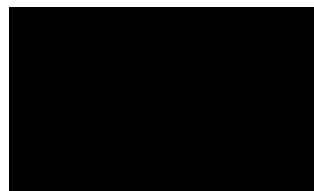




**ORAMORPH® (20 mg/ml MORFINY SIARCZANU,  
KROPLE DOUSTNE, ROZTWÓR)  
W LECZENIU BÓLU W PRZEBIEGU NOWOTWORÓW  
ZŁOŚLIWYCH, NEURALGII POPÓŁPAŚCOWEJ  
PRZEWLEKŁEJ, WIELOOBJAWOWEGO MIEJSCOWEGO  
ZESPOŁU BÓLOWEGO TYPU I - ODRUCHOWA  
DYSTROFIA WSPÓŁCZULNA ORAZ TYPU II –  
KAUZALGIA.**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)  
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ KLINICZNYCH**



Kraków, luty 2023

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<b>Analizę kliniczną opracowało</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy klinicznej</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b>	L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. Strada Statale 67, Tosco Romagnola 50018 Scandicci (FI) Włochy		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	9
STRESZCZENIE .....	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	27
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	27
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	27
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	28
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	29
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	30
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	32
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	33
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH) .....	34
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	37
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	38
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	42
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	56
4.1. WSTĘP.....	56
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	56
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO.....	61
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO – badania randomizowane.....	63
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO – pozostałe badania .....	96
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU INNEGO NIŻ NOWOTWOROWY.....	103
6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA SILNEGO BÓLU INNEGO NIŻ NOWOTWOROWY .....	111
6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA SILNEGO BÓLU LUB BÓLU NIEUSTĘPUJĄCEGO PO LEKACH PRZECIWBÓLOWYCH O SŁABSZYM DZIAŁANIU – WE WSKAZANIU BÓL INNY NIŻ NOWOTWOROWY .....	119
7. ZESTAWIENIE WYNIKÓW DOTYCZĄCYCH SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA SILNEGO BÓLU LUB BÓLU NIEUSTĘPUJĄCEGO PO LEKACH PRZECIWBÓLOWYCH O SŁABSZYM DZIAŁANIU, W SZCZEGÓLNOŚCI W BÓLU NOWOTWOROWYM.....	122
8. OCENA FARMAKOKINETYKI TABLETEK SIARCZANU MORFINY O NATYCHMIASTOWYM UWALNIANIU .....	128
9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA SILNEGO BÓLU LUB BÓLU NIEUSTĘPUJĄCEGO PO LEKACH PRZECIWBÓLOWYCH O SŁABSZYM DZIAŁANIU, W SZCZEGÓLNOŚCI BÓLU NOWOTWOROWEGO W PORÓWNIANIU POŚREDNIM DO KOMPARATORÓW ....	134
10. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MORFINY W POSTACI TABLETEK O NATYCHMIASTOWYM UWALNIANIU .....	140
11. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ.....	145
12. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI SIARCZANU MORFINY – WYNIKI POZOSTAŁYCH BADAŃ .....	151
13. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU.....	159

13.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU .....	159
14. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	162
14.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	162
14.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	162
15. DYSKUSJA.....	164
16. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	177
17. WNIOSKI KOŃCOWE .....	182
18. BIBLIOGRAFIA .....	186
19. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW.....	200
20. ANEKS .....	208
20.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	208
20.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	222
20.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO .....	224
20.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .....	225
20.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA SIARCZANU MORFINY .....	261
20.6. CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	273
20.7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI ROZTWORU DOUSTNEGO..	278
20.8. OCENA BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ COCHRANE COLABORATION - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH .....	290
20.9. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS .....	295
20.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	296
20.11. OCENA WŁĄCZONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2 .....	297
20.12. OPIS SKAL/KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ .....	301
20.13. TABELY POMOCNICZE.....	304
20.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU .....	310
20.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU” .....	316

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ACEI</b>	ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i> ; Inhibitor konwertazy angiotensyny
<b>ACS</b>	ang. <i>Acute Coronary Syndrome</i> ; Ostry zespół klatki piersiowej
<b>AE</b>	ang. <i>Adverse Event</i> ; Zdarzenie niepożądane
<b>AK</b>	Analiza kliniczna
<b>AMSTAR</b>	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala stosowana do oceny jakości przeglądów systematycznych
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
<b>ARB</b>	ang. <i>Angiotensin Receptor Blocker</i> ; Bloker receptora angiotensyny
<b>AUC</b>	ang. <i>Area Under The Curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą
<b>BMI</b>	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
<b>BPI-SF</b>	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> ; Krótki inwentarz bólu
<b>CDSR</b>	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
<b>CHMP</b>	ang. <i>The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>Cmax</b>	ang. <i>Maximal Plasma Concentration</i> ; Maksymalne stężenie leku w osoczu
<b>Cmin</b>	ang. <i>Minimal Plasma Concentration</i> ; Minimalne stężenie leku w osoczu
<b>CV</b>	ang. <i>Coefficient of Variation</i> ; Współczynnik zmienności
<b>DLCO</b>	ang. <i>Diffusing Capacity for Carbon Monoxide</i> ; Zdolność rozpraszania tlenku węgla
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
<b>eGFR</b>	ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> ; Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>ESPC</b>	ang. <i>European Assotiation for Palliative Care</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej
<b>FACT-G</b>	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ;

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Funkcjonalna Ocena Terapii Nowotworu
<b>FLACC</b>	ang. <i>Face, Legs, Activity, Cry and Consolability</i> ; Skala Twarz, Nogi, Aktywność, Płacz i Poczucie
<b>FVC</b>	ang. <i>Forced Vital Capacity</i> ; Nateżona pojemność życiowa
<b>GAD-7</b>	ang. <i>Generalized Anxiety Disorder-7</i> ; Kwestionariusz uogólnionego zaburzenia lękowego
<b>HC</b>	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
<b>IASP</b>	ang. <i>International Association for the Study of Pain</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu
<b>IARC</b>	ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> ; Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10
<b>ICD-11</b>	ang. <i>International Classification of Diseases 11th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 11
<b>ILD</b>	ang. <i>Interstitial Lung Disease</i> ; Śródmiąższowa choroba płuc
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IR</b>	ang. <i>Immediate-release</i> ; Natychmiastowe uwalnianie
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>IV</b>	ang. <i>Intravenous</i> ; Podanie dożylnie
<b>KBILD</b>	ang. <i>King's Brief Interstitial Lung Disease</i> ; Kwestionariusz Stanu Zdrowia
<b>LTOT</b>	ang. <i>Long Term Oxygen Therapy</i> ; Długotrwała tlenoterapia
<b>MD</b>	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
<b>MedDRA</b>	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MPAC</b>	ang. <i>Memorial Pain Assessment Card</i> ; Karta oceny bólu Memorial
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ;

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NIHR</b>	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
<b>NRS</b>	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> ; Punktowa skala numeryczna
<b>NT-proBNP</b>	ang. <i>N-terminal pro-brain Natriuretic Peptide</i> ; N-końcowy pro-mózgowy peptyd natriuretyczny
<b>NYHA</b>	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>M3G</b>	Metabolit 3-glukuronidu morfiny
<b>M6G</b>	Metabolit 6-glukuronidu morfiny
<b>ODT</b>	ang. <i>Orodispersible Tablet</i> ; Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
<b>OR</b> <small>Peto</small>	ang. <i>Odds Ratio Peto</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>P</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).
<b>PaO2</b>	ang. <i>Patrial Oxygen Pressure</i> ; Ciśnienie parcjalne tlenu
<b>PaCO2</b>	ang. <i>Partial Pressure of Carbon Dioxide</i> ; Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla
<b>PCA</b>	ang. <i>Patient Controlled Analgesia</i> ; Analgizacja kontrolowana przez pacjenta
<b>PEFR</b>	ang. <i>Peak Expiratory Flow Rate</i> ; Szczytowe natężenie przepływu wydechowego
<b>PHQ-9</b>	ang. <i>Patient Health Questionnaire-9</i> ; Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny, badanie
<b>PID</b>	ang. <i>Pain Intensity Difference</i> ; Wynik intensywności bólu
<b>PP</b>	ang. <i>Per Protocol</i> ; Populacja zgodna z protokołem
<b>PPI</b>	ang. <i>Present Pain Intensity</i> ; Aktualna skala natężenia bólu
<b>PRI</b>	ang. <i>Pain Rating Index</i> ; Wskaźnik oceny bólu
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>PTAiIT</b>	Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii
<b>PTBB</b>	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
<b>PTMP</b>	Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej
<b>PTMR</b>	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
<b>RR</b>	ang. <i>Rate Ratio</i> ; Współczynnik częstości
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>SAE</b>	ang. <i>Serious Adverse Event</i> ; Ciężkie działanie/zdarzenie niepożądane
<b>SCD</b>	ang. <i>Sickle Cell Disease</i> ; Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SF-36</b>	ang. <i>Short-Form Healthy Survey</i> ; Krótka ankieta zdrowotna
<b>SPID</b>	ang. <i>Sum of Pain Intensity Difference</i> ; Suma różnic w intensywności bólu
<b>SR</b>	ang. <i>Sustained-release</i> ; Przedłużone uwalnianie
<b>STAI</b>	ang. <i>State Trait Anxiety Inventory</i> ; Inwentarz Stanu i Cechy Lęku
<b>Tmax</b>	ang. <i>Time to Maximum Plasma Concentration</i> ; Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu
<b>URPLWiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa
<b>VRS</b>	ang. <i>Verbal Rating Scale</i> ; Słowna skala oceny
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WMD</b>	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Różnica średnich ważonych



Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [40]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY KLINICZNEJ

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór), w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulgalgii. Zgodnie z warunkami rejestracji produkt leczniczy może być stosowany w terapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia zgłaszających silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku): stanowią chorzy wymagający leczenia bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Zgodnie z warunkami rejestracji produkt leczniczy Oramorph® może być stosowany w terapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia zgłaszających silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy; wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się więc we wskazaniu zarejestrowanym i jest węższe niż wskazanie zarejestrowane;

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podawanie siarczanu morfiny w postaci kropli doustnych (20 mg/ml, roztwór), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Oramorph® [29];

**(C) komparator** (refundowaną interwencją alternatywną), którym będzie:

- siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu – komparator podstawowy;
- siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć – komparator dodatkowy<sup>1</sup>.

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (ocena natężenia bólu w wizualnej skali analogowej [ang. *Visual Analog Scale*, VAS], w aktualnej skali natężenia bólu [ang. *Present Pain Intensity*, PPI], w punktowej skali numerycznej [ang. *Numerical Rating Scale*, NRS] i werbalnej [ang. *Verbal Rating Scale*, VRS]; ocena bólu dokonywana przez pielęgniarkę w punktacji 0-3; częstość występowania bólu przebijającego; ocena konieczności zastosowania dodatkowej dawki morfiny; czas, w którym przyjmowano uzupełniającą dawkę morfinę przez cały 12 godzinny odstęp między kolejnymi dawkami; ulga w bólu w skali kategorycznej i wizualnej skali analogowej [ang. *Visual Analog Scale*, VAS]; długość snu w dzień i w nocy; czas z odpowiednią kontrolą bólu; czas do uzyskania odpowiedniej kontroli bólu; odsetek pacjentów z redukcją bólu o >50% względem wartości wyjściowych), jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: zdarzeń/działań niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych; ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/działań niepożądanych, zdarzeń/działań niepożądanych; trwałego przerwania leczenia/rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych; zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/działań niepożądanych; zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych) a także ocena sprawności w skali Karnofsky'ego oraz ocena satysfakcji ze stosowanego leczenia/drogi podania.

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) został złożony w związku z pilną potrzebą zapewnienia dostępności refundowanej morfiny w postaci doustnej, o niezmodyfikowanym [natychmiastowym] uwalnianiu. Produkt leczniczy Oramorph® w postaci kropli doustnych ma zastępować inny, refundowany produkt leczniczy Sevredol®, którego dostępność na rynku farmaceutycznym w Polsce jest ograniczona [73]. W związku z tym jako podstawowy komparator dla produktu Oramorph® wybrano morfinę o niezmodyfikowanym uwalnianiu w postaci tabletek (w Polsce jedynym refundowanym produktem leczniczym jest Sevredol®), który zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej jest stosowany w tych samych wskazaniach klinicznych, co wnioskowana interwencja.

<sup>1</sup> Pomimo, że morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań jest refundowana i zarejestrowana niezależnie od wieku [69] (tj. już u noworodków), to w praktyce produkt leczniczy Oramorph®, w przypadku jego refundacji, będzie zastępował morfinę w postaci roztworu do wstrzykiwań jedynie w populacji pacjentów do 6 roku życia. Wynika to z faktu, że powyżej 6 roku życia jest refundowana morfina w postaci doustnej tj. produkt leczniczy Sevredol®, stanowiąca podstawowy komparator dla wnioskowanej interwencji.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Oramorph® pokrywa się ze wskazaniami objętymi refundacją dla produktu leczniczego Sevredol® z różnicą dotyczącą pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [67] prezentacja produktu leczniczego Sevredol® objęta refundacją [Sevredol® 20MG] nie jest zalecana do stosowania w tej grupie wieku i na tej podstawie potencjalne stosowanie tego leku wśród pacjentów w wieku poniżej 6 r.ż. nie jest objęte refundacją [44]).

## METODY

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [39], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [40] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [41];
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne z randomizacją oraz bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali *NOS* (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali *NICE* (badania jednoramienne) oraz skali *AMSTAR 2* (przeglądy systematyczne);
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2016 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

## BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY KLINICZNEJ

Przegląd baz danych wykonany na potrzeby niniejszej Analizy klinicznej nie wykazał badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji (siarczan morfiny w postaci kropli doustnych) względem wybranych dla niej komparatorów (siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu – który jest komparatorem podstawowym oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji – który jest komparatorem dodatkowym) w poniższych wskazaniach, które obejmował wniosek refundacyjny:

- ból w przebiegu choroby nowotworowej;
- neuralgia półpaścowa przewlekła;
- wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia.

W związku z tym do zasadniczej części Analizy klinicznej postanowiono włączyć wszystkie zidentyfikowane badania dotyczące efektywności klinicznej we wskazaniach zarejestrowanych dla produktu leczniczego Oramorph krople doustne, w których oceniano wnioskowaną interwencję, niezależnie od terapii zastosowanej w grupie kontrolnej.

Przegląd systematyczny na potrzeby niniejszej Analizy klinicznej przeprowadzono szerzej, zgodnie ze wskazaniami opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Oramorph®, nie ograniczono się do bólu nowotworowego, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulalgii.

W ramach niniejszego opracowania zidentyfikowano i omówiono:

- badania przeprowadzone w populacji pacjentów cierpiących na ból nowotworowy:
  - 7 badań randomizowanych:
    - dotyczących porównania farmakoterapii doustnym roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu z doustnymi tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu – Thirwell i wsp. 1989

- [5], Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkinstall i wsp. 1989 [7], Ventafridda i wsp. 1989 [8], Panish i wsp. 1993 [9], Finn i wsp. 1993 [10], Walsh i wsp. 1992 [11] i Deschamps i wsp. 1992 [12];
- 2 badania nierandomizowane:
    - dotyczące oceny skuteczności farmakoterapii doustnym roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu: badanie o akronimie MERITO [14];
    - uwzględniające porównanie doustnej farmakoterapii roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w odniesieniu do farmakoterapii doustnej tabletkami zawierającymi siarczan morfiny o przedłużonym uwalnianiu – Faura i wsp. 1996 [13];
  - badania przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem innym niż nowotworowy:
    - 2 badania randomizowane:
      - zawierające porównanie doustnego podawania roztworu siarczanu morfiny w postaci kropli o natychmiastowym uwalnianiu z placebo u pacjentów z włóknieniową chorobą śródmiąższową płuc (Kronborg-White i wsp. 2020 [1], [2]) oraz z doustnym oksykodonem u pacjentów z dusznościami i przewlekłą niewydolnością serca (Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]);
    - 3 badania jednoramienne:
      - badanie o akronimie ORTIBER [15], TIME [16] i ORTIBARN [17];
  - badania o niższej wiarygodności, niespełniające warunków do włączenia do zasadniczej części analizy, głównie z uwagi na fakt, że wnioskowaną interwencję stosowano w leczeniu ostrych bólów, niewywołanych chorobami przewlekłymi:
    - 5 badań randomizowanych: Fanelli i wsp. 2014 [21], Hanks i wsp. 1981 [24], Wilder-Smith i wsp. 1994 [25], McCormack i wsp. 1993 [26], Simon i wsp. 2016 [27];
    - 2 badania jednoramienne: Delgove i wsp. 2019 [22], Gourlay i wsp. 1995 [23];
    - 1 badanie prospektywne: Welsh i wsp. 1983 [28];
  - 1 badanie randomizowane, pilotażowe dotyczące oceny profilu farmakokinetycznego, w którym porównywano tabletki powlekane siarczanu morfiny w dawce 10 mg (Sevredol®) z doustnym roztworem w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml (Oramorph®): Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18];
  - 1 badanie randomizowane, w którym porównywano siarczan morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (wybranych jako komparator podstawowy) z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu, którego wyniki przedstawiono poglądowo ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego: Christrup i wsp. 1999 [19];
  - 1 badanie randomizowane, w którym porównywano siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych (wybranych na komparator dodatkowy względem interwencji wnioskowanej) z kombinacją siarczanu morfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych z doustną tabletką o przedłużonym uwalnianiu, którego wyniki przedstawiono poglądowo ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego: Sun i wsp. 2022 [20];
  - dodatkowe publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa morfiny: [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36];
  - opracowania (badania) wtórne będące przeglądami systematycznymi bez meta-analizy sieciowej: Wiffen i wsp. 2016 [37], Wiffen i wsp. 2014 [38].

## WYNIKI

**Analiza efektywności klinicznej siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego w leczeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego – badania włączone do zasadniczej części analizy**

**Kluczowe informacje dotyczące metodologii przeprowadzonych badań pierwotnych dotyczących stosowania siarczanu morfiny w przypadku bólu nowotworowego.**

Referencja	Projekt badania	Populacja	Porównanie/ Interwencja	Okres leczenia i obserwacji
<b>Thirwell i wsp. 1989 [5]</b>	Rrandomizowane, podwójnie zaślepione, w układzie krzyżowym.	Pacjenci cierpiący na przewlekły silny ból nowotworowy, N=23.  Nieopiodowe leki przeciwbólowe i inne leki, które były rutynowo przyjmowane przez pacjentów przed badaniem, były kontynuowane w stałych dawkach podczas badania. Leki przeciwwymiotne były przepisywane w razie potrzeby podczas badania.	Doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 20 mg, podawany co 4 godziny (N=12) vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 mg, podawane co 12 godzin lub co 8 godzin u pacjentów, którzy wymagali dawki 90 mg/dobę (N=11).	Okres leczenia wynosił co najmniej 5 dni dla każdej fazy badania.
<b>Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkininstall i wsp. 1989 [7]</b>	Randomizowane, podwójnie zaślepione, w układzie krzyżowym, wielośrodkowe.	Pacjenci w wieku powyżej 19 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową, N=17.  Leczenie lekami przeciwbólowymi, które były częścią regularnej terapii pacjenta, było kontynuowane w stabilnych dawkach przez cały okres badania.	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu o mocy 5 mg/ml, podawany co 4 godziny vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu o mocy 30, 60 i 100 mg, podawane co 12 godzin.	Po okresie miareczkowania dawki przydzielonego badanego leku utrzymywano przez 10 dni a następnie pacjentów przestawiono na identyczną dzienną dawkę drugiego z badanych leków przez dodatkowe 10 dni.
<b>Ventafridda i wsp. 1989 [8]</b>	Referencja opisuje dwa badania: pierwsze było badaniem randomizowanym a drugie badaniem otwartym.	Pacjenci cierpiący na zaawansowany ból nowotworowy, N=70.  Jako leki wspomagające zastosowano niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz lek przeciwwymiotny o działaniu ośrodkowym.	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany co 4 godziny. Początkowe dawki roztworu morfiny wahały się od minimum 24 mg/dobę do maksymalnie 144 mg/dobę podawane w postaci 4% roztworu, tj. 4 mg/ml) (N=35) vs Doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane co 12 godzin. Początkowe dawki morfiny wahały się od minimum 20 mg/dobę do maksymalnie 120 mg/dobę (podawane w postaci tabletek o dawce 10mg i 30 mg) (N=35).	Okres leczenia wynosił co najmniej 14 dni.

Referencja	Projekt badania	Populacja	Porównanie/Interwencja	Okres leczenia i obserwacji
<b>Panish i wsp. 1993 [9]</b>	Randomizowane, pojedynczo zaślepione, w układzie krzyżowym, jednośrodkowe.	Pacjenci cierpiący na zaawansowaną chorobę nowotworową i doświadczający z tego względu silnego bólu, N=49.	Doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 5-10 mg co 4 godziny (N=22) vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 10 lub 30 mg co 12 godzin (N=27).	Okres leczenia wyniósł 7 dni pierwszym lekiem i co najmniej 7 dni drugim lekiem.
<b>Finn i wsp. 1993 [10]</b>	Randomizowane, podwójnie zaślepione, w układzie krzyżowym, kontrolowane, wielośrodkowe.	Pacjenci ambulatoryjni w wieku powyżej 18 lat z oczekiwaną długością życia dłuższą niż tydzień, ale krótszą niż 6 miesięcy i z niezmiennym silnym bólem nowotworowym, który wymagał leczenia stabilną, dzienną dawką co najmniej 60 mg doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, N=34.	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany w dawce 20 mg/ml co 4 godziny i tabletki placebo, identyczny z siarczanem morfiny w postaci roztworu o przedłużonym uwalnianiu podawanym co 12 godzin (N=15) vs doustny roztwór siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawany w dawce 30 mg co 12 godzin i roztwór placebo, identyczny z siarczanem morfiny w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny (N=19).	Okres leczenia wyniósł 3 dni dla pierwszego leku i 3 dni dla leku alternatywnego.
<b>Walsh i wsp. 1992 [11]</b>	Randomizowane, podwójnie zaślepione, w układzie krzyżowym, wielośrodkowe.	Hospitalizowani pacjenci powyżej 18 roku życia, odczuwający przewlekły, silny ból nowotworowy, z oczekiwaną długością życia przekraczającą tydzień w chwili włączenia do badania, N=27.	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce, podawany w dawce 30 mg co 4 godziny (N=13) vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin (N=14).	Okres leczenia wyniósł 2 dni pierwszym lekiem i 3 dni drugim lekiem.
<b>Deschamps i wsp. 1992 [12]</b>	Randomizowan, podwójnie zaślepione, w układzie krzyżowym, wielośrodkowe.	Pacjenci powyżej 18 roku życia, odczuwający silny ból nowotworowy z powodu przerzutów o takim nasileniu, że uzasadnione było przyjmowanie opioidów, N=20.  Jednak niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz leki przeciwwymiotne stosowane przed włączeniem do badania były utrzymywane w tych samych dawkach podczas badania.	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny. W miesiącu poprzedzającym fazę miareczkowania wszyscy pacjenci otrzymywali opioidy, głównie morfinę, w dawkach dziennych od 60 do 300 mg (średnio 200 mg ± 112 mg) (N=10) vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin. W ciągu miesiąca poprzedzającego fazę miareczkowania wszyscy, oprócz jednego pacjenta, otrzymywali morfinę w dawkach dobowych od 60 do 780 mg (średnio 310 mg ± 252 mg) (N=12).	Okres leczenia wyniósł 7 dni pierwszym lekiem i 7 dni drugim lekiem.

