wspólnej progowe są wyższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Targin spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie 1,6 mln PLN w I roku analizy i 2,1 mln PLN w II roku analizy w wariantcie bez RSS. Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Według przedstawionych wyników analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją leku Targin wiąże się ze wzrostem wydatków również z perspektywy wspólnej.

Natomiast wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją leku Targin spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie 4,8 mln PLN w I roku analizy i 5,5 mln PLN w II roku analizy w wariantcie bez RSS. Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka w [REDAKTOWANE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (HAS 2015, PBAC 2015, NCPE 2010, PBAC 2010) i 5 rekomendacji negatywnych (HAS 2015, PBAC 2015, CADTH 2012, NCPE 2010, SMC 2009). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na akceptowalną efektywność kosztową terapii. W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na brak dowodów na przewagę oksykodonu/naloksonu nad komparatorami. W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Burness 2014 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
- Clemens 2010 Clemens K. E., M kus 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
- Coluzzi 2014 Coluzzi F., Ruggeri M., Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain, *Current Medical Research and Opinion* 2014, 30 (6): 1139-1151
- DePriest 2014 DePriest A. Z., Miller K., Oxycodone/Naloxone: Role in Chronic Pain Management, Opioid-Induced Constipation, and Abuse Deterrence, *Pain Ther* 2014, (3): 1-15
- Fanelli 2015 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
- Ford 2013 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
- Gatti 2013 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.
- Hesselbarth 2014 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
- Leppert 2014 Leppert W., Oxycodone/Naloxone in the Management of Patients with Pain and Opioid-Induced Bowel Dysfunction, *Current Drug Targets* 2014, (15): 124-135
- Löwenstein 2009 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.
- Meissner 2009 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.
- Nadstawek 2008 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.
- Poelaert 2015 Poelaert J., Koopmans-Klein G., Dihl 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
- Rychlik 2012 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-and-costs-of-a-combination-of-oxycodone-naloxone-in-low-back-pain-patients> (data dostępu: 12.07.2013)
- Rychlik 2011 Rychlik R., Kiencke P., Kresimon J., Health services research on HRQoL and pharmacoeconomics of low back pain patients treated with oxycodone/naloxone or other step III opioids, *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2011, 16 (SUPPL. 1): S10-S19.
- Schutter 2010 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.
- Simpson 2008 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.
- Thakur 2015 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
- Ueberall 2015a 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
- Ueberall 2015b 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
- Ueberall 2016 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
- Vondrackova 2008 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AMDG 2015	AMDG, Agency Medical Director's Group, Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain, 3rd Edition, June 2015, www.agencymeddirectors.wa.gov (data dostępu 24.05.2016 r)
AOTM 2011	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
AOTM 2014a	Rekomendacja nr 5/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 10+5mg, 30tabl., Targin, Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum, tabl., o przedłużonym uwalnianiu, 20+10mg, 30tabl
AOTM 2014b/c/d	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) EAN 5909990741359, EAN 5909990741465, EAN 5909990741861 we wskazaniu: nowotwory złośliwe
CADTH 2012	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
HAS 2015	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis 3 juin 2015, Targinact, 2015
ICSI 2016	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 24.05.2016 r)
NCPE 2010	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: 20.06.2015 r.)
NTA-NHS 2016	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 24.05.2016 r)
PBAC 2015	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: 20.06.2016 r.)
PBAC 2010	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.)
PTBB-PTN-PTMR 2015	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
PTMP 2009	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
SIGN 2013	SIGN, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of chronic pain, 136, Dec 2013, http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf (data dostępu 24.05.2016 r)
SIGN 2009	Scottish Medicines Consortium, oxycodone/naloxone 10mg/5mg and 20mg/10mg prolonged release tablets (Targinact®) No. (541/09), 2009

Pozostałe publikacje

ChPL Targin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Targin (07.2015)
Chou 2014	Chou R, Deyo R, Devine B, Hansen R, Sullivan S, Jarvik JG, Blazina I, Dana T, Bougatsos C, Turner J. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain. Evidence Report/Technology Assessment No. 218. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 14-E005-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; September 2014. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
Dobrogowski 2011	Dobrogowski J i in. Patofizjologia i klasyfikacja bólu. Polski Przegląd Neurologiczny 2011; 7 (1): 20–30
Dunlop 2012	Dunlop W., Uhl R., Khan I., Taylor A., Barton G., Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: a UK cost-utility analysis, J Med Econ. 2012;15(3):564-75. doi: 10.3111/13696998.2012.665279. Epub 2012 Feb 23
Gerlier 2009	Gerlier L., Lamotte M., Van Megen Y., Treatment of moderate to severe pain with oxycodone/naloxone to reduce opioid-induced constipation: a cost-utility analysis in Belgium and the Netherlands (abstract PG115) Value Health 2009, 12(7):A348
Lisowska 2007	Lisowska B., Rell-Bakalarska M., Rutkowska-Sak L. Zastosowanie opioidów w leczeniu bólu w chorobach reumatycznych; Reumatologia 2007; 45, 1: 46-49
Malec-Milewska 2012	Malec-Milewska M. Zasady stosowania opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym w Polsce. Medycyna Praktyczna http://www.mp.pl/bol/badania/72530,zasady-stosowania-opioidow-w-przewleklym-bolu-nienowotworowym-w-polsce

12. Załączniki

- Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji
- Zał. 2. Wykaz refundowanych opioidów wraz z wielkością refundacji za DGL.
- Zał. 3. Kwestionariusze i skale wykorzystane w AKW wnioskodawcy