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systemtyczny badań.



Referencja	Projekt badania	Populacja	Porównanie/Interwencja	Okres leczenia i obserwacji
<b>Faura i wsp. 1993 [13]</b>	Otwarte.	Pacjenci, którzy cierpieli na przewlekły ból nowotworowy i przyjmowali doustnie roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu lub tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, w zindywidualizowanych i regularnych dawkach, N=39.	Doustny roztwór siarczanu morfiny, podawany co 4 godziny. Średnia dawka na dobę wynosiła 219 mg (zakres 30 - 900 mg) (N=15) vs doustny roztwór siarczanu morfiny, podawany co 4 godziny. Średnia dawka na dobę wynosiła 219 mg (zakres 30 - 900 mg) (N=24).	Okres leczenia wynosił 7 miesięcy.
<b>Badanie o akronimie MERITO [14]</b>	Otwarte, jednoramiennie.	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym, niestosujący wcześniej morfiny lub innych silnych opioidów, aktualnie przyjmujący leki przeciwbólowe I lub II szczebla drabiny analgetycznej WHO, N=159. Podczas badania kontynuowano stosowanie dotychczas przyjmowanych leków przeciwbólowych w stałych dawkach.	Doustny siarczan morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu [zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowano Oramorph® w postaci roztworu], w początkowej dawce wynoszącej 5 (w przypadku pacjentów z bólem nieodpowiednio kontrolowanym pomimo stosowania leków przeciwbólowych z I stopnia drabiny analgetycznej WHO, tj. niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub paracetamol) lub 10 mg (w przypadku pacjentów z bólem nieodpowiednio kontrolowanym pomimo stosowania leków przeciwbólowych z II stopnia drabiny analgetycznej WHO tj. kodeiny z paracetamolem, tramadolu) co 4 godziny (N=159).	Okres leczenia i obserwacji wynosił 5 dni.
<b>Badanie o akronimie ORTIBER [15]</b>	Otwarte, prospektywne, jednoramiennie, obserwacyjne.	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, niestosujący lub stosujący wcześniej opioidy, N=172.	<u>Terapia początkowa</u> Doustny siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu [zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowano Oramorph® w postaci roztworu], w początkowej dawce wynoszącej 5 mg (w przypadku pacjentów niestosujących wcześniej opioidów) lub 10 mg (w przypadku pacjentów stosujących wcześniej opioidy) co 4 godziny.  <u>Terapia stała</u> Siarczan morfiny o przedłużonym uwalnianiu w ekwiwalencie dawki odpowiadającym dotychczas stosowanemu dawkowaniu morfiny o szybkim uwalnianiu.	Okres leczenia i obserwacji wynosił 5 dni w czasie fazy początkowej, w której stosowano siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu, a następnie 30 dni, podczas których pacjenci stosowali stałą terapię siarczanem morfiny o przedłużonym uwalnianiu.

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systemtyczny badań.



Referencja	Projekt badania	Populacja	Porównanie/Interwencja	Okres leczenia i obserwacji
<b>Badanie o akronimie TIME [16]</b>	Otwarte, prospektywne, jednoramienne, obserwacyjne.	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, z epizodami bólu przebijającego, N=85.	Doustny siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu [Oramorph®; zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowany w postaci roztworu] w dawce od 10 do 20 mg co 4 godziny (6 razy na dobę) w celu stabilizacji bólu.	Okres leczenia i obserwacji wynosił 14 dni.
<b>Badanie o akronimie ORTIBARN [17]</b>	Otwarte, prospektywne, jednoramienne, obserwacyjne.	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, stosujący wcześniej opioidy, N=326.	<u>Terapia początkowa</u> [Siarczan] morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu, stosowany doustnie [Oramorph®; zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowany w postaci roztworu] w dawce od 5 do 10 mg co 4 godziny (w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze terapie). <u>Terapia stała</u> Początkowa terapia morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu była przepisana na minimum liczby dni niezbędnych do opanowania bólu. Po osiągnięciu tego celu pacjenci otrzymywali leczenie opioidem o przedłużonym uwalnianiu innego typu niż poprzednio przyjmowany.	Okres leczenia wynosił do 7 dni fazy początkowej i następane 14 dni stałej terapii.
<b>Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2]</b>	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane.	Dorośli pacjenci z rozpoznaniem włóknieniowej choroby śródmiąższowej płuc, N=36.	Doustne krople siarczanu morfiny w dawce 5 mg na dobę podawane co 4 godziny (N=18) vs placebo (N=18).	Okres leczenia wynosił tydzień, po którym następowały 4 tygodnie obserwacji.
<b>Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]</b>	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie krzyżowym, kontrolowane.	Dorośli pacjenci ambulatoryjni z przewlekłą niewydolnością serca doświadczający duszności, N=35.	Doustny siarczan morfiny w dawce 5 mg, podawany co 4 godziny vs doustny oksykodon w dawce 2,5 mg na dobę vs placebo.	Okres leczenia wynosił 4 dni dla każdej interwencji, z trzema dniami przerwy pomiędzy.

#### Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa morfiny w postaci doustnego roztworu z badań randomizowanych i nierandomizowanych, dla bólu nowotworowego i wskazań innych niż ból nowotworowy przedstawiono w poniższej tabeli.



Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systemtyczny badań.



**Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności stosowania morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy w oparciu o wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych z grupą kontrolną czy badań jednoramiennych.**

Porównanie	Źródło	Wynik porównania	Wartość p	
<b>Natężenie bólu w skali VAS [cm], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkininstall i wsp. 1989 [7]	1,57 ± 1,62 vs 1,36 ± 1,68	0,30
		Panish i wsp. 1993 [9]	2,8 ± 1,9 vs 3,2 ± 2,0	>0,05
		Finn i wsp. 1993 [10]	2,00 ± 0,24 vs 1,98 ± 0,23	>0,05
		Walsh i wsp. 1992 [11]	19,69 ± 2,23 vs 24,82 ± 2,64	>0,05
		Deschamps i wsp. 1992 [13]	1,4 ± 0,2 vs 1,3 ± 0,1	>0,05
<b>Natężenie bólu w skali PPI, średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Thirlwell i wsp. 1989 [5]	0,57 ± 0,63 vs 0,55 ± 0,58	0,85
		Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkininstall i wsp. 1989 [7]	1,12 ± 0,98 vs 1,05 ± 0,90	>0,05
<b>Natężenie bólu w skali numerycznej [punkty], średnia</b>				
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu	Badanie o akronimie MERITO [14]	2,43 po 3 dniach terapii 1,67 po 5 dniach terapii	<b>&lt;0,001</b>	
Roztwór siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu	Badanie o akronimie TIME [16]	2,53 po 7. dniach terapii i 1,98 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nowotworowym  1,38 po 7. dniach terapii i 1,00 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nienowotworowym	<b>&lt;0,001</b>	
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu	Badanie o akronimie ORTIBARN [17]	3,7 (SD=1,7)	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Zintegrowany wynik natężenia bólu, średnia różnica w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Ventafridda i wsp. 1989 [8]	19,4 vs 22,5	>0,05
<b>Natężenie bólu oceniane przez pielęgniarkę [punktacja 0-3], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	1,2 ± 0,7 vs 1,3 ± 0,8	>0,05
<b>Konieczność zastosowania ratunkowej dawki morfiny w bólu przebijającym</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkininstall i wsp. 1989 [7]	72 dawki odpowiadające 2 320 mg vs 84 dawki odpowiadające 2 330 mg	>0,05
		Deschamps i wsp. 1992 [13]	15,4 ± 18,4 mg vs 23,7 ± 23,8 mg	>0,05

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia. Przegląd systemtyczny badań.



Porównanie		Źródło	Wynik porównania	Wartość p
<b>Epizod bólu przebijającego, średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Finn i wsp. 1993 [10]	0,2 ± 0,10 vs 0,3 ± 0,10	0,28
		Walsh i wsp. 1992 [11]	0,30 ± 0,13 vs 0,48 ± 0,2	0,36
Roztwór siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu		Badanie o akronimie TIME [16]	1,95 po 7. dniach terapii i 1,47 po 14. dniach terapii	>0,05 po 7. dniach terapii i <b>p&lt;0,05 po 14. dniach terapii</b>
<b>Czas snu w nocy, średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	7,5 ± 1,1 vs 7,3 ± 1,1	>0,05
<b>Czas snu w dzień, średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	4,3 ± 1,3 vs 4,2 ± 1,3	>0,05
<b>Średni odsetek czasu z kontrolą bólu, %</b>				
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	75% [95% CI: 70; 80]	-
<b>Odsetek pacjentów z kontrolą bólu, %</b>				
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	79% [95% CI: 72; 85]	-
<b>Zmiana jakości życia od wartości początkowej do okresu obserwacji oceniana za pomocą kwestionariusza KBDIL, średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	2,9 ± 1,6 vs 1,6 ± 1,5	>0,05
<b>Zmiana stanu emocjonalnego od wartości początkowej do okresu obserwacji oceniana za pomocą kwestionariusza GAD-7, średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	-0,4 ± 0,7 vs -0,6 ± 0,8	>0,05
<b>Stan sprawności wg Karnofsky'egg [%], średnia ± SD</b>				
Roztwór siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu		Badanie o akronimie TIME [16]	62,5 po 7. dniach terapii i 69,1 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nowotworowym 65,0 po 7. dniach terapii i 82,5 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nienowotworowym	>0,05 po 7. dniach terapii >0,05 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nowotworowym <b>i p&lt;0,05 dla pacjentów z bólem nienowotworowym</b>

PPI – skala natężenia bólu (ang. *Present Pain Intensity*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*); KBDIL - kwestionariusz stanu zdrowia (ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease*); GAD-7 - kwestionariusz uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*).

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systemtyczny badań.



**Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy w oparciu o wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych z grupą kontrolną czy badań jednoramiennych.**

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
<b>Odsetek pacjentów doświadczających nudności i wymiotów, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	17 (34,7%) vs 16 (32,6%)	0,944
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	8 vs 4	<b>&lt;0,05*</b>
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	26%	-
<b>Odsetek pacjentów doświadczających zaparć, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	16 (32,6%) vs 21 (42,8%)	0,297
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	7 vs 2	<b>&lt;0,05*</b>
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	22%	-
<b>Odsetek pacjentów doświadczających otępienia, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	6 (12,2%) vs 3 (6,1%)	0,29
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	7 vs 2	<b>&lt;0,05*</b>
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	7%	-
<b>Odsetek pacjentów doświadczających zawrotów głowy, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	11 (22,45%) vs 19 (38,8%)	0,079
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	12 vs 8	>0,05
<b>Odsetek pacjentów doświadczających świądu, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	1 (2,0%) vs 1 (2,0%)	>0,05
<b>Odsetek pacjentów doświadczających ucisku w klatce piersiowej, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	0 (0,0%) vs 2 (4,8%)	>0,05
<b>Odsetek pacjentów doświadczających senności, %</b>				
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	24%	-
<b>Ocena nasilenia nudności [w skali VAS], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Walsh i wsp. 1992 [11]	9,4 ± 1,69 vs 9,8 ± 1,95 w skali VAS	>0,05
<b>Ocena nasilenia sedacji [w skali VAS], średnia ± SEM</b>				

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systemtyczny badań.



Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Walsh i wsp. 1992 [11]	36,5 ± 3,24 vs 35,9 ± 3,33	>0,05
<b>Ocena nasilenia lęku [w skali VAS], średnia ± SEM</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Walsh i wsp. 1992 [11]	14,3 ± 1,97 vs 14,2 ± 2,38	>0,05
<b>Ocena nasilenia depresji [w skali VAS], średnia ± SEM</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Walsh i wsp. 1992 [11]	10,0 +1,84 vs 12,2 ± 2,11	>0,05
<b>Ocena nasilenia nudności [punkty], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Thirlwell i wsp. 1989 [6]	0,13 vs 0,06 w I fazie badania 0,17 vs 0,07 w II fazie badania	>0,05
		Goughnour i wsp. 1989 [7]/Arkinstall i wsp. 1989 [8]	0,58 ± 1,32 vs 0,44 ± 1,23	>0,05
		Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,39 vs 0,23	>0,05
<b>Ocena nasilenia zmęczenia [punkty], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Goughnour i wsp. 1989 [7]/Arkinstall i wsp. 1989 [8]	0,64 ± 1,30 vs 0,58 ± 1,21	>0,05
		Deschamps i wsp. 1992 [12]	1,12 vs 0,85	>0,05
<b>Ocena nasilenia zawrotów głowy [punkty], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Goughnour i wsp. 1989 [7]/Arkinstall i wsp. 1989 [8]	0,70 ± 1,10 vs 0,15 ± 0,86	>0,05
		Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,45 vs 0,53	>0,05
<b>Ocena nasilenia wymiotów [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,18 vs 0,10	>0,05
<b>Ocena nasilenia zaparć [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,35 vs 0,67	>0,05
<b>Ocena nasilenia senności [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	1,08 vs 0,93	>0,05
<b>Ocena nasilenia nerwowości [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,49 vs 0,46	>0,05
<b>Ocena nasilenia pobudzenia [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,63 vs 0,54	>0,05
<b>Ocena nasilenia suchości w ustach [punkty], średnia</b>				

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,94 vs 0,72	>0,05

\* wartość p dla zmiany proporcji od wartości początkowej do wartości zmierzonej podczas okresu obserwacji <0,05 w porównaniu z placebo.

Podsumowując, wyniki badań włączonych do zasadniczej części niniejszej analizy wskazują na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy stosowaniem siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu a siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym pod względem:

- natężenia bólu ocenianego w skali VAS (Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7], Panish i wsp. 1993 [9], Finn i wsp. 1993 [10], Walsh i wsp. 1992 [11], Deschamps i wsp. 1992 [13]) i w skali PPI (Thirlwell i wsp. 1989 [5], Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]);
- zintegrowanego wyniku natężenia bólu, raportowanego jako średnia różnica w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia (Ventafridda i wsp. 1989 [8]);
- natężenia bólu ocenianego przez pielęgniarkę w skali od 0 do 3 punktów (Panish i wsp. 1993 [9]);
- konieczności zastosowania ratunkowej dawki morfiny w celu opanowania bólu przebijającego (Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7], Deschamps i wsp. 1992 [13]);
- częstości występowania epizodów bólu przebijającego (Finn i wsp. 1993 [10]; Walsh i wsp. 1992 [11]);
- czasu snu w nocy i w trakcie dnia (Panish i wsp. 1993 [9]);
- zmiany jakości życia od wartości początkowej do wartości raportowanej w okresie obserwacji, ocenianej za pomocą kwestionariusza stanu zdrowia (ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease*, KBILD) i stanu emocjonalnego pacjentów na podstawie kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7) (Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]).

Przeprowadzona analiza wykazała także, że stosowanie roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- redukcją natężenia bólu w skali numerycznej po 3. i 5. dniach terapii w jednoramiennym badaniu o akronimie MERITO [14];
- redukcją natężenia bólu po 7. i 14. dniach terapii, zarówno dla pacjentów z bólem nowotworowym, jak i z bólem nienowotworowym w badaniu o akronimie TIME [16]
- redukcją intensywności bólu względem wartości wyjściowych w badaniu o akronimie ORTIBARN [17].

Ponadto badanie TIME [16] dowiodło, że stosowanie roztworu morfiny o szybkim uwalnianiu zmniejsza częstość pojawiania się epizodów bólu przebijającego po 14. dniach leczenia oraz poprawia stan sprawności definiowany wg Karnofsky'ego po 14. dniach leczenia dla pacjentów z bólem nienowotworowym.

We wszystkich analizowanych badaniach raportowano akceptowalny profil bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu względem siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, które są typowe dla stosowania morfiny, niezależnie od drogi podania. Jedynie w badaniu Kronborg-White i wsp. 2020 [1], [2] odnotowano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy odsetek pacjentów doświadczających nudności, wymiotów i zaparć podczas stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu podczas okresu obserwacji po tygodniu od podania pierwszej dawki leku w porównaniu z placebo.

W analizie przedstawiono jedyne badanie Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18] dotyczące oceny wyników profilu farmakokinetycznego, w którym porównywano tabletki powlekane w dawce 10 mg (Sevredol® - uznany za podstawowy komparator dla interwencji wnioskowanej w niniejszej analizie) z doustnym roztworem w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml (Oramorph®). Wykazano, że profil średniego stężenia siarczanu morfiny w osoczu w funkcji czasu był podobny po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu i doustnego roztworu. Średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) było o około 30% wyższe w przypadku podania doustnego roztworu siarczanu morfiny względem podania siarczanu morfiny w postaci tabletek powlekanych. Mediana czasu do osiągnięcia

maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax) wynosiła 0,75 godziny (zakres: 0,5–6,0) dla doustnego roztworu i 0,75 godziny (zakres: 0,5–3,0) dla tabletek powlekanych. Piętnaście z dwudziestu osób (75%) zgłosiło 99 zdarzeń niepożądanych podczas badania a większość z nich miała stopień nasilenia łagodny (66/87, 76%) lub umiarkowany (21/87, 24%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 23% w przypadku siarczanu morfiny w postaci tabletek powlekanych (20/87) oraz była nieco większa w przypadku stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (33/87, 38%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem były zaburzenia neurologiczne (senność, zawroty głowy i ból głowy) oraz żołądkowo-jelitowe (nudności i wymioty).

### **Analiza efektywności klinicznej siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego w leczeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego w porównaniu pośrednim do komparatorów**

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu z wybranymi dla niego komparatorami. W związku z tym przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych, w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z komparatorami.

Do porównania pośredniego planowano włączyć badania randomizowane uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, które oceniały skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu u pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego. W związku z tym jako wspólny komparator dla przeprowadzenia porównania pośredniego wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu; żadne ze zidentyfikowanych badań dla komparatorów nie kwalifikowało się do wykorzystania w celu przeprowadzenia porównania pośredniego. Zidentyfikowano jedno badanie, w którym porównywano profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny siarczanu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu: Christrup i wsp. 1999 [19] oraz jedno badanie randomizowane, które dotyczyło oceny siarczanu morfiny w postaci wstrzyknięć względem siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu: Sun i wsp. 2022 [19]. Wyniki badań klinicznych dla obu komparatorów nie mogły zostać wykorzystane do porównania pośredniego ze względu na fakt, że w ramionach leczenia w badaniu Sun i wsp. 2022 [20] zastosowano siarczan morfiny w postaci iniekcji oraz siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawany jednocześnie z siarczanem morfiny w postaci iniekcji a w badaniu Christrup i wsp. 1999 [19] nie odnaleziono danych na temat dawkowania leków jak i potwierdzenia, że pacjentom podawano siarczan morfiny. Z uwagi na powyższe wyniki dla obu badań przedstawiono jedynie poglądowo.

W badaniu Christrup i wsp. 1999 [19] nie wykazano istotnych różnic między preparatem o natychmiastowym uwalnianiu a preparatem o przedłużonym uwalnianiu pod względem działania przeciwbólowego i występowania skutków ubocznych. Nie było również różnicy w ogólnym wrażeniu pacjentów z przebytego leczenia obiema terapiami. Wykazano jednak, że czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia morfiny w osoczu był znacznie dłuższy w przypadku leku o przedłużonym uwalnianiu niż leku o natychmiastowym uwalnianiu, co w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest naturalną konsekwencją ich właściwości w zakresie kontrolowanego działania. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, w przypadku porównania siarczanu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu z tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu nie oczekuje się istotnych różnic w skuteczności czy profilu bezpieczeństwa pomiędzy obiema formami, z uwagi na to, że oba preparaty zawierają tę samą substancję czynną.

Z kolei w badaniu Sun i wsp. 2022 [20] porównywano siarczan morfiny podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych z terapią skojarzoną siarczanem morfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych z doustną tabletką o przedłużonym uwalnianiu. Wykazano, że stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z istotną statystycznie większą redukcją natężenia bólu po 30 minutach, 60 minutach i 3 dniach po rozpoczęciu fazy miareczkowania względem podawania jedynie podskórnych wstrzyknięć morfiny. Najczęstszym działaniem niepożądanym były zaparcia, które występowały z częstością 75,9% a następnie obserwowano nudności (54,6%), senność (50,9%) i wymioty (46,3%). Odnotowane działania niepożądane nie różniły się w zależności od grupy terapeutycznej i były typowe dla morfiny, niezależnie od drogi podania.

### Wyniki badań o niższej wiarygodności

Pomimo, że część opisanych w tym rozdziale badań była randomizowana, to nie spełniły one kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, ponieważ: nie uwzględniono w nich porównania ze zdefiniowanymi w ramach Analizy Klinicznej komparatorami, były to badania I lub II fazy i/lub stosowano w nich wnioskowaną interwencję w nieodpowiedni sposób i/lub w nieodpowiedniej populacji pacjentów i/lub nie oceniano wymaganych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

### Charakterystyka dodatkowych badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból, ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy
<b>Fanelli i wsp. [21]</b>	Badanie randomizowane, prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane, prowadzone w grupach równoległych.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci przyjmujący morfinę jednorazowo przed operacją cholecystektomii laparoskopowej, N=41.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w dawce 30 mg, N=20.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Placebo, N=21.</p> <p>Pacjenci otrzymywali nasycającą dawkę 100 mg tramadolu dożylnie na sali pooperacyjnej, jeśli ocena bólu w punktowej skali numerycznej w spoczynku przekraczała 4/10.</p>	Badanie Fanelli i wsp. [20] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji jednorazowo przed operacją, co nie miało związku z przewlekłym stanem bólowym.
<b>Hanks i wsp. [24]</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci, którzy przeszli usunięcie zębów trzonowych lub oczyszczenie zęba w znieczuleniu ogólnym. N=28.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w dawce 20 mg.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 10 mg co 12 godzin.</p>	Badanie Hanks i wsp. [23][20] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji jednorazowo przed operacją, co nie miało związku z przewlekłym stanem bólowym.
<b>Wilder-Smith i wsp. 1994 [25]</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione i krzyżowe.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci hospitalizowani z powodu silnego bólu nowotworowego niereagujący na wcześniejsze leczenie przeciwbólowe, N=20.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> Morfina doustna w dawce 16 mg.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Tramadol w dawce 50 mg.</p> <p>Większość pacjentów otrzymywała wcześniej doraźnie niskie dawki opioidów przez ponad 3 tygodnie, a także niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jeśli było to możliwe, wszystkie leki opioidowe odstawiono na 24 godziny przed rozpoczęciem badania, zapewniając jednocześnie działanie przeciwbólowe za pomocą leków nieopiodowych.</p>	Badanie Wilder-Smith i wsp. 1994 [24] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak pewności czy w badaniu stosowano siarczan morfiny.
<b>McCormack i wsp. 1993 [26]</b>	Badanie randomizowane, podwójnie	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci poddawani całkowitej alloplastyce stawu biodrowego, N=47.</p>	Badanie McCormack i wsp. 1993 [25] nie zostało uwzględnione w zasadniczej

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy
	zaślepienie, kontrolowane.	<p><u>Grupa badana I:</u> Morfina w postaci doustnego roztworu w dawce 20 mg + lek przeciwbólowy na żądanie składający się zarówno z 10 mg morfiny doustnej, jak i placebo podawanego domięśniowo.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Regularnie dawkowane doustne placebo co cztery godziny z przebijającym lekiem przeciwbólowym, składającym się z doustnego placebo i 5-10 mg morfiny domięśniowo.</p> <p>Po każdej prośbie o lek przeciwbólowy, następną regularną dawkę roztworu doustnego zwiększono o 5 mg (lub równoważną objętość placebo) do maksymalnie 40 mg co 4 godziny.</p>	części niniejszej analizy, ze względu na brak pewności czy w badaniu stosowano siarczan morfiny.
<b>Simon i wsp. 2016 [27]</b>	Badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, krzyżowe, kontrolowane, fazy III.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci z epizodyczną dusznością, pojawiającą się podczas choroby nowotworowej, N=10.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> Tabletka podpoliczkowa fentanylu. <u>Grupa badana II:</u> Doustny roztwór morfiny w stężeniu 2%.</p>	Badanie McCormach i wsp. 1993 [25] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak informacji o dawkowaniu oraz brak pewności, czy stosowano siarczan morfiny. Ponadto, w badaniu oceniano złagodzenie epizodycznej duszności, co nie stanowi wskazania analizowanej interwencji.
<b>Delgove i wsp. 2019 [22]</b>	Badanie jednoramienne.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Dzieci ze złamaniami ramienia kwalifikującymi się do zamkniętego nastawienia, N=118.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w dawce 0,4 mg/kg masy ciała.</p>	Badanie Delgove i wsp. 2019 [21] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie interwencji wnioskowanej jednorazowo w przypadku pacjentów ze złamaniami ramienia podatnymi na zamknięte nastawienie na ostrym dyżurze. Nie jest to ból związany ze schorzeniem przewlekłym.
<b>Gourlay i wsp. 1995 [23]</b>	Badanie jednoramienne.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci z patologicznymi lub radiologicznymi objawami raka, bez zaburzeń żołądkowo-jelitowych, N=26.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Siarczan morfiny w postaci roztworu morfiny lub tabletki siarczanu morfiny o kontrolowanym uwalnianiu lub nowa postać granulowanej kapsułki o przedłużonym uwalnianiu.</p>	Badanie Gourlay i wsp. 1995 [22] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak wyników punktów końcowych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem.
<b>Welsh i wsp. 1983 [28]</b>	Badanie prospektywne, podwójnie zaślepienie, krzyżowe.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci cierpiący na ciężki i nieuleczalny ból, N=15.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu oraz placebo przypominające tabletkę o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Siarczan morfiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 mg i placebo, przypominające doustny roztwór.</p>	Badanie Welsh i wsp. 1983 [27] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak informacji na temat stężenia wyjściowego i dawkowania siarczanu morfiny. Ponadto, referencja jest w formie abstraktu, stąd dane na temat metodologii samego badania oraz przedstawione wyniki są ograniczone.



	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy
		Po 7 dniach leczenia podano leczenie alternatywne. Pacjenci mogli otrzymać dodatkowe środki przeciwbólowe, jeśli wystąpił ból przebijający.	

Podsumowując,

- w badaniu Fanelli i wsp. 2014 [21] wykazano, że przedoperacyjne doustne podanie siarczanu morfiny w dawce 30 mg nie poprawiło oceny bólu spoczynkowego w ciągu pierwszych 3 godzin po zakończeniu operacji u pacjentów poddawanych cholecystektomii laparoskopowej, ale średni wynik natężenia bólu podczas ruchu był niższy u pacjentów otrzymujących morfinę niż w grupie placebo;
- w badaniu Delgove i wsp. 2019 [22] stwierdzono, że doustne podawanie siarczanu morfiny wykazuje istotne działanie przeciwbólowe u pacjentów ze złamaniami, kwalifikującymi się do zamkniętego nastawiania. Satisfakcja z przeprowadzonej operacji, z zastosowaniem morfiny w celu uśmierzenia bólu była wysoka wśród dzieci, ich rodziców oraz personelu pielęgniarskiego;
- kontrola natężenia bólu w badaniu Wilder-Smith i wsp. 1994 [25] była podobna dla tramadolu i roztworu morfiny po 3. dniach leczenia, jednak toksyczność tramadolu była mniejsza niż morfiny;
- regularnie podawana morfina w postaci doustnej była bardziej skuteczna niż morfina podawana domięśniowo na żądanie pacjenta, w leczeniu bólu pooperacyjnego w badaniu McCormack i wsp. 1993 [26] oraz zapewniała szybką ulgę w nasileniu duszności i bólu, ale nie tak szybko jak fentanyl w badaniu Simon i wsp. 2016 [27];
- badanie Gourlay i wsp. 1995 [23] pokazało, że wystąpiły nieistotne zmiany w okresie półtrwania podczas przerw pomiędzy kolejnymi dawkami aktywnej substancji czynnej, przekładając się na stabilną szybkość wchłaniania morfiny z postaci roztworu;
- w badaniu Hanks i wsp. [24], które porównywało doustny roztwór siarczanu morfiny i tabletki o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów, którzy przeszli usunięcie zatrzymanych zębów trzonowych dolnych lub oczyszczenie zęba w znieczuleniu ogólnym wykazano, że 8/15 pacjentów stosujących tabletki i 6/13 pacjentów stosujących roztwór wymagało ratunkowych leków przeciwbólowych, ponieważ nie doświadczyli żadnej zmiany natężenia bólu w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu morfiny;
- wyniki te potwierdza badanie Welsh i wsp. 1983 [28], które wskazuje na podobne właściwości przeciwbólowe równoważnych dawek doustnego roztworu siarczanu morfiny z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu;
- badania uwzględnione w niniejszym rozdziale wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa siarczanu morfiny.

#### Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa morfiny

Publikacje uwzględnione w niniejszym rozdziale wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa siarczanu morfiny. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi podczas stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu lub tabletek były: zaparcia, nudności, senność, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, uspokojenie polekowe, wymioty i pocenie się [29]. Do poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem siarczanu morfiny należała depresja oddechowa, bezdech i w mniejszym stopniu: depresja krążenia, zatrzymanie oddechu, wstrząs i zatrzymanie akcji serca [31]-[33]. Wymienione zdarzenia niepożądane są dobrze znane od wielu lat i charakterystyczne dla terapii morfiną. Jednak stosowanie morfiny powinno odbywać się wyłącznie pod kontrolą lekarza z uwagi na psychoaktywny charakter leku, mogący prowadzić do uzależnienia. Z kolei w przypadku nagłego przerwania terapii może dojść do wystąpienia objawów odstawiennych, dlatego ważne jest stopniowe zmniejszanie dawki leku przez zaprzestaniem stosowania [29].

#### Wyniki z przeglądów systematycznych

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Wiffen i wsp. 2016 [37] i Wiffen i wsp. 2014 [38]. Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych bez meta-analizy wykazują, że morfina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i morfina o niezmodyfikowanym uwalnianiu w postaci roztworu są

równoważne w łagodzeniu bólu [37]. Wyniki pokazały, że do częstych zdarzeń niepożądanych raportowanych w przypadku opioidów stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego należą: zaparcia (25%), senność (23%), nudności (21%), suchość jamy ustnej (17%), wymioty, anoreksja i zawroty głowy (13%); osłabienie, biegunka, bezsenność, zmiany nastroju, omamy i odwodnienie występowały z częstością 5% i mniejszą [38].

**Podsumowując, wyniki wszystkich opisanych powyżej badań wskazują, że terapia siarczanem morfiny w postaci doustnych kropli może być stosowana w leczeniu silnego i przewlekłego bólu u pacjentów dotkniętych nowotworem lub bólu wynikającego z innych wskazań. Doustne podanie morfiny w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu zapewnia: dobry poziom kontroli bólu podstawowego, zmniejszenie natężenia i intensywności bólu, normalizację częstości epizodycznych bólów przebijających, poprawę snu w dzień i w nocy oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.**

Pojawiające się zdarzenia niepożądane podczas leczenia pacjentów siarczanem morfiny w postaci roztworu obejmowały najczęściej: nudności, zmęczenie i zaparcia, czyli zdarzenia znane od wielu lat i charakterystyczne dla morfiny, niezależnie od drogi podania. Ponadto, podawanie siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego co 4 godziny i siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin zapewnia podobną skuteczność przeciwbólową i profil działań niepożądanych.

Z uwagi na fakt, że w Polsce aktualnie refundowany jest jedynie preparat morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Sevredol®), w przypadku problemów z jego dostępnością pacjenci pozostają bez skutecznej terapii ratunkowej. W związku z tym, zapewnienie szerszej gamy refundowanych morfin o niezmodyfikowanym uwalnianiu o zróżnicowanych postaciach farmaceutycznych wydaje się niezwykle ważne.

Niewątpliwą zaletą stosowania produktu leczniczego Oramorph® względem aktualnie refundowanego komparatora (Sevredol®) jest możliwość podania kropli doustnych we wszystkich sytuacjach klinicznych, obejmujących: nagłe wypadki, pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, pacjentów u których występuje problem z polykaniem, stosuje się sondę lub poddanych żywnieniu dojelitowemu przez przeskórną endoskopową gastrostomię, pacjentów z lękiem przed iniekcją czy z jakościowym zaburzeniem świadomości, co może wiązać się z ryzykiem nieprawidłowego przyjmowania stałych, doustnych postaci leku, pacjentów od 1. roku życia oraz osoby starsze i osłabione. Ponadto, płynna postać morfiny jest szybciej wchłaniana z przewodu pokarmowego niż tabletki powlekane i osiąga stężenie maksymalne w czasie 1 godziny od podania więc zapewnia szybszy efekt przeciwbólowy. Ze względu na swoje właściwości, morfina o niezmodyfikowanym uwalnianiu może być podawana w momencie dostosowywania (miareczkowania) dawki w celu osiągnięcia optymalnej kontroli bólu, przed przestawieniem pacjentów na preparaty o przedłużonym uwalnianiu, a z uwagi na szybkość rozpoczęcia działania – w przypadku epizodów bólu przebijającego, w ramach leczenia ratunkowego.

**Zalety płynnych postaci morfiny w terapii bólu:**

- szybszy efekt terapeutyczny ze względu na brak uwalniania ze stałej postaci leku - pierwszym etapem losu leku w ustroju jest wchłanianie;
- krótszy okres latencji efektu analgetycznego co przekłada się na mniejsze ryzyko konieczności stosowania ponadterapeutycznych dawek analgetyków opioidowych;
- możliwość zastosowania w grupach pacjentów, w których stała postać leku jest nieoptymalnym wyborem z uwagi na specyfikę pacjenta oraz schorzenia współtowarzyszące.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, siarczan morfiny w postaci doustnych kropli o natychmiastowym uwalnianiu może stanowić istotną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po środkach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.

## **1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór), w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulalgii.

Zgodnie z warunkami rejestracji produktu leczniczego produkt może być stosowany w terapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia zgłaszających silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.

## **2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

### **2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [39], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration – „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0” z marca 2011 roku [40] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [41].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S));
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [39] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie ██████████. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;

- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*;
- *European Medicines Agency (EMA)*;
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 19 stycznia 2023 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie opracowań wtórnych nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej. Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 19 stycznia 2023 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania siarczanu morfiny nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

## 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały elementy przedstawione w poniższych tabelach.

**Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej.**

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>(P) populacja pacjentów (ang. Population)</b>	Pacjenci dorośli, młodzież i dzieci od 1. roku życia, raportujący silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu lub ból nowotworowy.	Pacjenci w innym stanie klinicznym.
<b>(I) interwencja wnioskowana (ang. Intervention)</b>	Podanie siarczanu morfiny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w postaci kropli doustnych w dawce 20 mg/ml (produkt leczniczy Oramorph®);</li> <li>• w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Oramorph® krople doustne, roztwór.</li> </ul> Dopuszczano możliwość włączenia badań, w	Podanie siarczanu morfiny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w postaci o zmodyfikowanym, przedłużonym uwalnianiu;</li> <li>• w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Oramorph® krople doustne, roztwór;</li> <li>• z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego</li> </ul>

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	których stosowano siarczan morfiny w postaci roztworu/kropel, o ile dawka dobową/dawka na pojedyncze podanie mieściła się w spektrum dawek opisanych w ChPL dla Oramorph®.	Oramorph® krople doustne, roztwór.
<b>(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. Comparison)</b>	Podanie siarczanu morfiny: <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci tabletek powlekanych o niezmodyfikowanym/natychmiastowym uwalnianiu;</li> <li>w postaci roztworu do wstrzykiwań;</li> </ul> w dawce zgodnej z określoną w odpowiedniej Charakterystyce produktu leczniczego.  Dopuszczono możliwość włączenia badań o najwyższej wiarygodności (RCT) dla zastosowania wnioskowanej interwencji, nawet w sytuacji porównania z niewłaściwym komparatorem.	Komparatory inne niż wybrane w analizowanej populacji.
<b>(O) punkty końcowe – wyniki (ang. Outcomes)</b>	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej i jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych;</li> <li>dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych.</li> </ul>
<b>(S) rodzaj badań klinicznych (ang. Study)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania dla oceny efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne;</li> </ul> </li> <li>badania dla oceny efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków;</li> </ul> </li> <li>badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;</li> <li>badania kliniczne;</li> <li>badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;</li> <li>przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych;</li> <li>oceniające efektywność kosztową;</li> <li>przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>.</li> </ul> </li> </ul>

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań wtórnych do analizy klinicznej.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>(P) populacja pacjentów (ang. Population)</b>	Pacjenci dorośli, młodzież i dzieci od 1. roku życia, raportujący silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu lub ból nowotworowy.	Pacjenci w innym stanie klinicznym.
<b>(I) interwencja wnioskowana (ang. Intervention)</b>	Podanie siarczanu morfiny: <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci kropli doustnych w dawce 20 mg/ml (produkt leczniczy Oramorph®);</li> <li>w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Oramorph® krople doustne, roztwór.</li> </ul> Dopuszczano możliwość włączenia badań, w których stosowano siarczan morfiny w postaci roztworu/kropel, o ile dawka dobową/dawka na	Podanie siarczanu morfiny: <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci o zmodyfikowanym, przedłużonym uwalnianiu;</li> <li>w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Oramorph® (krople doustne, roztwór);</li> <li>z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego Oramorph® (krople doustne, roztwór).</li> </ul>

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	pojedyncze podanie mieściła się w spektrum dawek opisanych w ChPL dla Oramorph®.	
<b>(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. Comparison)</b>	Podanie siarczanu morfiny: <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci tabletek powlekanych o niezmodyfikowanym/natychmiastowym uwalnianiu;</li> <li>w postaci roztworu do wstrzykiwań;</li> </ul> w dawce zgodnej z określoną w odpowiedniej Charakterystyce produktu leczniczego.  Dopuszczono możliwość włączenia badań o najwyższej wiarygodności (RCT) dla zastosowania wnioskowanej interwencji, nawet w sytuacji porównania z niewłaściwym komparatorem.	Komparatory inne niż wybrane w analizowanej populacji.
<b>(O) punkty końcowe – wyniki (ang. Outcomes)</b>	Z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych;</li> <li>dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych</li> </ul>
<b>(S) rodzaj badań klinicznych (ang. Study)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej);</li> <li>meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze;</li> <li>opracowania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;</li> <li>opracowania uwzględniające badania kliniczne;</li> <li>opracowania opublikowane w języku angielskim oraz polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA);</li> <li>opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.</li> </ul>

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnych kropli względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego/meta-analizy sieciowej technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej głównie w zdefiniowanej w opracowaniu populacji pacjentów. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie



istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- *European Medicines Agency* (EMA), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB);
- *Health Canada*;
- *World Health Organisation* (WHO) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień

naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 94%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## **2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)**

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [38].

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [39], [40].

Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest narzędziem dwuczęściowym, uwzględniającym siedem określonych kategorii, takich jak:

- dobór próby;
- utajenie kodu randomizacji;
- zaślepienie uczestników i personelu;
- zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego;
- niekompletne dane dotyczące wyników;
- wybiórcze publikowanie wyników;
- inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach.

Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [40].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej), jeśli zostaną zidentyfikowane, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [39] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [45].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [39]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocena jakości metodologii przeглядów systematycznych, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [39], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [46] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”.

Spśród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [46].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego według autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować

przeгляdu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

## 2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków ██████████ w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
  - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
  - charakterystykę interwencji;
  - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
  - okres obserwacji;
  - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń

- w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
- o dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami;
  - o dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności [95% CI] lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych:

- korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB);
- ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR);
- ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto ( $OR_{Peto}$ );
- parametru bezwzględnego (ang. *Risk Difference*, RD)

wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ).

W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności:

- o dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego,

korzystnego punktu końcowego;

- o dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji.

Zaokrąglenie parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect® 3.

## 2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *Head-to-Head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *Adjusted Indirect Comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [47]-[51].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [48] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [50]-[52].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C, odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywano dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

gdzie:

$E_{A/C}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B).

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności.



### **Zestawienie danych**

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej (siarczanu morfiny w postaci kropli doustnych) z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [42]).

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *Population*)** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) stanowią chorzy wymagający leczenia bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Zgodnie z warunkami rejestracji produkt leczniczy Oramorph® może być stosowany w terapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia zgłaszających silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy; wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym i jest węższe niż wskazanie zarejestrowane.

#### Opis problemu zdrowotnego

Ból ze względu na swoją specyfikę nie ma ściśle określonej definicji. Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Classification of Diseases, ICD*) oraz Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (ang. *International Association for the Study of Pain, IASP*) ból to nieprzyjemne, przykre i negatywne doznanie zmysłowe lub emocjonalne, związane z faktycznym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki lub je przypominającym [53], [55]. Ból jest spostrzeżeniem powstającym na podstawie psychicznej interpretacji zachodzących zjawisk, zmodyfikowanym przez wcześniejsze doświadczenia i uwarunkowania psychosomatyczne chorego. Ból może towarzyszyć różnym stanom czy chorobom, stąd nie może być wyodrębniany jako osobna jednostka chorobowa. W dziesiątej wersji wspomnianej klasyfikacji jest określany jako ICD-10: R52. Ból gdzie indziej niesklasyfikowany.

**Tabela 3. Klasyfikacja bólu wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [54].**

Kod	Ból gdzie indziej niesklasyfikowany R52
R52.0	Ból ostry
R52.1	Przewlekły nieuleczalny ból
R52.2	Inny przewlekły ból
R52.9	Ból nieokreślony

Charakterystyczną cechą bólu jest składowa sensoryczna (zmysłowa), związana z percepcją i odczuwaniem bólu, umożliwiająca jego lokalizację oraz emocjonalna, związana z reakcją psychiczną na bodziec bólowy. Składowa emocjonalna jest wysoce subiektywna, stąd ból jest zawsze doświadczeniem osobistym, na które w różnym stopniu wpływają czynniki biologiczne, psychologiczne i społeczne. Za główną przyczynę powstawania bólu można uznać podrażnienie receptorów bólowych (nocyceptorów)

lub obniżenie progu ich pobudliwości (ból receptorowy) a także uszkodzenie struktur układu nerwowego (ból niereceptorowy neuropatyczny) lub może pojawić się bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek (ból niereceptorowy psychogeny) [56].

Co istotne, ból jest jednym z najczystszych objawów towarzyszących chorobie nowotworowej, ale jego etiologia jest złożona. Choroba nowotworowa wiąże się z bólami spowodowanymi procesem nowotworzenia, bólami powstałymi w wyniku leczenia, wyniszczeniem organizmu oraz bólami współistniejącymi. Szczególnym rodzajem bólu w chorobie nowotworowej jest tak zwany ból przebijający (ang. *Breakthrough pain*), który może pojawić się pomimo dobrej kontroli bólu podstawowego jako silne, krótkotrwałe, przemijające i zaostrzające się epizody bólowe. Szacuje się, że epizody bólu przebijającego dotyczą 40–80% chorych na nowotwory a częstość jego występowania jest różna w zależności od zaawansowania choroby i narasta wraz z postępem choroby [62].

Ból można podzielić ze względu na:

- miejsce pochodzenia:
  - receptorowy – wynikający z podrażnienia receptorów zlokalizowanych na zakończeniach nerwów bólowych, inaczej nazywany nocyreceptorowym. Określa się go mianem bólu głębokiego o charakterze receptorowym, jeśli występuje w narządach wewnętrznych, w tkance mięśniowej, naczyniach krwionośnych lub w tkankach układu kostno-stawowego lub bólu skórno, jeśli pochodzi z tkanek zewnętrznych [59];
  - niereceptorowy – będący następstwem pierwotnego lub wtórnego zniszczenia elementów układu nerwowego a nie pobudzeniem bodźców bólowych. Nazywany bólem neuropatycznym. Wyróżnia się dwa typu bólu niereceptorowego:
    - neuropatyczny obwodowy;
    - neuropatyczny ośrodkowy;
- czas trwania:
  - ból ostry – trwający mniej niż 3 miesiące;
  - ból przewlekły – trwający więcej niż 3 miesiące;
  - ból przetrwały – utrzymujące się dolegliwości bólowe pomimo pełnego wygojenia się tkanek;
- anatomie:
  - ból fizjologiczny – spowodowany podrażnieniem nocyreceptorów przez bodziec, który powoduje uszkodzenie tkanek. To głównie ból powierzchniowy, pełniący funkcję ostrzegawczą i ochronną dla organizmu;
  - ból patologiczny – pojawiający się na skutek uszkodzenia układu nerwowego lub długotrwałego drażnienia nocyreceptorów;
- bezpośrednie działanie bodźców na układ nerwowy:

- o ból fantomowy – najczęściej występuje u chorych po amputacji całej kończyny, części kończyny lub po odjęciu innych narządów (np. gruczołu piersiowego), niezależnie od przyczyny i poziomu tej amputacji;
- o ból splotowy - spowodowany uciskiem wywieranym na sploty nerwowe;
- o neuralgia – nerwoból lub rwa, najczęściej nerwu kulszowego, trójdzielnego, udowego lub skórnego bocznego uda;
- o ból korzeniowy – powstający w następstwie ucisku na korzenie grzbietowe nerwu rdzeniowego;
- o kaulgalgia - neuralgia z elementem wegetatywnym wywołana uszkodzeniem nerwu;
- o odruchowa dystrofia współczulna – powstająca w wyniku niecałkowitego przerwania ciągłości dużych pni nerwowych [57], [58], [60], [61].

### Epidemiologia

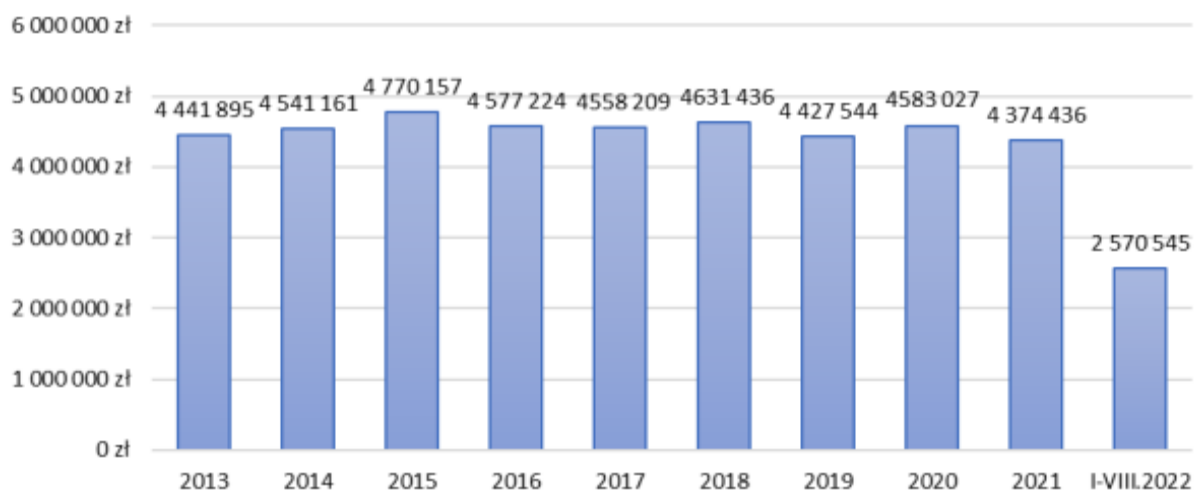
Ze względu na złożoność problemu i ocenę wielu subiektywnych doznań w kategorii bólu, nie sposób odnaleźć danych epidemiologicznych odnoszących się ściśle do ocenianej interwencji. Ale z uwagi na fakt, że Podmiot odpowiedzialny ubiega się o refundację w zakresie leczenia bólu towarzyszącego nowotworom złośliwym, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowemu miejscowemu zespołowi bólowemu typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulgalgii zdecydowano się przedstawić epidemiologię oddzielnie dla wymienionych jednostek chorobowych.

Wyniki z przeprowadzonego europejskiego badania epidemiologicznego wykazały, że roczny wskaźnik zapadalności na zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (ang. *Complex Regional Pain Syndrome*, CRPS) wynosi 26 na 100 tys. osób [87]. Neuralgia półpaścowa przewlekła występuje u 9-14% chorych, którzy przebyli i wyleczyli półpasiec [88]. Z kolei według badania przeprowadzonego w 2008 roku, częstość zachorowań na półpasiec wynosi średnio 3–4,5/1 000 osób w ciągu roku i wzrasta wraz z wiekiem, zwłaszcza powyżej 60. roku życia (6,8/1 000 osób), osiągając po 80. roku życia wartość większą niż 10/1 000 osób [89].

W dniu 14 grudnia 2020 roku Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) opublikowała szacunki dotyczące globalnego obciążenia nowotworami, wskazujące, że w 2020 roku liczba zachorowań wzrosła do 19,3 miliona przypadków, a nowotwory na całym świecie przyczyniły się do 10 milionów zgonów. Szacuje się, że ból występuje u 55% pacjentów z chorobą nowotworową leczonych przyczynowo i u 66% pacjentów cierpiących na zaawansowaną, przerzutową lub śmiertelną chorobę nowotworową [66].

Trudno jednoznacznie określić zapadalność i chorobowość w populacji wnioskowanej z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych. Niemniej jednak zapotrzebowanie na morfinę o

niezmodyfikowanym uwalnianiu można pośrednio oszacować na podstawie rzeczywistej wielkości kwoty zrefundowanych opakowań jednostkowych leku zawierającego tę samą substancję czynną, Sevredolu®.



**Wykres 1. Rzeczywista wielkość kwoty refundacji zrefundowanych opakowań jednostkowych Sevredolu® (0,02 g, 60 tabletek) w grupie limitowej – „149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe – morfina do podawania doustnego – postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu” w latach 2013–2022 – źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [73].**

Od początku 2013 do końca 2021 roku kwota refundacji zrefundowanych opakowań jednostkowych w grupie limitowej „149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe – morfina do podawania doustnego – postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu” oscylowała z zakresie 4,5 mln złotych. Z kolei w 2022 roku, od stycznia do sierpnia kwota ta wynosiła ponad 2,5 mln złotych [73].

### Diagnostyka i metody leczenia

Ból jest rutynowo oceniany przez lekarzy, zwłaszcza w ramach opieki onkologicznej. Obiektywna ocena nasilenia dolegliwości bólowych jest nadzwyczaj ważna dla odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Często dokładnie przeprowadzony wywiad odnośnie lokalizacji bólu, jego źródła, charakteru, czasu trwania i natężenia oraz przeprowadzone badanie przedmiotowe pozwalają na ustalenie rodzaju bólu, którego doświadcza chory.

Do oceny natężenia bólu służą:

- wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS), w której chory wskazuje punkt odzwierciedlający jego nasileniu bólu na 10 centymetrowej ciągłej linii, od punktu „brak bólu” do punktu „najsilniejszy ból”;
- skala słowna (ang. *Verbal Rating Scale*, VRS), inaczej zwana skalą Likerta, w której chory określa ból od braku bólu, przez ból słaby, umiarkowany, silny do bardzo silnego;

- skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*, NRS), w której chory określa odpowiednią liczbę stopni nasilenia bólu w przedziale od 0 (bez bólu) do 10 (najsilniejszy ból, jaki jest w stanie sobie wyobrazić);
- karta oceny bólu Memorial (ang. *Memorial Pain Assessment Card*, MPAC), która składa się z oceny natężenia bólu, ulgi w bóli i ogólnego nastroju chorego oraz z oceny personelu medycznego, zawierającej opis patomechanizmu, lokalizacji, rodzaju bólu oraz wdrożonego leczenia;
- krótki inwentarz bólu (ang. *Brief Pain Inventory–Short Form*, BPI-SF), zawierający skale numeryczne odnoszące się do natężenia bólu i ulgi w bólu w ciągu ostatnich 24. Godzin;
- kwestionariusz oceniający ból przebijający (ang. *Alberta Breakthrough Pain Assessment*, ABPAT) służący do oceny bólu przebijającego pojawiającego się najczęściej w przypadku pacjentów z chorobą nowotworową;
- skala FLACC, służąca do oceny bólu u dzieci, które nie potrafią mówić lub są upośledzone umysłowo i kontakt z nimi jest ograniczony. Składa się z pięciu kategorii poddawanych ocenie: wyraz twarzy (ang. *Face*), ułożenie nóg (ang. *Legs*), aktywność (ang. *Activity*), płacz (ang. *Cry*) i możliwość ukojenia (ang. *Consolability*), których cząstkowe wyniki (od 0 do 2 punktów) dają łączny wynik od 0 (brak bólu) do 10 (najsilniejszy ból).

W aktualnej praktyce lekarskiej istnieje wiele sposobów radzenia sobie z różnymi rodzajami bólu a oferowane uśmierzenie bólu uzależnione jest od rodzaju i nasilenia bólu, a także od ogólnego stanu zdrowia i poziomu sprawności pacjenta. Możliwości leczenia silnego bólu, bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu lub bólu nowotworowego obejmują systemowe leczenie przeciwbólowe (farmakoterapia: nieopiodowe leki przeciwbólowe, opiodowe leki przeciwbólowe, leki adjuwantowe) oraz nefarmakologiczne metody terapeutyczne, takie jak radioterapia a w niektórych przypadkach operacja.

Postępy w diagnostyce i leczeniu raka, w połączeniu z poszerzonym zrozumieniem fizjologii, farmakologii i psychologii odczuwania bólu, doprowadziły do poprawy opieki nad pacjentem z bólem nowotworowym. Przyjmuje się, że około 90% chorych doświadczających bólu podczas choroby nowotworowej może być skutecznie leczonych metodami farmakologicznymi.

*American Medical Association* i *American College of Physicians* nakreśliły podejście do farmakoterapii w leczeniu ciężkiego przewlekłego bólu związanego z zaawansowaną chorobą. Wytyczne opierały się częściowo na zasadach klinicznych i farmakologicznych, a częściowo na empirycznym stosowaniu tych leków w praktyce klinicznej. Zalecenia dowodzą, że skuteczne leczenie opiera się na prostych zasadach promowanych przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) z 1986 roku, które powstały w celu zapewnienia odpowiedniej ulgi w bólu u pacjentów cierpiących na nowotwór. według której światowym standardem leczenia jest regularne podawanie silniejszych leków przeciwbólowych, kiedy słabsze przestają być skuteczne oraz kojarzenie różnych analgetyków [66].

Preferowane jest doustne podawanie leków przeciwbólowych a opioidem pierwszego wyboru w leczeniu bólu nowotworowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest morfina. Morfina jest standardowym opioidowym środkiem przeciwbólowym „kroku 3”, z którym porównuje się inne, i jest najszerszej dostępna w różnych preparatach doustnych. W idealnej sytuacji wymagane są dwa rodzaje preparatów: o natychmiastowym uwalnianiu (do miareczkowania dawki) i o kontrolowanym uwalnianiu (do leczenia podtrzymującego) [66].

Leczenie bólu nowotworowego różni się u poszczególnych pacjentów, ale ogólne zasady stosowania leków przeciwbólowych zalecają:

- do leczenia łagodnego bólu nowotworowego nieopiodowe leki przeciwbólwe, takie jak paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. aspiryna, ibuprofen, diklofenak). Można je stosować samodzielnie lub w połączeniu z opioidami;
- do leczenia łagodnego do umiarkowanego bólu nowotworowego słabe opioidy, takie jak kodeina, dihydrokodeina lub tramadol. Można je podawać razem z lekami nieopiodowymi;
- do leczenia umiarkowanego do ciężkiego bólu nowotworowego jest zwykle stosowany silny opioid, w tym morfina, oksykodon, fentanyl, hydromorfon i metadon. Morfina jest najczęściej stosowanym opioidem w leczeniu bólu nowotworowego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W zależności od zaawansowania choroby nowotworowej zastosowanie silnych opioidów jest konieczne u 40–70% chorych a epizody przebijającego bólu nowotworowego są leczone szybko działającymi opioidami, zwykle morfiną lub fentanylem [65]. Ból oporny na leczenie (przewlekły ból, który nie ustępuje po standardowym leczeniu farmakologicznym) może rzadko wymagać bardziej inwazyjnych strategii, takich jak dooponowe leczenie opioidami, blokada nerwów obwodowych, blokada neuropatyczna, stymulacja rdzenia kręgowego lub kordotomia [64].

W chwili obecnej w Polsce w leczeniu bólu dostępne są wszystkie leki przeciwbólwe zalecane przez Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej (ang. *European Assotiation for Palliative Care*, ESPC) oraz Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO), z wyjątkiem hydromorfonu. Zgodnie z zaleceniami ESPC, wydanymi w 2011 roku w Polsce dopuszcza się stosowanie morfiny, która zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. jest refundowana w ramach następujących grup terapeutycznych:

- 149.1 - opioidowe leki przeciwbólwe, morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu (chlorowoderek morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w produkcie leczniczym Vendal retard® oraz siarczan morfiny w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w produkcie leczniczym MST Continus®);

- 149.2 - opioidowe leki przeciwbólowe, morfina do podawania pozajelitowego (siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań w produkcie leczniczym Morphini sulfas WZF®);
- 149.3 - opioidowe leki przeciwbólowe, morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu (siarczan morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w produkcie leczniczym Sevredol®) [44].

Ponadto w Polsce refundowane są inne leki przeciwbólowe w ramach następujących grup limitowych:

- 150.1. - opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon;
- 150.2. - opioidowe leki przeciwbólowe – dihydrokodeina;
- 150.3. - opioidowe leki przeciwbólowe – metadon;
- 150.4. - opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach;
- 152.1. - opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podpoliczkowego;
- 152.2. - opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania donosowego;
- 152.3. – opioidowe leki przeciwbólowe, postaci do stosowania podjęzykowego;
- 152.4. - opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego;
- 153.2. - opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania pozajelitowego;
- 153.3. - opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne
- 153.4. - opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne;
- 153.5 - opioidowe leki przeciwbólowe – tapentadol [44].

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi doustne podawanie siarczanu morfiny (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [29].

Siarczan morfiny, a właściwie sama morfina, wiąże się z określonymi receptorami znajdującymi się w ośrodkowym układzie nerwowym i narządach obwodowych, gdzie przez interakcję z nimi zmniejsza ogóle wrażenie bólu afektywną reakcją na ból. Działanie przeciwbólowe i uspokojenie lub pobudzenie zachowania psychomotorycznego jest zależne od przyjętej dawki. Morfina ma działanie przeciwkaszlowe, antydiuretyczne, depresyjne na ośrodek oddechowy i ośrodek kaszlowy nawet w dawkach terapeutycznych a w przypadku działania obwodowego – powoduje zaparcia, skurcz zwieraczy dróg żółciowych i zwiększenie napięcia mięśniówki pęcherza, opóźnienie opróżniania żołądka, zaczerwienie twarzy, pokrzywkę, wysypkę i świąd, skurcz oskrzeli a także wpływ na gospodarkę hormonalną, przez interakcje z osią podwzgórzowo-przysadkową [29].

Wniosek o refundację produktu leczniczego Oramorph® (20 mg/ml, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór) został przygotowany w związku z pilną potrzebą zapewnienia dostępności refundowanej



morfiny w postaci doustnej. W Polsce nie jest refundowany żaden preparat morfiny w postaci doustnego roztworu a jedyną refundowaną morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu jest produkt leczniczy Sevredol®, którego dostępność na rynku farmaceutycznym jest ograniczona więc w praktyce pacjenci mają ograniczoną możliwość stosowania doustnej farmakoterapii morfiną. W związku z tym, produkt leczniczy Oramorph® w postaci kropli doustnych po uzyskaniu refundacji będzie mógł zastąpić jedyny refundowany produkt leczniczy morfiny, w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Sevredol®) [73].

Niewątpliwie zaletą stosowania produktu leczniczego Oramorph® jest możliwość podania kropli doustnych we wszystkich sytuacjach klinicznych, obejmujących nagłe wypadki, pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, pacjentów u których występuje problem z połykaniem, muszą korzystać z sondy lub poddanych żywieniu dojelitowemu przez przezskórną endoskopową gastrostomię, pacjentów z lękiem przed iniekcją czy z jakościowym zaburzeniem świadomości, co może wiązać się z ryzykiem nieprawidłowego przyjmowania stałych, doustnych postaci leku, pacjentów od 1. roku życia oraz osoby starsze i osłabione. Ponadto, doustna postać morfiny pozwala na szybsze wchłanianie z przewodu pokarmowego niż tabletki powlekane a stężenie maksymalne w osoczu osiągnęte w czasie 1 godziny od podania, co zapewnia szybki efekt przeciwbólowy. Stosowanie produktu leczniczego Oramorph® w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów jest możliwe ze względu na elastyczność dawkowania na co pozwala postać doustnego roztworu, umożliwiającą dozowanie małych dawek morfiny w sposób dokładny i powtarzalny.

Zalety płynnych postaci morfiny w terapii bólu:

- szybszy efekt terapeutyczny ze względu na brak uwalniania ze stałej postaci leku - pierwszym etapem losu leku w ustroju jest wchłanianie;
- krótszy okres latencji efektu analgetycznego co przekłada się na mniejsze ryzyko konieczności stosowania ponadterapeutycznych dawek analgetyków opioidowych;
- możliwość zastosowania w grupach pacjentów, w których stała postać leku jest nieoptymalnym wyborem z uwagi na specyfikę pacjenta oraz schorzenia współtowarzyszące.

Produkty lecznicze zawierające siarczan morfiny o niezmodyfikowanym (natychmiastowym) uwalnianiu (produkt leczniczy Oramorph®, który wymaga podawania co 4-6 godziny), są zazwyczaj stosowane w następujących sytuacjach klinicznych:

- na początkowym etapie leczenia bólu, w celu ustalenia/dostosowania indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na dobową dawkę morfiny; dzięki ustaleniu zapotrzebowania na dobową dawkę morfiny dzięki miareczkowaniu dawki terapeutycznej pacjent może zostać przestawiony na stosowanie preparatów morfiny o zmodyfikowanym (przedłużonym) uwalnianiu, które wymagają rzadszego podawania w ciągu doby;
- jako element terapii w terminalnym okresie choroby nowotworowej;

- jako lek ratunkowy, w celu szybkiego opanowania nagłego bólu, w tym mogącego wystąpić podczas stosowania innych leków przeciwbólowych czy morfiny o przedłużonym uwalnianiu;
- jako element pozabiegowej terapii, gdy optymalnym wyborem podania leku przeciwbólowego jest droga doustna a natężenie bólu ma charakter deeskalacyjny.

**(C) Komparator (ang. *comparison*)** – podstawową technologią opcjonalną stosowaną w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy będzie siarczan morfiny o niezmodyfikowanym, natychmiastowym działaniu (produkt leczniczy Sevredol®). Jako komparator dodatkowy wybrano siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć.

**Tabela 4. Sposób refundacji preparatów morfiny w leczeniu bólu silnego, w szczególności nowotworowego, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na styczeń 2023) [43].**

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazanie	Poziom odpłatności
Morphini sulfas	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 10 mg, 60 szt.	149.1 - opioidowe leki przeciwbólowe, morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	12,42	16,79	13,26	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 10 mg, 60 szt.		12,42	16,79	13,26	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 100 mg, 60 szt.		119,88	139,99	132,62	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 100 mg, 60 szt.		119,88	139,99	132,62	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.		237,02	267,00	265,24	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna	Ryczałt

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systemtyczny badań.



Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Wskazanie	Poziom odpłatności
						oraz typu II - kaulgalgia	
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.		237,02	267,00	265,24	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 30 mg, 60 szt.		33,55	44,88	39,79	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 30 mg, 60 szt.		33,55	44,88	39,79	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 60 mg, 60 szt.		71,11	85,91	79,57	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowany m uwalnianiu, 60 mg, 60 szt.		71,11	85,91	79,57	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
Morphini sulfas	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	149.2 - opioidowe leki przeciwbólowe, morfina do podawania pozajelitowego	14,79	18,94	12,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Bezpłatny do limitu
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml		14,79	18,94	12,41	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml		18,50	24,82	24,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Bezpłatny do limitu
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml		18,50	24,82	24,82	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
Morphini sulfas	Sevredol, tabletki powlekane, 20 mg, 60 szt.	149.3 - opioidowe leki przeciwbólowe, morfina do podawania doustnego - postaci o	56,16	69,37	69,37	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa	Ryczałt

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systemtyczny badań.



Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazanie	Poziom odpłatności
		niemodyfikowanym uwalnianiu				dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	
	Sevredol, tabletki powlekane, 20 mg, 60 szt.		56,16	69,37	69,37	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu

PLN - polski nowy złoty.

Wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB), Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej (PTMP), Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR), Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii (PTAiIT) w 2017 roku, dotyczące farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory są zgodne z zaleceniami WHO. Wytyczne zalecają analgetyki nieopiodowe, w sytuacji, gdy natężenie bólu nie przekracza wartości 4 w skali NRS. Leki te mogą być stosowane w monoterapii, natomiast przy wyższym natężeniu bólu powinny być składnikami leczenia przeciwbólowego multimodalnego, co pozwala na poszerzenie spektrum efektu przeciwbólowego innych leków przeciwbólowych oraz na zmniejszenie dawki całkowitej opioidów. Tutaj wymienia się paracetamol, metamozol czy niesteroidowe leki przeciwzapalne. U chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (wartość 4-6 w skali NRS), u których leki pierwszego stopnia drabiny analgetycznej WHO są nieskuteczne, zaleca się opioidy drugiego stopnia. W Polsce dostępne są trzy leki: tramadol, kodeina i dihydrokodeina. Co istotne, wytyczne zalecają niskie dawki leków trzeciego stopnia drabiny analgetycznej WHO w niskich dawkach u chorych z bólem umiarkowanym (morfiną w dawce do 30 mg na dobę). U chorych na nowotwory o silnym natężeniu bólu lekami pierwszego wyboru są opioidowe leki przeciwbólowe trzeciego stopnia drabiny analgetycznej. Zalicza się do nich morfinę, oksykodon, hydromorfon (nieдоступny w Polsce), oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfinę, tapentadol i metadon [70]. Wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB), Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) opublikowane w 2015 roku, skupiały się również na zasadach stosowania silnych opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego. Wytyczne zalecają wybór silnego opioidowego leku przeciwbólowego do ustalania dawki z leków o natychmiastowym uwalnianiu, kontrolowanym lub zmodyfikowanym uwalnianiu, natomiast do długoterminowego stosowania wyłącznie z leków o kontrolowanym uwalnianiu (morfiną, oksykodon, oksykodon z naloksonem, przezskórna buprenorfina, przezskórny fentanyl, metadon) indywidualnie w zależności od rodzaju schorzenia, chorób współistniejących, przeciwwskazań, drogi podania, oczekiwań pacjenta, wcześniejszych doświadczeń i ceny proponowanego leku [71].

W idealnej sytuacji wymagane są dwa rodzaje preparatów: o natychmiastowym uwalnianiu (do miareczkowania dawki) i o kontrolowanym uwalnianiu (do leczenia podtrzymującego). Najprostszą metodą miareczkowania dawki jest podawanie dawki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu co cztery

godziny i takiej samej dawki w przypadku bólu przebijającego, co odpowiada charakterystyce interwencji wnioskowanej. Dawkę ratunkową można podawać tak często, jak jest to konieczne a regularną dawkę można następnie dostosować w zależności od liczby podanych dawek ratunkowych [66].

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Oramorph® (20 ml/mg morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) jest składany w związku z pilną potrzebą zapewnienia dostępności refundowanej morfiny w postaci doustnej o niezmodyfikowanym [natychmiastowym] uwalnianiu. Produkt leczniczy Oramorph® w postaci kropli doustnych ma zastępować inny, refundowany produkt leczniczy Sevredol®, którego dostępność na rynku farmaceutycznym w Polsce jest ograniczona. W związku z tym jako podstawowy komparator dla produktu Oramorph® wybrano siarczan morfiny o niezmodyfikowanym [natychmiastowym] uwalnianiu (w Polsce refundowany jako produkt leczniczy Sevredol®). Należy zaznaczyć, że tabletki siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu są stosowane w tych samych wskazaniach klinicznych co siarczan morfiny w postaci doustnych kropli (produkt leczniczy Oramorph®).

Produkt Leczniczy Sevredol® jest zarejestrowany do stosowania w populacji pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci od 3. roku życia; a jego refundacja oprócz nowotworów złośliwych obejmuje także neuralgię popółpaściową przewlekłą oraz wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I, w skład której wchodzi odruchowa dystrofia współczulna i typu II, który obejmuje kaulgalgię [67].

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Oramorph® pokrywa się ze wskazaniami objętymi refundacją dla produktu leczniczego Sevredol® z różnicą dotyczącą pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [67] prezentacja produktu leczniczego Sevredol® objęta refundacją [Sevredol® 20MG] nie jest zalecana do stosowania w tej grupie wieku i na tej podstawie potencjalne stosowanie tego leku wśród pacjentów w wieku poniżej 6 r.ż. nie jest objęte refundacją [44]).

**Produkt leczniczy Oramorph® jest zarejestrowany do stosowania również u dzieci w wieku od 1 do 6 lat.** Ponadto, wskazanie rejestracyjne do stosowania produktu leczniczego Oramorph® nie ogranicza się do bólu w konkretnych jednostkach chorobowych, natomiast wnioskowane wskazania refundacyjne obejmują: leczenie bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulgalgi.

W związku z możliwością zastosowania produktu leczniczego Oramorph® po uzyskaniu refundacji w szerszej populacji pacjentów niż w przypadku produktu leczniczego Sevredol® zdecydowano o włączeniu do analizy obok podstawowego komparatora również komparatora dodatkowego: siarczanu morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć, który jest zalecany w leczeniu ostrego lub przewlekłego bólu o nasileniu od umiarkowanego do silnego (z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich),

nieustępującego po nieopioidowych lekach przeciwbólowych a jego refundacja oprócz nowotworów złośliwych, obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji. Pomimo, że morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań (Morphini Sulfas WZF) jest refundowana i zarejestrowana niezależnie od wieku [69] (tj. już u noworodków), **to w praktyce produkt leczniczy Oramorph®, w przypadku jego refundacji, będzie zastępował morfinę w postaci roztworu do wstrzykiwań jedynie w populacji pacjentów do 6 roku życia.** Wynika to z faktu, że powyżej 6 roku życia jest już refundowana morfina w postaci doustnej tj. produkt leczniczy Sevredol®.

Wg danych NFZ za 2020 rok (Statystyka NFZ - Statystyka leki - Refundacja apteczna; <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund>) w grupie wieku od 1 do 6 roku życia:

- Sevredol nie jest praktycznie stosowany (2 opakowania);
- MST Continus nie jest praktycznie stosowany (1 opakowanie);
- Vendal Retard nie jest stosowany (0 opakowań);
- **zostało zastosowanych w roku 2022: 47 opakowań Morphini sulfas WZF.**

W związku z powyższym, z grona komparatorów dla wnioskowanej technologii odrzucono wszystkie preparaty doustne o zmodyfikowanym, przedłużonym i kontrolowanym uwalnianiu, które zaleca się do leczenia podtrzymującego, dopiero po określeniu dziennej dobowej dawki siarczanu morfiny podczas fazy miareczkowania dawki jednym z preparatów o natychmiastowym uwalnianiu.

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
  - ocena natężenia bólu oceniana w różnych skalach przez pacjenta i/lub personel medyczny:
    - w wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale, VAS*),
    - skali do oceny aktualnego natężenia bólu (ang. *Present Pain Intensity, PPI*),
    - w punktowej skali numerycznej (ang. *Numerical Rating Scale, NRS*) i werbalnej (ang. *Verbal Rating Scale, VRS*);
    - ocena bólu w punktacji 0-3;
  - częstość występowania bólu przebijającego;
  - ocena konieczności zastosowania dodatkowej dawki morfiny;
  - czas, w którym przyjmowano uzupełniającą morfinę przez cały 12 godzinny odstęp między kolejnymi dawkami;
  - ulga w bólu w skali kategoriycznej i wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale, VAS*),
  - długość snu i dzień i w nocy;
  - czas z odpowiednią kontrolą bólu;
  - czas do uzyskania odpowiedniej kontroli bólu;
  - czas do rozpoczęcia ulgi w bólu;
  - odsetek pacjentów z redukcją bólu o >50% względem wartości wyjściowych;

- jakość życia;
- stan sprawności według Karnofsky'ego
- satysfakcja z przyjmowanego leczenia;
- profil bezpieczeństwa:
  - ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, poszczególnych, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*);
  - wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
  - rezygnacja z udziału w badaniu, przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych;
  - zgony z powodu zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej siarczanu morfiny (w postaci Oramorph® (20 ml/mg morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) we wnioskowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDAKTOWANE].

### **4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Przegląd baz danych wykonany na potrzeby niniejszej Analizy klinicznej nie wykazał badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji względem komparatorów we wskazaniach, które obejmował wniosek refundacyjny:

- ból w przebiegu choroby nowotworowej;
- neuralgia popółpaścowa przewlekła;
- wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia.

Przegląd systematyczny przeprowadzono w szerszym zakresie wskazań, zgodnie ze wskazaniami opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla ocenianej interwencji, nie ograniczono się do bólu nowotworowego, neuralgii popółpaścowej przewlekłej ani wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulgalgii.

Zidentyfikowane badania dotyczyły stosowania tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, czyli o niezmodyfikowanym uwalnianiu, stosowanych co 4 lub 6 godzin oraz tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, czyli o przedłużonym, kontrolowanym działaniu, stosowanych co 12 godzin.



#### Wyniki zidentyfikowanych/zidentyfikowanego:

- badań randomizowanych i nierandomizowanych spełniających kryteria włączenia do analizy przedstawiono w rozdziale 5. dla siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu stosowanego w przypadku wystąpienia bólu nowotworowego, w rozdziale 6. dla siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w przypadku wystąpienia silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu w przypadku wystąpienia bólu innego niż nowotworowy, *critical appraisal* oraz charakterystykę populacji pacjentów uczestniczących w tych badaniach przedstawiono w rozdziale 20.4, ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w przypadku badań randomizowanych w rozdziale 20.8., ocenę badań w skali NOS w rozdziale 20.9 i w skali NICE w rozdziale 20.10.;
- badań o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdziale 12.;
- publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 13.;
- opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych) przedstawiono w rozdziale 14.

Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach zamieszczono w rozdziale 20.12. a ograniczenia Analizy klinicznej jak i poszczególnych badań omówiono w rozdziale 16.

**Tabela 5. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania siarczanu morfiny w przypadku wystąpienia silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności w bólu nowotworowym.**

Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne dla siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego</b>			
Pacjenci cierpiący na przewlekły silny ból nowotworowy	Doustny roztwór siarczanu morfiny vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Thirwell i wsp. 1989 [5]
Pacjenci cierpiący na przewlekły ból związany z zaawansowanym nowotworem	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs doustny roztwór siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkinstall i wsp. 1989 [7]
Pacjenci cierpiący na silny ból nowotworowy	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Ventafridda i wsp. 1989 [8]
Pacjenci cierpiący na ból związany z zaawansowanym nowotworem	Doustny roztwór siarczanu morfiny vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Panish i wsp. 1993 [9]
Pacjenci ambulatoryjni cierpiący na przewlekły ból związany z zaawansowanym nowotworem	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs doustny roztwór siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Finn i wsp. 1993 [10]
Pacjenci cierpiący na silny ból nowotworowy	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Walsh i wsp. 1992 [11]
Pacjenci cierpiący na ból nowotworowy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Deschamps i wsp. 1992 [12]
Pacjenci cierpiący na włóknieniowe choroby śródmiąższowe płuc	Doustne krople siarczanu morfiny vs placebo	bezpośrednie	Kronborg-White i wsp. 2020 [1], [2]
Pacjenci z dusznością i z przewlekłą niewydolnością serca	Doustny siarczanu morfiny vs doustny oksykodon vs placebo	bezpośrednie	Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]
<b>Badania kliniczne, w których oceniano siarczan morfiny w postaci roztworu doustnego o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek o natychmiastowym uwalnianiu – badanie dla podstawowego komparatora</b>			

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Dorośli, zdrowi ochotnicy	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs doustne tabletki siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu	bezpośrednie	Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18]
<b>Badania kliniczne, w których oceniano morfinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek o przedłużonym uwalnianiu – badanie dla podstawowego komparatora</b>			
Pacjenci cierpiący na silny ból nowotworowy	Tabletki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs tabletki morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Christrup i wsp. 1999 [19]
<b>Badanie kliniczne z grupą kontrolną, w którym oceniano siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań – badanie dla dodatkowego komparatora</b>			
Pacjenci cierpiący na umiarkowany lub silny ból nowotworowy	Doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu + podskórna iniekcja morfiny vs podskórna iniekcja morfiny	bezpośrednie	Sun i wsp. 2022 [20]
<b>Badania bez randomizacji dla siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego</b>			
Pacjenci cierpiący na ból związany z zaawansowanym nowotworem	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Faura i wsp. 1996 [13]
Pacjenci cierpiący na ból nowotworowy, nie stosujący wcześniej morfiny lub innych silnych opioidów	Doustny siarczan morfiny o niezmodyfikowanym, szybkim uwalnianiu	-	Badanie o akronimie MERITO [14]
Pacjenci cierpiący na umiarkowany lub silny ból nowotworowy lub nienowotworowy, nie stosujący wcześniej morfiny lub innych silnych opioidów	Doustny siarczan morfiny o niezmodyfikowanym, szybkim uwalnianiu	-	Badanie o akronimie ORTIBER [15]
Pacjenci cierpiący na umiarkowany lub silny ból nowotworowy lub nienowotworowy.	Doustny siarczan morfiny o niezmodyfikowanym, szybkim uwalnianiu	-	Badanie o akronimie TIME [16]
Pacjenci cierpiący na ból nowotworowy lub nienowotworowy, niekontrolowany pomimo stosowania opioidów	Doustny [siarczan] morfiny o niezmodyfikowanym, szybkim uwalnianiu	-	Badanie o akronimie ORTIBARN [17]
<b>Badania o niższej wiarygodności</b>			
Pacjenci przyjmujący siarczan morfiny jednorazowo przed operacją ze wskazaniem zwalczania bólu po cholecystektomii laparoskopowej.	Doustny siarczan morfiny vs placebo	bezpośrednie	Fanelli i wsp. 2014 [21]
Dzieci ze złamaniem górnej części ramienia	Doustny siarczan morfiny w postaci roztworu	bezpośrednie	Delgove i wsp. 2019 [22]

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia. Przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie/ Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z silnym bólem nowotworowym	Doustny siarczan morfiny w postaci roztworu	bezpośrednie	Gourlay i wsp. 1995 [23]
Pacjenci, którzy przeszli usunięcie zatrzymanych trzecich zębów trzonowych dolnych lub czyszczenie zębów w znieczuleniu ogólnym	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu	bezpośrednie	Hanks i wsp. 1981 [24]
Pacjenci ambulatoryjni cierpiący na silny ból związany z nowotworem	Doustne krople morfiny vs tramadol	bezpośrednie	Wilder-Smith i wsp. 1994 [25]
Pacjenci poddani całkowitej allopalstyce stawu biodrowego	Doustne krople morfiny stosowane w regularnej dawce vs morfina podawana domięśniowo na żądanie	bezpośrednie	McCormack i wsp. 1993 [26]
Pacjenci z epizodyczną dusznością, cierpiący na chorobę nowotworową	Morfina o natychmiastowym uwalnianiu vs fentanyl w postaci podpoliczkowej tabletki	bezpośrednie	Simon i wsp. 2016 [27]
Pacjenci cierpiący na ciężki i nieuleczalny ból	Doustny roztwór siarczanu morfiny vs doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu vs placebo	bezpośrednie	Welsh i wsp. 1983 [28]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Pacjenci z silnym bólem nowotworowym	Doustne preparaty morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu vs doustne preparaty morfiny o natychmiastowym uwalnianiu vs morfina w postaci wstrzyknięć vs inne opioidy	bezpośrednie	Wiffen i wsp. 2023 [37]
Pacjenci z silnym bólem nowotworowym	Morfina vs fentanyl vs oksykodon vs kodeina	bezpośrednie	Wiffen i wsp. 2014 [38]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
Pacjenci cierpiący na różne bóle	EMA, FDA, <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Health Canada</i>	-	EMA: ChPL [29], [30] FDA: [31], [32], [33], [34] Lareb: [35] HC: [36]

EMA – Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*); FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; HC – *Health Canada*.

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO**

Podczas przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną (siarczan morfiny w postaci kropli doustnych) z wybranymi dla niej komparatorami (siarczanem morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu – komparatorem podstawowym oraz siarczanem morfiny w postaci roztworu do iniekcji – komparatorem dodatkowym). W związku z tym do zasadniczej części analizy klinicznej postanowiono włączyć wszystkie zidentyfikowane badania, w których oceniano wnioskowaną interwencję, niezależnie od terapii zastosowanej w grupie kontrolnej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono zatem wyniki 9 badań klinicznych uwzględniających ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu o natychmiastowym uwalnianiu, dotyczące głównie porównania z nieodpowiednim komparatorem, tj. tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym (zmodyfikowanym) uwalnianiu. Zidentyfikowane badania przedstawiono w podziale na:

- badania randomizowane:
  - uwzględniające porównanie doustnego podawania roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu z doustnymi tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu – Thirwell i wsp. 1989 [5], Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7], Ventafridda i wsp. 1989 [8], Panish i wsp. 1993 [9], Finn i wsp. 1993 [10], Walsh i wsp. 1992 [11] i Deschamps i wsp. 1992 [12];
- pozostałe badania:
  - dotyczące oceny skuteczności doustnego siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu: badanie jednoramienne o akronimie MERITO [14];
  - dotyczące porównania doustnego podawania roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu z doustnymi tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu – Faura i wsp. 1996 [13].

Pomimo, że większość zidentyfikowanych badań dotyczyła porównania z doustnymi tabletkami morfiny o przedłużonym uwalnianiu, odstąpiono od przeprowadzenia meta-analizy, z uwagi na fakt, że nie jest to zdefiniowany na potrzeby niniejszej analizy komparator. Badania różniły się znacznie pod względem długości okresu leczenia i obserwacji oraz dawkowania, co wynika prawdopodobnie z zapisów w Charakterystyce Produktu Leczniczego Oramorph® (dla siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu) oraz dla MS Continus® (dla siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu), który mówi o możliwości dostosowywania dawki indywidualnie do potrzeb pacjenta, w zależności od natężenia bólu, wieku i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe [28], [67]. Interwencja wnioskowana występuje w stężeniu 20 mg/ml, co oznacza, że 1 ml roztworu zawiera 20 mg siarczanu

morfiny a jedna kropla jest równa 1,25 mg siarczanu morfiny. Zalecana pojedyncza dawka zawiera się w przedziale od 0,2 do 0,3 mg siarczanu morfiny/kg masy ciała. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Oramorph® określono maksymalną dawkę na poziomie 5 mg siarczanu morfiny (co odpowiada 0,25 ml, czyli 4 kroplom co 4 godziny) dla dzieci w wieku 1-5 lat, maksymalną dawkę w zakresie 5-10 mg siarczanu morfiny (co odpowiada 0,25-0,50 ml, czyli 4-8 kroplom co 4 godziny) dla dzieci w wieku 6-12 lat oraz dawkę początkową zwykle w przedziale 10-20 mg siarczanu morfiny (co odpowiada 0,5-1,0 ml, czyli 8-16 kroplom co 4 lub 6 godzin) dla młodzieży i pacjentów dorosłych. To oznacza, że początkowa dawka dobową może wynosić od 40 do 120 mg na dobę a w dalszym etapie leczenia dawkowanie może być indywidualnie redukowane lub zwiększane. W związku z tym postanowiono włączyć do zasadniczej części analizy badania, w których podawano pacjentom i mniejszą i większą dawkę dobową niż ta początkowa, ale mieszczącą się w ogólnym spektrum zapisów zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Oramorph® i zgodną z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania morfiny [90].

Dodatkowo, zidentyfikowano badania, w których wyjściowe stężenie roztworu siarczanu morfiny było inne niż stężenie 20 mg/ml w przypadku interwencji wnioskowanej. Na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego, stwierdzono że dostępne są/były w przeszłości różne stężenia doustnego roztworu siarczanu morfiny: 10 mg/5 ml, 30 mg/5 ml, 100 mg/5 ml, 20 mg/ml i różne postaci farmaceutyczne (pojemnik jednodawkowy, pojemnik z kroplomierzem i fiolka), co stwarza większe możliwości dokładnego dostosowania postaci do indywidualnej sytuacji pacjenta. Roztwory w fiolkach umożliwiają dozowanie małych dawek morfiny w sposób dokładny i powtarzalny a gotowe do użycia roztwory w pojemnikach jednodawkowych sprzyjają dozowaniu znanej ilości siarczanu morfiny w przypadku pacjentów ambulatoryjnych. Nie odnaleziono jednak żadnych danych literaturowych, które mówiłyby o różnicy w skuteczności działania różnych stężeń wyjściowych czy postaci farmaceutycznych doustnego roztworu siarczanu morfiny i w związku z tym zdecydowano się włączyć badania, w których nie podano informacji o wyjściowym stężeniu lub stężenie było mniejsze.

Spotkano się również z sytuacją, że Autorzy podali informację o pacjentach przyjmujących doustny roztwór siarczanu morfiny, ale nie określono, że to były krople oraz z sytuacją, kiedy opisano porównanie siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z roztworem morfiny, bez określenia, że był to siarczan. Jednak we wszystkich pozostałych badaniach przeprowadzano ocenę siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu względem doustnego roztworu siarczanu morfiny i na tej podstawie postanowiono włączyć do niniejszej analizy badania, w których informacje te nie były kompletne.

Zidentyfikowano również dwa badania, w których stosowano produkt leczniczy Roxanol®, jednak nie różnił się on od interwencji wnioskowanej substancją aktywną, stężeniem, wskazaniem ani dawkowaniem i dlatego nie stanowiło to podstaw do wykluczenia tych badań.

Niektóre z badań włączonych do zasadniczej części analizy posiadały bardzo ograniczone dane dotyczące wyników skuteczności klinicznej czy profilu bezpieczeństwa, bez graficznego i tabelarycznego przedstawienia wyników a często nawet bez wartości liczbowych. Prawdopodobnie, większość wymienionych ograniczeń może być związana z faktem, że zidentyfikowane badania mają dość odległą datę publikacji i związane z nimi inne standardy raportowania wyników.

### **5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO – badania randomizowane**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 7 randomizowanych badań klinicznych: Thirwell i wsp. 1989 [5], Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7], Ventafridda i wsp. 1989 [8], Panish i wsp. 1993 [9], Finn i wsp. 1993 [10], Walsh i wsp. 1992 [11] i Deschamps i wsp. 1992 [12].

#### Badanie Thirwell i wsp. 1989 [5]

Badanie Thirwell i wsp. 1989 [5] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem skrzyżowanym. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci cierpiący na silny ból związany z chorobą nowotworową, wymagający doustnej terapii opioidami. Pacjenci cierpieli na następujące nowotwory: płuc (n=7), okrężnicy (n=3), pęcherza moczowego (n=3), piersi (n=2), trzustki (n=1), prostaty (n=1), żołądka (n=1), guz zarodkowy śródpiersia (n=1), szpiczak mnogi (n=1), kostniakomięsak (n=1), rak płaskonabłonkowy (n=1) i nieznany nowotwór pierwotny (n=1). W badaniu porównywano stężenie morfiny w osoczu i skuteczność przeciwbólową doustnego roztworu siarczanu morfiny i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu. Utrzymywano zaślepienie stosując technikę double dummy, tj. każdego dnia pacjenci otrzymywali preparaty w postaci tabletek (co 12 godzin lub co 8 godzin) i roztworu (co 4 godziny), jeden aktywny a drugi placebo.

W badaniu 23 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej I (N=12), w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 20 mg, podawany co 4 godziny;
- badanej II (N=11), w której chorzy stosowali doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 mg, podawane co 12 godzin lub co 8 godzin u pacjentów, którzy wymagali dawki 90 mg/dobę.

Podczas badania nie podawano żadnych opioidów innych niż badane leki i doustny roztwór morfiny, za pomocą którego kontrolowano ból przebijający. Nieopiodowe leki przeciwbólowe i inne leki (np. środki przeczyszczające), które były rutynowo przyjmowane przez pacjentów przed badaniem, były kontynuowane w stałych dawkach podczas badania. Leiki przeciwwymiotne, w tym prochlorperazyina (10 mg trzy razy na dobę), metoklopramid (10 mg trzy razy na dobę), haloperidol (1-2 mg dwa razy na dobę) i cyklizyna (50 mg trzy razy na dobę), były przepisywane w razie potrzeby podczas badania.

Okres leczenia wynosił co najmniej 5 dni dla każdej fazy badania.

Pacjenci, którzy otrzymywali doustną morfinę przed badaniem, rozpoczęli przyjmowanie badanego leku w całkowitej dziennej dawce, którą przyjmowali przed badaniem. Pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej morfiny, rozpoczęli od dziennej dawki morfiny obliczonej ze standardowej tabeli równoważności leków przeciwbólowych. W pierwszej fazie badania trwającej co najmniej 5 dni pacjenci otrzymywali badane leki w stałej dziennej dawce, aby upewnić się, że osiągnięto stan stacjonarny (faza 1). Faza pierwsza kończyła się oceną farmakokinetyki, po której pacjenci przechodzili do alternatywnego leczenia. Pomiędzy fazami nie było okresu wypłukiwania, a dzienna dawka morfiny przyjmowana podczas fazy 1 była kontynuowana przez całą fazę 2. Tak więc, z wyjątkiem dodatkowej dawki morfiny stosowanej w bólu przebijającym, całkowita dzienna dawka morfiny u każdego pacjenta była taka sama podczas obu faz.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Opis metodyki badania Thirwell i wsp. 1989 [5].**

Opis metodyki badania	Badanie Thirwell i wsp. 1993 [5]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, krzyżowe (podejście do testowanej hipotezy: prawdopodobnie superiority).
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci cierpiący na silny ból związany z chorobą nowotworową, którzy wymagali doustnej terapii opioidami.
<b>Grupa badana I</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny, podawany w dawce 20 mg co 4 godziny, N=12 Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Grupa badana II</b>	Doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin (N=11) lub co 8 godzin u pacjentów, którzy wymagali dawki 90 mg/dobę.
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: co najmniej 5 dni dla pierwszej fazy badania i co najmniej 5 dni dla drugiej fazy badania.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie maksymalne i minimalne morfiny w osoczu;</li> <li>- średnie pole powierzchni pod krzywą (AUC);</li> <li>- czas po podaniu, w którym nastąpiło maksymalne stężenie morfiny w osoczu;</li> <li>- ocena natężenia bólu;</li> <li>- ocena konieczności stosowania dodatkowej dawki morfiny;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Natężenie bólu mierzono każdego dnia rano, w południe, w porze kolacji i przed snem za pomocą aktualnej skali natężenia bólu (PPI) z kwestionariusza bólu McGilla. Działania niepożądane rejestrowano raz dziennie, a ich nasilenie oceniano za pomocą czterostopniowej skali (0 – brak; 1 – łagodna; 2 – umiarkowana; 3 – ciężka). Rejestrowano również wszystkie dodatkowe dawki roztworu morfiny stosowane w bólu przebijającym. Aby uniknąć zakwestionowania wyników porównania



Opis metodyki badania	Badanie Thirwell i wsp. 1993 [5]
	farmakokinetycznego, upłynęły co najmniej 24 godziny między jakimkolwiek zastosowaniem dodatkowej morfiny w leczeniu bólu przebijającego a pobraniem krwi do oceny farmakokinetycznej.

W analizie uwzględniono 23 pacjentów. Dwóch pacjentów wykluczono z badania podczas trwania fazy 1, ze względu na narastającą senność i dezorientację wymagającą odstawienia morfiny. W momencie przerwania leczenia jeden pacjent otrzymywał doustny roztwór siarczanu morfiny, a drugi tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu. Dwóch innych pacjentów przerwało badanie pierwszego dnia oceny farmakokinetycznej z powodu trudności w uzyskaniu próbek krwi. Dane jednego pacjenta zostały wyłączone z analizy, ponieważ otrzymał on dodatkową dawkę morfiny w jednym z dni, podczas których pobierano próbki do analiz profilu farmakokinetycznego.

#### Badanie Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkinstall i wsp. 1989 [7]

Badanie Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkinstall i wsp. 1989 [7] było randomizowanym badaniem klinicznym z przekrzyżowaniem, w którym uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 19 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową. Kryteria włączenia obejmowały pacjentów z oddziałów intensywnej opieki medycznej i chirurgicznych, którzy otrzymywali leki przeciwbólowe w dawkach równych lub wyższych niż ekwiwalent 60 mg/dobę morfiny podawanej doustnie. W badaniu oceniano skuteczność przeciwbólową tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu po podaniu pojedynczej dawki i w warunkach stanu stacjonarnego (stan, w którym szybkość wprowadzenia leku do organizmu jest równa szybkości jego eliminacji), podawanym co 12 godzin, z roztworem doustnym morfiny, podawanym co 4 godziny.

W badaniu 17 pacjentów zostało zrandomizowanych do następujących grup uwzględnionych w analizie:

- badanej I, w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany co 4 godziny;
- badanej II, w której chorzy stosowali doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin.

Badanymi lekami były tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 mg, 60 mg i 100 mg oraz doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 mg/ml, przygotowany przez aptekę szpitalną. Tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podawano co 12 godzin (o 7:00 i 19:00) a doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu podawano co 4 godziny (począwszy od 7 rano). Pacjenci z obu grup przyjmowali placebo imitujące morfinę stosowaną w grupie kontrolnej. Każdemu pacjentowi podano oddzielny zapas aktywnego roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu do stosowania w razie potrzeby w celu kontrolowania epizodów bólu przebijającego. Podczas badania nie wolno było stosować żadnych środków przeciwbólowych innych niż badane leki i roztwór na ból przebijający. Leczenie lekami

przeciwbólowymi, które były częścią regularnej terapii pacjenta, było kontynuowane w stabilnych dawkach przez cały okres badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali leki ułatwiające wypróżnianie.

Dawkę dla każdego pacjenta obliczono przeliczając dzienną dawkę środka przeciwbólowego stosowanego przed badaniem na równoważną dzienną dawkę doustnej morfiny przy użyciu tabeli przeliczeniowej. Tę dzienną doustną dawkę morfiny podzielono przez dwa w celu określenia dawek dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanych do 12 godzin i przez sześć w celu określenia dawkowania roztworu doustnego o natychmiastowym uwalnianiu podawanego co 4 godziny. Zatem pojedyncza podana dawka była zbliżona do dawki, którą pacjent przyjmowałby regularnie co 12 godzin (w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu) lub co cztery godziny (w przypadku doustnego roztworu o natychmiastowym uwalnianiu) podczas ciągłej terapii.

Po 12-godzinnej ocenie pojedynczej dawki, każdy pacjent został losowo przydzielony do poddania się miareczkowaniu dawki morfiny w obu postaciach w warunkach podwójnie ślepej próby. Aby utrzymać zaślepienie, każdy pacjent codziennie przyjmował zarówno tabletki, jak i roztwór. W zależności od fazy badania, placebo było podawane w postaci tabletek lub roztworu. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawano o godzinie 7:00 i 19:00, a doustny roztwór morfiny o 7:00, 11:00, 15:00, 19:00, 23:00 i 3:00. W razie potrzeby dostosowywano dzienne dawki morfiny, aby uzyskać optymalną kontrolę bólu przy minimalnej sedacji lub bez sedacji. Średnia dobowa dawka morfiny na koniec okresu miareczkowania wynosiła  $220,0 \pm 180,0$  mg i utrzymywała się na stałym poziomie przez pozostałe 20 dni badania.

Okres leczenia po okresie miareczkowania dawki przydzielonego badanego leku utrzymywano przez 10 dni a następnie pacjentów przestawiono na identyczną dzienną dawkę drugiego z badanych leków przez dodatkowe 10 dni.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Opis metodyki badania Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7].**

Opis metodyki badania	Badanie Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, krzyżowe, wielośrodowe (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
<b>Populacja</b>	Pacjenci w wieku powyżej 19 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową.
<b>Grupa badana I</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu o mocy 5 mg/ml, podawany co 4 godziny. Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Grupa badana II</b>	Doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu o mocy 30, 60 i 100 mg, podawane co 12 godzin.
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: po okresie miareczkowania dawki przydzielonego badanego leku utrzymywano przez 10 dni a następnie pacjentów przestawiono na identyczną dzienną dawkę drugiego z badanych leków przez dodatkowe 10 dni.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	- natężenie bólu w skali VAS; - natężenie bólu w skali PPI; - zapotrzebowanie na dodatkową dawkę siarczanu morfiny;

Opis metodyki badania	Badanie Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]
<p><b>Metodyka oceny punktów końcowych</b></p>	<p>- czas, w którym przyjmowano uzupełniającą morfinę przez cały 12-godzinny odstęp między kolejnymi dawkami; - profil bezpieczeństwa.</p> <p>Natężenie bólu rejestrowano codziennie o godzinie 7:00, 11:00, 15:00, 19:00 i 23:00 za pomocą skali VAS. Działania niepożądane, w tym nudności, wymioty, zawroty głowy, zmęczenie, splątanie i suchość w ustach, rejestrowano codziennie o godzinie 19:00, stosując skalę przymiotnikową od zera (brak) do sześciu (nie do zniesienia). Odnotowano również wszelkie dodatkowe dawki (czas i ilość) morfiny w postaci doustnego roztworu przyjmowane w celu złagodzenia bólu przebijającego.</p> <p>Analizę wariancji (ANOVA) dla powtarzanych pomiarów wykorzystano do zbadania istotności ogólnych różnic między badanymi lekami, porami dnia i dniami leczenia w odniesieniu do ocen bólu i zastosowania dodatkowej morfiny. Analiza ta obejmowała również testy interakcji między każdą parą czynników (tj. badanym lekiem i dniem leczenia). Gdy wskazano, przeprowadzono wielokrotne porównania średnich za pomocą testu t, przy czym błędy standardowe obliczono z ANOVA. ANOVA została wykorzystana do zbadania wpływu testowanego leku lub dnia leczenia na nasilenie działań niepożądanych. Pacjenci zostali również sklasyfikowani jako mający lub nie mający skutków ubocznych. Przetestowaliśmy otrzymane częstotliwości pod kątem różnicy między preparatami za pomocą testu chi-kwadrat McNemara.</p>

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); PPI - skala do oceny aktualnego natężenia bólu (ang. *Present Pain Intensity*).

Dziesięciu pacjentów przerwało udział w badaniu w okresie zwiększania dawki, a jeden przerwał udział w badaniu w okresie przejścia pomiędzy fazami. Powody przerwania leczenia były następujące: progresja choroby podstawowej z wyraźnymi zmianami natężenia bólu (n=4), działania niepożądane (n=3), niemożność spełnienia kryteriów miareczkowania (n=1) i nieprzestrzeganie protokołu (n=3). Dane od jednego pacjenta, który spełnił wymagania badania, zostały wyłączone z analizy, ponieważ otrzymał on radioterapię podczas badania, która znacząco wpłynęła na intensywność odczuwanego przez niego bólu.

#### Badanie Ventafridda i wsp. 1989 [8]

Badanie Ventafridda i wsp. 1989 [8] opisuje dwa badania: pierwsze było randomizowanym badaniem przeprowadzonym na 70 pacjentach cierpiących na zaawansowany ból nowotworowy i oceniało skuteczność przeciwbólową i skutki uboczne przyjmowanego leku. Drugie, otwarte badanie z udziałem 113 pacjentów, oceniało skuteczność przeciwbólową, częstość występowania działań niepożądanych oraz wpływ wieku na dawkę u pacjentów z bólem nowotworowym, z których wszyscy byli leczeni morfiną o przedłużonym uwalnianiu. Bóle, które występowały u pacjentów włączonych do badania miały różną etiologię, związaną z zajęciem przez proces nowotworowy różnych tkanek, najczęściej były to nowotwory przełyku, płuca, głowy i szyi, piersi, macicy lub szyjki macicy, jajnika, nerki, prostaty, trzustki, mięsaki i czerniak. Wszyscy pacjenci byli leczeni lekami przeciwzapalnymi i słabymi opioidami w pełnych dawkach, zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącymi uśmierzenia bólu nowotworowego.

W pierwszym, randomizowanym badaniu 70 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej I (N=35), w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany co 4 godziny. Początkowe dawki roztworu morfiny wahały się od minimum 24 mg/dobę do maksymalnie 144 mg/dobę podawane w postaci 4% roztworu, tj. 4 mg/ml);
- badanej II (N=35), w której chorzy stosowali doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane co 12 godzin. Początkowe dawki morfiny wahały się od minimum 20 mg/dobę do maksymalnie 120 mg/dobę (podawane w postaci tabletek o mocy 10 mg i 30 mg).

Jako leki wspomagające zastosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne (diklofenak sodowy 75 mg trzy razy na dobę) oraz lek przeciwwymiotny o działaniu ośrodkowym (haloperidol 20 mg dziennie, w dwóch dawkach doustnie).

Okres leczenia wynosił co najmniej 14 dni.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Opis metodyki badania Ventafridda i wsp. 1989 [8].**

Opis metodyki badania	Badanie Ventafridda i wsp. 1989 [8]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
<b>Populacja</b>	Pacjenci cierpiący na zaawansowany ból nowotworowy.
<b>Grupa badana I</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany co 4 godziny w dawce początkowej od minimum 24 mg/dobę do maksymalnie 144 mg/dobę w postaci 4% roztworu, tj. 4 mg/ml), N=35 Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Grupa badana II</b>	Doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane co 12 godzin w dawce początkowej od minimum 20 mg/dobę do maksymalnie 120 mg/dobę, N=35
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Badanie randomizowane: Okres leczenia: co najmniej 14 dni.  Badanie otwarte: Okres leczenia: do 77 dni.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	- ocena nasilenia bólu w skali liczbowej lub słownej; - dawka przyjętego leku i odstęp pomiędzy kolejnymi przyjmowanymi lekami; - profil bezpieczeństwa.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Parametry oceniane w badaniu były oceniane podczas cotygodniowych wizyt klinicznych oraz na podstawie dokumentacji wypełnianej przez pacjentów.

Podczas leczenia roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu 32 pacjentów uczestniczyło w badaniu przez 14 kolejnych dni, dwóch zmarło podczas leczenia z przyczyn niezwiązanych ze stosowaniem morfiny, a jednego wykluczono z analizy z powodu nieskuteczności środka przeciwbólowego. Podczas podawania tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu leczono 32 pacjentów przez 14 kolejnych dni. Jeden pacjent zmarł z przyczyn niezwiązanych z podaniem leku, jeden pacjent przerwał leczenie po 1 dniu z powodu poważnych omamów (rak płuca z klinicznym

podejrzeniem przerzutów do mózgu), a jeden został wykluczony z analizy z powodu poważnej psychologicznej nietolerancji morfiny.

W tym samym czasie przeprowadzono otwarte badanie na 113 pacjentach z bólem nowotworowym, z których wszyscy byli leczeni morfiną o kontrolowanym uwalnianiu. W związku z tym przedstawiono wyniki jedynie dla fazy randomizowanej, w której pacjenci stosowali rozpatrywaną interwencję.

#### Badanie Panish i wsp. 1993 [9]

Badanie Panish i wsp. 1993 [9] było randomizowanym, pojedynczo zaślepionym, jednośrodkowym badaniem klinicznym z przekrzyżowaniem, w którym uczestniczyli pacjenci cierpiący na zaawansowaną chorobę nowotworową. Nowotworem, na który chorowali pacjenci zakwalifikowani do badania był nowotwór szyi (n=22, 44,9%), twarzy (n=8, 16,3%), podbrzusza (n=5, 10,2%), pośladka (n=4, 8,2%), nóg (n=4, 8,2%), pleców (n=3, 6,1%), krocza (n=2, 4,1%) i piersi (n=1, 2,0%). Tkanki, które były zajęte przez nowotwór obejmowały głównie tkanki miękkie (n=25, 51,1%), tkanki miękkie wraz z nerwami (n=11, 22,4%) oraz tkanki miękkie wraz z kością (n=19, 26,5%). Celem badania było porównanie efektów stosowania doustnych tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu i roztworu siarczanu morfiny w leczeniu bólu nowotworowego.

W badaniu 49 pacjentów zostało zrandomizowanych do następujących grup uwzględnionych w analizie:

- badanej I (N=22), w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 5-10 mg co 4 godziny;
- badanej II (N=27), w której chorzy stosowali doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 10 lub 30 mg co 12 godzin.

W pierwszej grupie pacjentom w pierwszej kolejności przepisywano doustny roztwór siarczanu morfiny i dostosowywano dawkę, aż pacjenci czuli się zadowoleni z leczenia przez siedem dni, a następnie zmieniono na tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu z dostosowaniem dawki, aż pacjenci czuli się usatysfakcjonowani przez co najmniej 7 dni. W drugiej grupie pacjentów stosowano tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 10 lub 30 mg co 12 godzin. Lek można było uzupełniać, jeśli uzyskano niewystarczające złagodzenie bólu. Pacjenci otrzymywali tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu przez 7 dni, po czym lek zmieniono na doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 5-10 mg co 4 godziny przez co najmniej 7 dni. Dzienna dawka przyjmowanego leku (średnia  $\pm$  SD) wynosiła  $55,3 \pm 19,7$  mg dla tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu i  $61,0 \pm 11,0$  mg dla doustnego roztworu siarczanu morfiny.

Pod koniec badania pacjentom przepisano rodzaj leku, który uznali za bardziej skuteczny. Jeśli pacjenci doświadczali bólu przebijającego, otrzymywali paracetamol lub przeciwbólowy zastrzyk opioidowy.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Opis metodyki badania Panish i wsp. 1993 [9].**

Opis metodyki badania	Badanie Panish i wsp. 1993 [9]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepione, krzyżowe, jednoosrodkowe (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
<b>Populacja</b>	Pacjenci cierpiący na zaawansowaną chorobę nowotworową i doświadczający z tego względu silnego bólu.
<b>Grupa badana I</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny, podawany w dawce 5-10 mg co 4 godziny, N=22. Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Grupa badana II</b>	Doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 10 lub 30 mg co 12 godzin, N=27.
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: 7 dni pierwszym lekiem i co najmniej 7 dni drugim lekiem.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	- ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena bólu dokonywana przez pielęgniarkę w punktacji 0-3; - długość snu w ciągu dnia i nocy; - profil bezpieczeństwa.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na 49 pacjentach. Do oceny bólu wykorzystano wizualną skalę analogową (VAS) w zakresie 0-10 cm oraz ocenę dokonywaną przez pielęgniarkę (punktacja wynosiła 0-3, gdzie 0 = brak bólu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = silny. Czas snu w ciągu nocy i dnia został przyjęty jako kolejny wskaźnik łagodzenia bólu. Dłuższy czas snu wskazywał na lepszą ulgę w bólu. Oznaki życiowe i skutki uboczne rejestrowano codziennie.

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*).

Do badania włączono 73 pacjentów, ale 24/73 (33%) pacjentów nie było w stanie go ukończyć. Jeden z nich zmarł 2 dni po przyjęciu leczenia z powodu choroby serca, 5 pacjentów trafiło na operację kilka dni po przyjęciu leczenia a 18 pacjentów zostało wykluczonych przed zakończeniem badania.

#### Badanie Finn i wsp. 1993 [10]

Badanie Finn i wsp. 1993 [10] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloosrodkowym badaniem przeprowadzonym w układzie krzyżowym. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z bólem spowodowanym zaawansowanym nowotworem. Wszyscy byli pacjentami ambulatoryjnymi, którymi opiekowano się w ich domach. Głównymi typami raka u tych pacjentów były nowotwory piersi (n=9), płuc (n=7), jelita grubego (n=4), skóry (n=4), nerek (n=3), trzustki (n=2), typu mięsak (n=2), szyjki macicy (n=2), nadnerczy (n=1), gruczołu krokowego (n=1), moszny (n=1) i nieznanego nowotwór pierwotny (n=1). Wszyscy pacjenci mieli oczekiwaną długość życia dłuższą niż tydzień, ale krótszą niż 6 miesięcy i odczuwali niezmierny silny ból, który wymagał leczenia stabilną, dzienną dawką co najmniej 60 mg doustnej morfiny o natychmiastowym działaniu. W badaniu oceniano skuteczność przeciwbólową siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu podawanego co 4 godziny i siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podawanego doustnie co 12 godzin, częstość i czas występowania bólu przebijającego oraz częstość występowania objawów lub skutków ubocznych związanych z doustną morfiną.

W pierwszym dniu badania wszyscy pacjenci otrzymali swoje dotychczas stosowane dzienne dawki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, a następnie zebrano dane wyjściowe. W 2. i 3. dniu badania każdy pacjent otrzymał leczenie, do którego został zrandomizowany a w 4. dniu – alternatywne leczenie, które otrzymywał przez kolejne 3 dni.

W badaniu 34 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej I (N=15), w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany w dawce 20 mg/ml co 4 godziny i tabletki placebo, identyczne z siarczanem morfiny w postaci roztworu o przedłużonym uwalnianiu podawanym co 12 godzin;
- badanej II (N=19), w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawany w dawce 30 mg co 12 godzin i roztwór placebo, identyczny z siarczanem morfiny w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny.

Pacjenci otrzymywali aktywny roztwór morfiny o natychmiastowym uwalnianiu lub placebo roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu o godzinie 2:00, 6:00 i 10:00 rano oraz o 14:00, 18:00 i 22:00 wieczorem. Pacjenci otrzymywali aktywne tabletki morfiny o przedłużonym uwalnianiu lub placebo tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu o godzinie 10:00 i 22:00.

Okres leczenia wynosił 3 dni dla pierwszego leku i 3 dni dla leku alternatywnego.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10. Opis metodyki badania Finn i wsp. 1993 [10].**

Opis metodyki badania	Badanie Finn i wsp. 1993 [10]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, krzyżowe, kontrolowane, wielośrodkowe (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
<b>Populacja</b>	Pacjenci ambulatoryjni w wieku powyżej 18 lat z oczekiwaną długością życia dłuższą niż tydzień, ale krótszą niż 6 miesięcy i z niezmiennym silnym bólem nowotworowym, który wymagał leczenia stabilną, dzienną dawką co najmniej 60 mg doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu.
<b>Grupa badana I</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (IR), podawany w dawce 20 mg co 4 godziny i tabletki placebo, identyczne z tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin, N=15 Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Grupa badana II</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (SR), podawany w dawce 30 mg co 12 godzin i roztwór placebo, identyczne z roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny, N=19
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: 3 dni dla pierwszego leku i trzy dni dla leku alternatywnego
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	- złagodzenie bólu, oceniane w 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej (VAS); - częstość występowania bólu przebijającego; - profil bezpieczeństwa.

Opis metodyki badania	Badanie Finn i wsp. 1993 [10]
<p><b>Metodyka oceny punktów końcowych</b></p>	<p>Skuteczność przeciwbólową mierzono o 12:00, 16:00 i 21:00 w dniach od 1 do 6, stosując konwencjonalną skalę 100-mm VAS. Różnica 25 mm między wynikami VAS została określona przed badaniem jako wskazująca na klinicznie znaczący efekt. Informacje na temat skutków ubocznych uzyskano na podstawie wyników VAS dla sedacji, nudności, lęku i depresji w dniach od 1 do 6. Oceny pacjentów dotyczące ich poziomu bólu (brak, łagodny, umiarkowany, ciężki), preferencji leczenia i danych maskujących zbierano w dniach 3 i 6. Ocenę stanu sprawności Karnofsky'ego uzyskano w dniach 1 i 6. podczas poprzedzające 24 godziny.</p> <p>Pod kątem bezpieczeństwa oceniono 44 pacjentów. Liczba ta obejmowała 34 pacjentów, którzy ukończyli badanie, trzech pacjentów, którzy wycofali się z badania, oraz siedmiu pacjentów z wcześniejszego badania pilotażowego.</p>

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*).

Dwóch pacjentów przyjmujących roztwór morfiny o natychmiastowym uwalnianiu zdecydowało się wycofać z badania, a jeden pacjent, również przyjmujący roztwór morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, zmarł w 5 dniu, przed zakończeniem badania.

#### Badanie Walsh i wsp. 1992 [11]

Badanie Walsh i wsp. 1992 [11] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkiem badaniem w układzie krzyżowym, w którym uczestniczyli hospitalizowani pacjenci w wieku powyżej 18 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową, z oczekiwaną długością życia przekraczającą tydzień w chwili włączenia do badania. Kwalifikowano pacjentów, którzy wymagali leczenia lekiem opioidowym w minimalnej równoważnej dawce dobowej wynoszącej 60 mg doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Pierwotną lokalizacją nowotworu u 27 pacjentów był układ moczowo-płciowy (n=8), piersi (n=7), płuca (n=5), jelito grube (n=2) i inne (n=5). Celem badania była ocena czy tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podawana doustnie co 12 godzin może odpowiednio zastąpić roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu podawany doustnie co 4 godziny. Oceniano skuteczność przeciwbólową i profil bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych.

W badaniu 27 pacjentów zostało zrandomizowanych do następujących grup uwzględnionych w analizie:

- badanej I (N=13), w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany w dawce 30 mg co 4 godziny;
- badanej II (N=14), w której chorzy stosowali doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin.

Okres leczenia wynosił 2 dni pierwszym lekiem i 3 dni drugim lekiem. W 1. dniu badania wszyscy pacjenci otrzymywali aktywny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny, co stanowiło dane wyjściowe. W 2. i 3. dniu każdy pacjent otrzymał albo (a) aktywną tabletkę siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, a następnie natychmiast roztwór doustny placebo identyczny z roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu lub (b) aktywny roztwór siarczanu morfiny



o natychmiastowym uwalnianiu, a następnie natychmiast tabletki placebo, identyczne z tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu. W 4. dniu pacjenci zostali przestawieni na alternatywne leczenie, które otrzymywali przez następne trzy dni (dni 4-6). Początkową dawkę tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podawaną co 12 godzin obliczono, dzieląc przez 2 sumę całkowitej dawki roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu zaplanowanej dla pacjenta w ciągu pierwszych 24 godzin. Podczas tego badania pacjenci kontynuowali regularne przyjmowanie leków nieopiodowych stosowanych przed badaniem.

Ogólna średnia dobową dawką morfiny dla wszystkich pacjentów łącznie przed badaniem wynosiła  $108,7 \pm 11,65$  mg/dobę. Średnia dobową dawką morfiny w 3. dobie wynosiła  $115 \pm 11,9$  mg, a w 6. dobie  $120 \pm 13$  mg. Nie było statystycznie istotnej różnicy w średnich dziennych dawkach morfiny między dwiema grupami preparatów morfiny w dniu 3 w porównaniu z dniem 6 ( $p=0,25$ ).

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Opis metodyki badania Walsh i wsp. 1992 [11].**

Opis metodyki badania	Badanie Walsh i wsp. 1992 [11]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, krzyżowe, wieloosrodkowe (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
<b>Populacja</b>	Hospitalizowani pacjenci powyżej 18 roku życia, odczuwający przewlekły, silny ból nowotworowy, z oczekiwaną długością życia przekraczającą tydzień w chwili włączenia do badania.
<b>Grupa badana I</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany w dawce 30 mg co 4 godziny, N=13 Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Grupa badana II</b>	Doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin, N=14
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: 2 dni pierwszym lekiem i 3 dni drugim lekiem.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	- ocena nasilenia bólu w skali VAS; - częstość występowania bólu przebijającego; - profil bezpieczeństwa.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Spośród 33 włączonych pacjentów 27 ukończyło badanie i zostało włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa  Skuteczność przeciwbólową mierzono po 12:00, 16:00 i 21:00 godzinach leczenia w dniach 1-6 przy użyciu standardowej wizualnej skali analogowej (VAS) o długości 100 mm. Dane dotyczące skuteczności dla dni 3 i 6 wybrano tak, aby dać pacjentom czas po rozpoczęciu każdej grupy badania na osiągnięcie stanu równowagi farmakologicznej w odniesieniu do morfiny  Do oceny wybrano dane dotyczące bezpieczeństwa dla dni 2 i 4, ponieważ oczekiwano, że dzień po rozpoczęciu nowego preparatu będzie dniem największego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Informacje o skutkach ubocznych uzyskano z wyników VAS dla lęku, uspokojenia, depresji i nudności w dniach 1-6; dane dotyczące zapań, splątania, preferencji pacjentów zebrano w dniach 3 i 6. Wyniki stanu sprawności Karnofsky'ego uzyskano w dniach 1 i 6. Każdy pacjent był proszony o codzienne odpowiadanie na znormalizowaną listę pytań dotyczących nudności, wymiotów, splątania, zapań i stosowanie środków przeczyszczających. Pacjentów pytano, czy w ciągu ostatnich 24 godzin odczuwali nudności, a jeśli tak to ile razy to wystąpiło (1-2, 3-5 lub więcej niż 5 razy).

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*).

Dwudziestu siedmiu pacjentów ukończyło badanie i zostało włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Sześciu pacjentów wykluczono z oceny skuteczności: trzech pacjentów (2 przyjmujących doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i 1 przyjmujący tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu) doświadczyło nudności, które utrzymywały się poza badaniem, co wymagało wycofania pacjenta z badania. Jeden pacjent leczony tabletkami morfiny o przedłużonym uwalnianiu naruszył protokół z powodu wcześniejszego wypisu ze szpitala w trakcie badania a dwóch pacjentów (po jednym w każdej grupie terapeutycznej) zostało wycofanych z badania z powodu szybkiego pogorszenia stanu zdrowia. Dwudziestu dwóch (81,5%) pacjentów zdecydowało się kontynuować leczenie tabletkami siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu po badaniu. Pozostali byli poddani leczeniu średnio  $52 \pm 9,53$  dnia.

#### Badanie Deschamps i wsp. 1992 [12]

Badanie Deschamps i wsp. 1992 [12] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, dwufazowym, krzyżowym, wielośrodkowym badaniem, w którym uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 18 lat, z bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Kwalifikowano pacjentów, którzy odczuwali ból z powodu raka z przerzutami o na tyle dużym nasileniu, że uzasadnione było stosowanie opioidów. Wymagana była prawidłowa czynność wątroby i nerek oraz parametry hematologiczne na odpowiednim poziomie. Pacjenci cierpieli na nowotwór pierwotnie zlokalizowany w płucach (n=10) w tym jeden pacjent miał międzybłoniaka opłucnej, prostaty (n=2), pochwie (n=1), piersi (n=2), okrężnicy (n=1), jajnika (n=1), krtani (n=1), żołądka (n=1) i w układzie chłonnym (n=1). Celem badania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu 20 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej I (N=10), w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny. W miesiącu poprzedzającym fazę miareczkowania wszyscy pacjenci otrzymywali opioidy, głównie morfinę, w dawkach dziennych od 60 do 300 mg (średnio  $200 \text{ mg} \pm 112 \text{ mg}$ );
- badanej II (N=12), w której chorzy stosowali doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin. W ciągu miesiąca poprzedzającego fazę miareczkowania wszyscy, oprócz jednego pacjenta, otrzymywali morfinę w dawkach dobowych od 60 do 780 mg (średnio  $310 \text{ mg} \pm 252 \text{ mg}$ ).

Randomizowany okres badania poprzedzała faza miareczkowania, podczas której ustalano dzienną dawkę siarczanu morfiny wymaganą do odpowiedniej kontroli bólu. Faza miareczkowania została przeprowadzona w warunkach podwójnie ślepej próby i obejmowała obowiązkowy 48-godzinny okres

między zwiększaniem dawki, aby umożliwić osiągnięcie stanu stacjonarnego. Pierwszego dnia fazy miareczkowania pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej siarczan morfiny w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu lub siarczan morfiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Dawkę początkową oparto na całkowitej dziennej dawce morfiny przyjętej przez pacjentów przed włączeniem do badania. Odpowiednie dawki dla pacjentów, którzy przed badaniem otrzymywali opioidy inne niż morfina, przeliczano na doustne dawki siarczanu morfiny przy użyciu tabeli równoważności środków przeciwbólowych. Siarczan morfiny w tabletkach podawano co 12 godzin o godzinie 8:00 i 20:00 a siarczan morfiny w postaci roztworu podawano co 4 godziny o 8:00, 12:00, 16:00, 20:00 i 12:00 o północy, kiedy to pacjent przyjmował podwójną dawkę, aby uniknąć wybudzenia ze snu dla dawki o 4:00 rano.

W przypadku wystąpienia bólu przebijającego podczas całej fazy miareczkowania, dozwolona była dodatkowa dawka siarczanu morfiny, chociaż pacjentów poinstruowano, aby nie korzystali z niej, jeśli to możliwe, w ciągu 1 godziny od zaplanowanej kolejnej dawki badanego leku. Żadne inne opioidy ani leki przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne nie były akceptowane. Jednak niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz leki przeciwwymiotne stosowane przed włączeniem do badania były kontynuowane w tych samych dawkach podczas badania. Pacjentom, którzy nie otrzymywali leków przeciwwymiotnych przed badaniem, nie przepisywano żadnych leków do momentu wystąpienia nudności. Czas trwania fazy miareczkowania zależał od liczby dni potrzebnych do uzyskania odpowiedniej kontroli bólu, co definiowano jako brak konieczności dostosowania dawki przez 3 lub więcej dni oraz brak konieczności zastosowania dodatkowej dawki morfiny, przekraczającej 50% dziennej dawki morfiny w badaniu. Pacjenci, którzy nie mogli osiągnąć odpowiedniej kontroli bólu w ciągu 10 dni, zostali wykluczeni z badania i z powodu niepowodzenia miareczkowania.

W zasadniczej części badania stosowano takie same procedury, jak w okresie miareczkowania, z następującymi wyjątkami: fazy I i II trwały po 7 dni i nie wolno było modyfikować dawek badanych leków. Jeśli dawka badanego leku i dodatkowa, dozwolona dawka morfiny w przypadku bólu przebijającego była niewystarczająca do odpowiedniego opanowania bólu, pacjent został wycofany z badania z uwagi na niepowodzenie leczenia.

W fazie I pacjenci otrzymywali badany lek, siarczan morfiny w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu lub siarczan morfiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w ostatecznej dawce ustalonej podczas fazy miareczkowania. Następnego dnia po zakończeniu fazy I, pacjenci przechodzili do fazy II, w której podawano alternatywne leczenie w tej samej całkowitej dawce dobowej przez kolejne 7 dni.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Opis metodyki badania Deschamps i wsp. 1992 [12].**

Opis metodyki badania	Badanie Deschamps i wsp. 1992 [12]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, krzyżowe, dwufazowe, wielośrodkowe (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
<b>Populacja</b>	Pacjenci powyżej 18 roku życia, odczuwający silny ból nowotworowy z powodu przerzutów o takim nasileniu, że uzasadnione było przyjmowanie opioidów.
<b>Grupa badana I</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany co 4 godziny, N=10 Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Grupa badana II</b>	Doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane co 12 godzin, N=12
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: 7 dni pierwszym lekiem i 7 dni drugim lekiem.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	- ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena nasilenia bólu w słownej skali VRS, składającej się z aktualnej skali natężenia bólu (PPI); - czas podania i dawka dodatkowej morfiny podczas występowania bólu przebijającego; - profil bezpieczeństwa.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Natężenie bólu oceniano o godzinie 8:00, 9:00, 12:00, 13:00, 16:00, 17:00, 20:00, 21:00 i 00:00 przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS), jak i werbalnej skali ocen (VRS). Skutki uboczne oceniano raz dziennie o 20:00. Pacjenci odnotowywali również czas podania i dawkę dodatkowej morfiny stosowanej w bólu przebijającym.  W celu zbadania działania przeciwbólowego przeprowadzono analizę wariancji (ANOVA) dla powtarzanych pomiarów dla obu leków, każdego dnia i w dwóch fazach badania. Dla każdego dnia obliczano średnie oceny natężenia bólu i odchylenia standardowe (SD). Ocenę bólu dla obu produktów leczniczych oraz średnie wskaźniki skutków ubocznych porównano za pomocą sparowanego testu t-Studenta.

VAS - wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale); VRS – słowna skala oceny (ang. Verbal Rating Scale); PPI - aktualna skala natężenia bólu (ang. Present Pain Intensity)

Dwóch pacjentów stosujących doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu nie było w stanie ukończyć fazy miareczkowania z powodu nudności i wymiotów oraz silnej senności i zmęczenia. Wśród pacjentów przydzielonych do leczenia za pomocą siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, czterech pacjentów nie ukończyło fazy miareczkowania z powodu zgonu, nudności i wymiotów, silnej senności i splątania oraz wycofania zgody. Podwójnie ślepą fazę zasadniczej części badania rozpoczęto od 14 pacjentów. Dwóch pacjentów zostało wykluczonych z analiz: jeden pacjent odmówił udziału w fazie II, a drugi został nieumyślnie pominięty w przejściu na alternatywny testowany lek.

### 5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO – badania randomizowane

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu, stosowanego w łagodzeniu bólu nowotworowego na podstawie 7 zidentyfikowanych badań randomizowanych: Thirlwell i wsp. 1989 [5], Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7], Ventafridda i wsp. 1989 [8], Panish i wsp. 1993 [9], Finn i wsp. 1993 [10], Walsh i wsp. 1992 [11] i Deschamps i wsp. 1992 [12]. W przypadku niektórych punktów końcowych ocenianych w referencjach dostępny był jedynie krótki opis wyników, bez wartości liczbowych lub graficznego przedstawienia danych, co może mieć związek z dość odległą datą publikacji i innymi standardami raportowania wyników.

#### Badanie Thirlwell i wsp. 1989 [5]

##### Ocena natężenia bólu w skali PPI

Natężenie bólu mierzono każdego dnia rano, w południe, w porze kolacji i przed snem za pomocą skali do oceny aktualnego natężenia bólu (ang. *Present Pain Intensity*, PPI) z kwestionariusza bólu McGilla. Wszyscy pacjenci na ogół doświadczali bardzo dobrej kontroli bólu podczas obu faz badania, a klinicznie nie było widocznych różnic w nasileniu bólu między dwiema fazami leczenia u żadnego pacjenta. Ponieważ pięciu pacjentów nie wypełniło w pełni swoich dzienników, w porównaniu ocen bólu PPI wykorzystano dane od 18 pacjentów. Natężenie bólu w skali PPI podczas leczenia tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu wynosiło  $0,55 \pm 0,58$ , a podczas stosowania roztworu siarczanu morfiny  $0,57 \pm 0,63$ ; nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami ( $p=0,85$ ).

**Tabela 13. Natężenie bólu w skali PPI w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [5].**

	Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny	Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR	Wartość p
Natężenie bólu w skali PPI, średnia (SD)	$0,57 \pm 0,63$	$0,55 \pm 0,58$	0,85

PPI - aktualna skala natężenia bólu (ang. *Present Pain Intensity*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

##### Ocena konieczności zastosowania dodatkowej dawki morfiny

Użycie dodatkowej dawki siarczanu morfiny w celu złagodzenia bólu przebijającego było sporadyczne. Podczas przyjmowania tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu trzech pacjentów wymagało jednej dodatkowej dawki. Podczas podawania roztworu morfiny dwóch pacjentów potrzebowało jednej dawki, a trzeci wymagał dwóch dawek. Ilość dodatkowej morfiny użytej w celu złagodzenia bólu przebijającego stanowiła mniej niż 1% morfiny podanej podczas całego badania.

## Badanie Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]

### Ocena natężenia bólu w skali VAS

Natężenie bólu rejestrowano codziennie o 7:00 i 11:00 oraz o 15:00, 19:00 i 23:00 za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). Skala VAS składa się z 10 centymetrowej poziomej linii ze słowami „bez bólu” i „rozdzierający ból” na obu końcach. Pacjenci umieszczali znak na linii, która odpowiadała nasileniu ich bólu, a odległość w centymetrach od znaku do końca linii „bez bólu” była ich wynikiem.

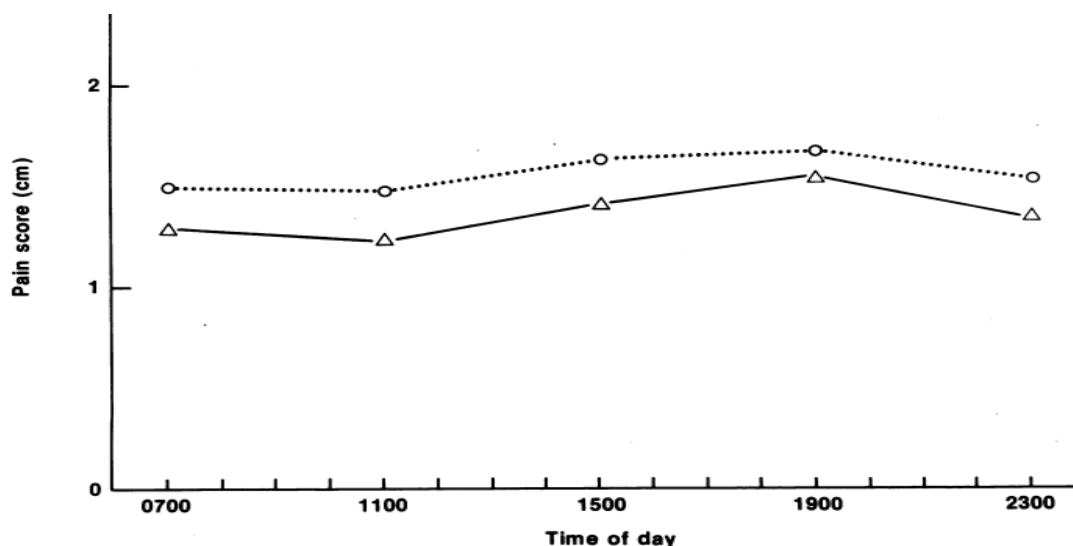
Ogólne średnie oceny bólu w skali VAS dla tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu i doustnego roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu wynosiły odpowiednio  $1,36 \pm 1,68$  i  $1,57 \pm 1,62$  cm i nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami ( $p=0,30$ ).

**Tabela 14. Natężenie bólu w skali VAS w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6].**

	Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR	Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR	Wartość p
Natężenie bólu w skali VAS, średnia $\pm$ SD [cm]	$1,57 \pm 1,62$	$1,36 \pm 1,68$	0,30

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*).

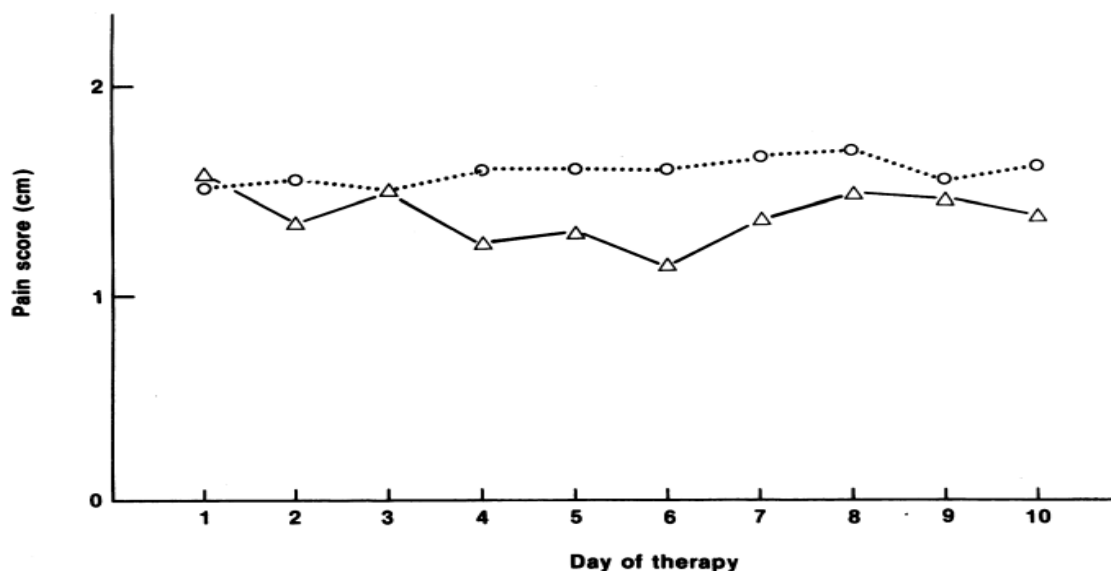
Ocena bólu była konsekwentnie niższa, gdy pacjenci przyjmowali tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, jednak różnica nie była istotna statystycznie. Podczas obu faz leczenia średnia ocena bólu w skali VAS była istotnie wyższa ( $p<0,05$ ) o godzinie 19:00 niż o 7:00 lub 11:00.



**Wykres 2. Średnia ocena nasilenia bólu, określona na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) w zależności od pory dnia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6].**

**Trójkąty odpowiadają tabletkom siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu a kółka – roztworowi siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu.**

Nie było znaczącej tendencji do wzrostu lub zmniejszenia ocen bólu w ciągu 10 dni leczenia preparatami siarczanu morfiny i żadna z różnic między dwoma preparatami nie osiągnęła istotności statystycznej.



**Wykres 3. Średnia ocena nasilenia bólu, określona na postawie wizualnej skali analogowej (VAS) w zależności od dnia leczenia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6]. Trójkąty odpowiadają tabletkom siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu a kółka – roztworowi siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu.**

Wystąpiła znacząca różnica między średnimi wartościami oceny nasilenia bólu w skali VAS zgłaszanymi po pojedynczej dawce leków (faza I) a tymi zgłaszanymi podczas ciągłego podawania (faza II). Średnia punktacja bólu w skali VAS dla okresu pojedynczej dawki wyniosła  $2,34 \pm 1,59$  cm, co było znacząco wyższe niż średnie wyniki w skali VAS podczas ciągłego leczenia tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (1,36 cm) lub roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (1,57 cm).

#### Ocena natężenia bólu w skali PPI

Natężenie bólu rejestrowano codziennie o 7:00 i 11:00 oraz o 15:00, 19:00 i 23:00 za pomocą wskaźnika aktualnej intensywności bólu (PPI) i kwestionariusza bólu McGill Melzack. Ocena wskaźnika aktualnej intensywności bólu (PPI) uwzględnia sześć oceny w skali: brak bólu (0), łagodny (1), dyskomfort (2), przygnębiający (3), okropny (4) i rozdzierający (5).

Ogólne średnie oceny bólu w skali PPI dla tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu i doustnego roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu wynosiły odpowiednio  $1,05 \pm 0,90$  i  $1,12 \pm 0,98$ , przy czym różnica pomiędzy grupami również nie była istotna.

**Tabela 15. Natężenie bólu w skali PPI w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6].**

	Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR	Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR	Wartość p
Natężenie bólu w skali PPI, średnia $\pm$ SD [cm]	$1,12 \pm 0,98$	$1,05 \pm 0,90$	$>0,05$

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); PPI - aktualna skala natężenia bólu (ang. *Present Pain Intensity*).

#### Ocena konieczności zastosowania dodatkowej dawki morfiny

Nie było istotnej różnicy między grupami leczonymi tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu a roztworem o natychmiastowym uwalnianiu w stosowaniu uzupełniającej morfiny w bólu przebijającym, gdy analizowano całkowitą liczbę dawek lub całkowitą ilość użytej morfiny. Podczas podawania tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu wymagane były 84 dawki uzupełniające, odpowiadające w sumie 2 330 mg morfiny. Podczas terapii roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu przyjęto 72 dawki, odpowiadające w sumie 2 320 mg. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Ogólnie ilość morfiny przyjmowanej w bólu przebijającym stanowiła 6% całkowitej ilości morfiny przyjmowanej w trakcie badania. Występowała duża zmienność między pacjentami: ośmiu pacjentów otrzymało mniej niż 3 dawki uzupełniające, podczas gdy czterech pacjentów wymagało więcej niż 20 dawek. Czterej pacjenci przyjęli łącznie 110 uzupełniających dawek morfiny, czyli około 70% całkowitej liczby dawek uzupełniających przyjętych przez wszystkich 17 pacjentów.

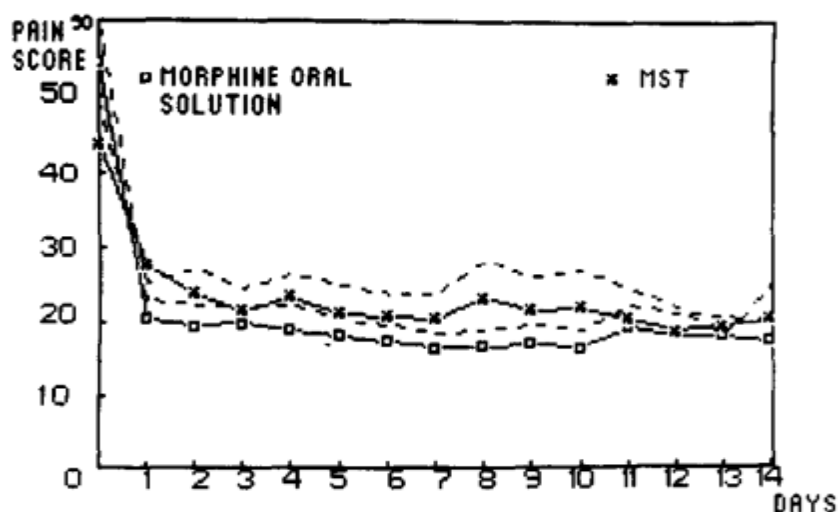
Podczas leczenia tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, 34% dawek uzupełniających zostało przyjętych między 0 a 4 godziną po przyjętej dawce podczas badania, 35% między 4 a 8 godziną, a 31% między 8 a 12 godziną.

#### **Badanie Ventafridda i wsp. 1989 [8]**

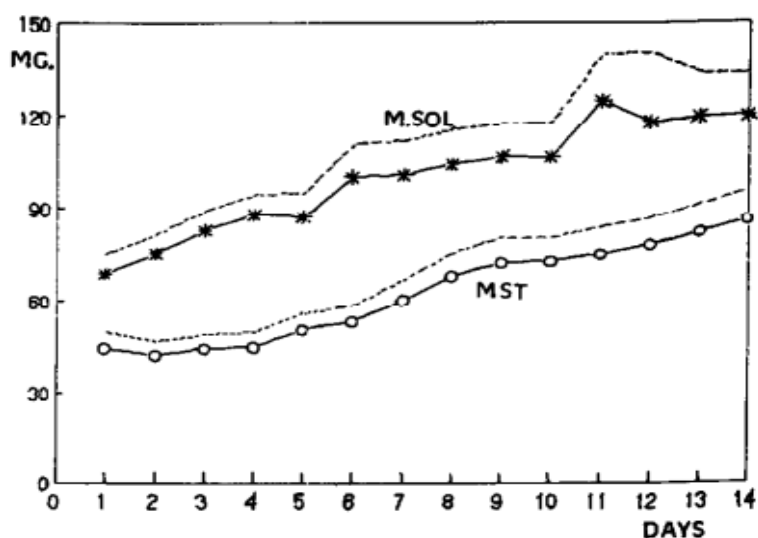
##### Ocena natężenia bólu

Intensywność bólu została obliczona jako pojedyncza wartość liczbową lub „zintegrowany wynik”, który integruje intensywność bólu z dziennym czasem trwania bólu. Intensywność bólu opisywano za pomocą pięciu słów kluczowych (niewielki = 1, dokuczliwy = 2,5, wyczerpujący = 5, okropny = 7,5, zabijający = 10). Zintegrowany wynik, który obejmował ocenę natężenia bólu z czasem trwania bólu, był wyrażany jako wynik liczbowy od 0 do 240.





Wykres 4. Średnia dobowa ocena bólu w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (*Morphine oral solution*) i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (MST) w ciągu pierwszych 14 dni leczenia. Linie ciągłe oznaczają wartości średnie a linie przerywane – błąd standardowy (SE) [8].



Wykres 5. Średnie dawki dobowe stosowanego roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (M.SOL) i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (MST) w ciągu pierwszych 14 dni leczenia. Linie ciągłe oznaczają wartości średnie a linie przerywane – błąd standardowy (SE) [8].

Od pierwszego podania leku do 14. dnia leczenia, zarówno intensywność bólu (Wykres 3), jak i średnie dawki dobowe (Wykres 4) stosowanego siarczanu morfiny w obu postaciach farmaceutycznych utrzymywały się na stałym poziomie. Chociaż zintegrowany wynik można powiązać z początkową oceną bólu, obie leczone grupy charakteryzowały się nieistotną różnicą w początkowych wynikach (dla pacjentów przyjmujących doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu: 52,45 (SE=1,66), a dla pacjentów otrzymujących tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 44,86 (SE=1,6)).

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że początkowe nasilenie bólu jest powiązane z tempem zmniejszenia nasilenia bólu między 1. a 14. dniem leczenia: im wyższy wynik, tym szybsza redukcja. Tempo redukcji bólu między 1. a 14. dniem leczenia było podobne w obu grupach. Średnia różnica w ocenie bólu od 1. do 14. dnia wynosiła 19,4 dla roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i 22,5 dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Różnica między średnimi obu grup terapeutycznych wynosiła zatem 4,1 (SE=9,4; 95% CI: -14,8; 22,9) i była nieistotna statystycznie.

## Badanie Panish i wsp. 1993 [9]

### Ocena natężenia bólu w skali VAS

Do oceny skuteczności obu form siarczanu morfiny wykorzystano wyniki uzyskane z wizualnej skali analogowej (VAS) oraz ocenę nasilenia bólu przeprowadzoną przez pielęgniarkę (punktacja 0-3, gdzie 0=brak bólu, 1=łagodny ból, 2=umiarkowany ból, 3=silny ból) po 3. dniach leczenia. Zarówno tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, jak i doustny roztwór siarczanu morfiny spowodowały istotne statystycznie zmniejszenie ból w porównaniu z bólem, który odczuwali pacjenci przed podaniem leczenia (p=0,001). Efekt uśmierzenia bólu przez obie formy leku nie różnił się, gdy był mierzony za pomocą skali VAS lub skali oceny bólu przez pielęgniarkę. W 7. dniu leczenia ocena natężenia bólu w skali VAS i lub skali oceny bólu przez pielęgniarkę nie różniła się w przypadku grupy pacjentów przyjmujących tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do grupy przyjmującej roztwór siarczanu morfiny (p>0,05).

**Tabela 16. Ocena natężenia bólu w skali VAS i w skali oceny bólu przez pielęgniarkę w 7. dniu leczenia względem wartości wyjściowej w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [9].**

	Ocena natężenia bólu				
	Przed leczeniem	4 dzień leczenia	5 dzień leczenia	6 dzień leczenia	7 dzień leczenia
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR</b>					
<b>VAS (10 cm), średnia ± SD</b>	5,9 ± 1,3	3,5 ± 2,00 p=0,0001	3,3 ± 1,9 p=0,0001	3,3 ± 2,1 p=0,0001	3,2 ± 2,0 * p=0,0001
<b>Ocena przez pielęgniarkę (0-3), średnia ± SD</b>	2,4 ± 0,5	1,4 ± 0,9 p=0,0001	1,4 ± 0,8 p=0,0001	1,4 ± 0,7 p=0,0001	1,3 ± 0,8 ^ p=0,0001
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR</b>					
<b>VAS (10 cm), średnia ± SD</b>	5,9 ± 1,3	3,1 ± 1,8 p=0,0001	3,0 ± 1,7 p=0,0001	2,9 ± 1,9 p=0,0001	2,8 ± 1,9 * p=0,0001
<b>Ocena przez pielęgniarkę (0-3), średnia ± SD</b>	2,4 ± 0,5	1,4 ± 0,7 p=0,0001	1,4 ± 0,7 p=0,0001	1,2 ± 0,7 p=0,0001	1,2 ± 0,7 ^ p=0,0001

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); \*^ ocena bólu w skali VAS i przez pielęgniarkę w 7 dniu leczenia nie była istotna dla tabletek siarczanu morfiny SR w porównaniu do roztworu siarczanu morfiny (p>0,05).

### Czas snu w ciągu dnia i w nocy

Czas snu w ciągu dnia i nocy przyjęto jako kolejny wskaźnik łagodzenia bólu. Dłuższy czas snu wskazywał na większą ulgę w bólu. Zarówno tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, jak i doustny roztwór siarczanu morfiny powodowały dłuższe okresy snu zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy. Długość snu w 7. dniu leczenia nie różniła się istotnie dla tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu względem roztworu siarczanu morfiny (dla dnia  $p=0,617$  a dla nocy  $p=0,133$ ).

**Tabela 17. Czas snu w ciągu dnia i w nocy w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [9].**

	Czas snu [godziny]				
	Przed leczeniem	4 dzień leczenia	5 dzień leczenia	6 dzień leczenia	7 dzień leczenia
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR</b>					
<b>W ciągu dnia (w ciągu 8 godzin), średnia ± SD</b>	3,3 ± 1,1	4,2 ± 1,5 $p=0,0001$	4,1 ± 1,3 $p=0,0001$	4,1 ± 1,3 $p=0,0001$	4,2 ± 1,3 * $p=0,0001$
<b>W ciągu nocy (w ciągu 8 godzin), średnia ± SD</b>	5,6 ± 1,7	6,9 ± 1,4 $p=0,0001$	7,2 ± 1,3 $p=0,0001$	7,2 ± 1,3 $p=0,0001$	7,3 ± 1,1 * $p=0,0001$
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR</b>					
<b>W ciągu dnia (w ciągu 8 godzin), średnia ± SD</b>	3,3 ± 1,1	4,3 ± 1,2 $p=0,0001$	4,3 ± 1,3 $p=0,0001$	4,4 ± 1,3 $p=0,0001$	4,3 ± 1,3 * $p=0,0001$
<b>W ciągu nocy (w ciągu 8 godzin), średnia ± SD</b>	5,6 ± 1,7	7,1 ± 1,7 $p=0,0001$	7,3 ± 1,3 $p=0,0001$	7,4 ± 1,4 $p=0,0001$	7,5 ± 1,1 * $p=0,0001$

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*). \*długość snu w 7 dniu leczenia nie była istotna dla tabletek siarczanu morfiny SR w porównaniu do roztworu siarczanu morfiny ( $p>0,05$ ): dla dnia  $p=0,617$  a dla nocy  $p=0,133$ .

### **Badanie Finn i wsp. 1993 [10]**

#### Natężenie bólu w skali VAS

Skuteczność przeciwbólową mierzono o godzinie 12:00, 16:00 i 21:00 od 1. do 6. dnia leczenia, stosując 100 milimetrową wizualną skalę analogową (ang. *Visual Analogue Scale, VAS*). Różnica 25 mm między wynikami została uznana jako wskazującą na klinicznie znaczący efekt.

Średnia ocena bólu w skali VAS w 3. lub 6. dniu wynosiła 20,0 mm ( $\pm 2,42$ ) dla pacjentów otrzymujących roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i 19,8 mm ( $\pm 2,36$ ) dla pacjentów otrzymujących tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu. Różnica między oceną natężenia bólu pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi wynosiła 0,2 mm (95% CI: -2,75; 3,19), co wskazuje na brak istotnych statystycznie i klinicznie różnic w natężeniu bólu pomiędzy obiema formami podania morfiny. Oba preparaty pozwalają na uzyskanie utrzymującej się i trwałej kontroli natężenia bólu.

**Tabela 18. Średnie wyniki uzyskane w skali VAS dla bólu w obu grupach terapeutycznych w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego, ocenianych w trzech punktach czasowych w 3. i 6. dniu badania [10].**

	Punkt czasowy			
	Godzina 12:00	Godzina 16:00	Godzina 21:00	Wynik całkowity
<b>Wartość początkowa dla pacjentów przyjmujących roztwór siarczanu morfiny IR, średnia ± SEM</b>	21,71 ± 3,97	26,79 ± 5,07	25,04 ± 5,09	24,51 ± 2,72
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór morfiny IR, średnia ± SEM</b>	20,00 ± 4,07	19,40 ± 4,15	20,80 ± 4,33	20,00 ± 2,42
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR, średnia ± SEM</b>	18,80 ± 3,67	18,20 ± 4,07	22,50 ± 4,30	19,80 ± 2,32

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

Statystyczna analiza nasilenia bólu w skali VAS nie wykazała istotnej różnicy w żadnym punkcie czasowym pomiaru (o godzinie 12:00, 16:00 i 21:00) między pacjentami otrzymującymi roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (ang. *Immediate-release*, IR) i tymi otrzymującymi tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (ang. *Sustained-release*, SR).

### Ból przebijający

Ból przebijający definiowano jako ból pojawiający się przed terminem podania następnej zaplanowanej dawki morfiny i na tyle dokuczliwy, że wymagał zastosowania leków ratunkowych. Pacjentów, którzy doświadczyli bólu przebijającego, podzielono na jedną z czterech grup: (1) pacjentów, którzy nie odczuwali bólu przebijającego podczas badania – Nie SR/Nie IR; (2) pacjentów, którzy doświadczyli bólu przebijającego w przypadku stosowania obu produktów leczniczych – IR/SR; (3) pacjentów, którzy doświadczyli bólu przebijającego po roztworze siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, ale nie po tabletkach siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu – IR/Nie SR oraz (4) pacjentów, którzy doświadczyli bólu przebijającego po tabletkach siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, ale nie po roztworze siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu – SR/Nie IR.

**Tabela 19. Liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podczas ostatnich 4 godzin w czasie 12-godzinnej przerwy w leczeniu [10].**

	Liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego				Wartość p
	Nie SR/Nie IR	IR/SR	IR/Nie SR	SR/Nie IR	
<b>Liczba pacjentów, N=34</b>	29	2	0	3	0,25

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); Nie SR/Nie IR – brak bólu przebijającego podczas leczenia morfiną IR lub SR; IR/SR – ból przebijający zarówno podczas leczenia morfiną IR i SR; IR/Nie SR – ból przebijający podczas leczenia morfiną IR ale nie SR; SR/Nie IR – ból przebijający podczas leczenia morfiną SR ale nie IR.

Spośród 34 ocenianych pacjentów, 25 (74%) nie doświadczyło bólu przebijającego podczas stosowania roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu w 3. lub 6. dniu leczenia. Większość pacjentów (n=29, 85%) nie odczuwała bólu przebijającego w okresie 4 godzin tuż przed ponownym podaniem tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Pacjenci mieli średnią dzienną liczbę napadów bólu wynoszącą  $0,2 \pm 0,10$  podczas przyjmowania roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i  $0,3 \pm 0,10$  podczas przyjmowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu; nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w dziennej liczbie epizodów napadowego bólu pomiędzy grupami ( $p=0,28$ ).

#### Poziom bólu

Poziomy bólu, oceniane w 3. i 6. dniu badania przez każdego pacjenta (oceniane kategorie poziomu bólu: brak, łagodny, umiarkowany, ciężki), były porównywalne dla obu produktów leczniczych. Większość pacjentów (97%), niezależnie od tego, czy otrzymywali roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, czy tabletki o przedłużonym uwalnianiu, nie zgłaszała żadnego bólu lub bólu o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym i miała tendencję do pozostawania na tym samym poziomie lub poprawy w miarę postępu badania. Pacjenci nie wykazywali istotnej preferencji ( $p=0,49$ ) dla żadnego preparatu.

### **Badanie Walsh i wsp. 1992 [11]**

#### Ocena natężenia bólu w skali VAS

Ogólna średnia dawka siarczanu morfiny dla wszystkich pacjentów łącznie przed badaniem wynosiła  $108,7 \pm 11,65$  mg/dobę, w 3. dobie leczenia wynosiła -  $115 \pm 11,9$  mg, a w 6. dobie -  $120 \pm 13$  mg. Nie było istotnej statystycznie różnicy w stosowanych średnich dziennych dawkach siarczanu morfiny między dwiema grupami terapeutycznymi w 3. dniu w porównaniu z 6. dniem leczenia ( $p=0,25$ ).

Ocenę natężenia bólu w skali VAS analizowano w 3. i 6. dniu jako pomiary średniej w odpowiednim punkcie końcowym w ciągu dnia (po 12., 16. i 21. godzinach leczenia). W 3. i 6. dniu średnie nasilenie bólu w skali VAS wynosiło  $19,69 \text{ mm} \pm 2,23$  i  $24,82 \text{ mm} \pm 2,64$ , odpowiednio dla grupy leczonej doustnym roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i grupy leczonej tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, a różnica wyniosła  $5,13 \text{ mm}$  (95% CI:  $-10,61; 0,34$ ) i nie była istotna statystycznie.

**Tabela 20. Średnie wyniki uzyskane w skali VAS dla bólu w obu grupach terapeutycznych w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego, ocenianych w trzech punktach czasowych w 3. i 6. dniu badania [11].**

	Punkt czasowy			Wynik całkowity
	Godzina 12:00	Godzina 16:00	Godzina 21:00	
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR, średnia ± SEM</b>	22,00 ± 4,75	16,04 ± 3,25	21,02 ± 3,44	19,69 ± 2,23
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR, średnia ± SEM</b>	27,78 ± 5,13	20,63 ± 4,30	26,06 ± 4,30	24,82 ± 2,64

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

### Ból przebijający

Podczas dwóch 24-godzinnych okresów obserwacji w 3. i 6. dniu leczenia, 17 pacjentów (63%) nie odczuwało bólu przebijającego niezależnie od postaci przyjmowanej morfiny. Spośród 10 pacjentów, którzy doświadczyli bólu przebijającego w 3. i 6. dniu, u dwóch wystąpił epizod bólu przebijającego po zastosowaniu doustnego roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, ale nie po tabletkach o przedłużonym uwalnianiu. Trzech miało doświadczyć epizodu bólu po zastosowaniu tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, ale nie po roztworze o natychmiastowym uwalnianiu a pięciu w przypadku stosowania obu preparatów. Różnica w wynikach uzyskiwanych pomiędzy obiema preparatami nie była istotna statystycznie ( $p=1,00$ ).

**Tabela 21. Liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podczas dwóch 24-godzinnych okresów obserwacji (w 3. i 6. dniu) [11].**

Liczba pacjentów, N=27	Liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego				Wartość p
	Nie SR/Nie IR	IR/SR	IR/Nie SR	SR/Nie IR	
	17	5	2	3	=1,00

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); Nie SR/Nie IR – brak bólu przebijającego podczas leczenia morfiną IR lub SR; IR/SR – ból przebijający zarówno podczas leczenia morfiną IR i SR; IR/Nie SR – ból przebijający podczas leczenia morfiną IR ale nie SR; SR/Nie IR – ból przebijający podczas leczenia morfiną SR ale nie IR.

Podobnie, podczas ostatnich 4 godzin w 12-godzinnej przerwie w dawkowaniu w 3. i 6. dniu, tuż przed ponownym podaniem tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego była podobna dla obu form podania morfiny. Dwudziestu dwóch pacjentów (81,5%) nie odczuwało bólu przebijającego w tym okresie. Spośród pięciu pacjentów, którzy doświadczyli bólu przebijającego, dwóch doświadczyło tego przy stosowaniu obu preparatów, jeden po doustnym roztworze siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, ale nie po tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, a dwóch pacjentów miało zdecydowane obniżenie bólu po tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, ale nie po roztworze siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Różnica nie była istotna statystycznie ( $p=1,00$ ).

**Tabela 22. Liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podczas ostatnich 4 godzin 12-godzinnej przerwy w leczeniu (w 3. i 6. dniu) [11].**

	Liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego				Wartość p
	Nie SR/Nie IR	IR/SR	IR/Nie SR	SR/Nie IR	
<b>Liczba pacjentów, N=27</b>	22	2	1	2	<1,00

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); Nie SR/Nie IR – brak bólu przebijającego podczas leczenia morfiną IR lub SR; IR/SR – ból przebijający zarówno podczas leczenia morfiną IR i SR; IR/Nie SR – ból przebijający podczas leczenia morfiną IR ale nie SR; SR/Nie IR – ból przebijający podczas leczenia morfiną SR ale nie IR.

Pacjenci odczuwali średnio  $0,30 \pm 0,13$  epizodów bólów przebijających dziennie, które wymagały „ratunkowych” dawek morfiny podczas stosowania roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i  $0,48 \pm 0,2$  epizodów bólów przebijającego dziennie, które wymagały ratunkowych dawek morfiny podczas stosowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Ta różnica między częstością występowania bólu przebijającego dla dwóch preparatów morfiny nie była istotna statystycznie ( $p=0,36$ ).

**Tabela 23. Liczba bólów przebijających dziennie, które wymagały ratunkowych dawek morfiny w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [11].**

	Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR	Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR	Wartość p
<b>Liczba odczuwalnych bólów przebijających, średnia <math>\pm</math> SEM</b>	$0,30 \pm 0,13$	$0,48 \pm 0,2$	$p=0,36$

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

## **Badanie Deschamps i wsp. 1992 [12]**

### Ocena natężenia bólu w skali VAS

Natężenie bólu oceniano o godzinie 8:00, 9:00, 12:00, 13:00, 16:00, 17:00, 20:00 i 21:00 i 00:00 przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS), jak i werbalnej skali ocen (VRS) przez samego pacjenta. Werbalna skala ocen wyglądała jak linia prosta o długości 10 cm z słowem „bezbolesny” i „dręczący ból” na każdym końcu linii a dodatkowo składała się ze skali aktualnego natężenia bólu (PPI), gdzie wynik 0 oznaczał „brak bólu”, 1 – „łagodny”, 2 – „uciążliwy”, 3 – „dokuczliwy”, 4 – „okropny” i 5 – „rozdzierający”. W referencji przedstawiono jedynie wyniki dla natężenia bólu ocenianego w skali VAS.

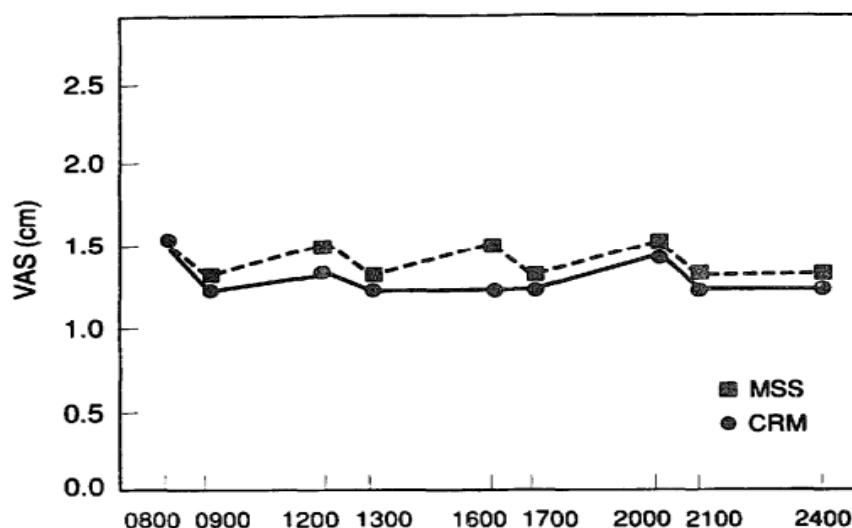
Natężenie bólu pozostawało stabilne przez 7 dni badania. Średni wynik w skali VAS wynosił  $1,4 \pm 0,2$  cm w grupie pacjentów stosujących doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i  $1,3 \pm 0,1$  cm w grupie pacjentów stosujących siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Nie było statystycznie istotnych różnic w ocenie natężenia bólu między grupami.

**Tabela 24. Ocena natężenia bólu w skali VAS (cm) w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu przez 7 dni [12].**

	Pacjenci otrzymujący siarczan morfiny w postaci roztworu IR	Pacjenci otrzymujący siarczan morfiny w postaci tabletek SR	Wartość p
Natężenie bólu w skali VAS [cm], średnia ± SD	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,1	p>0,05

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

Średnie oceny natężenia bólu w skali VAS w zależności od pory dnia były konsekwentnie niższe, gdy pacjenci otrzymywali siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, różnica osiągnęła istotność statystyczną dopiero podczas pomiaru o godzinie 16:00.



**Wykres 6. Ocena natężenia bólu w skali VAS (cm) w zależności od pory dnia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MSS) i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (CRM) [12].**

#### Ocena konieczności zastosowania dodatkowej dawki morfiny

Dozwolone było przyjmowanie dodatkowej dawki siarczanu morfiny, w przypadku pojawienia się silnego bólu przebijającego przez cały okres badania. Pacjenci zostali poproszeni o odnotowywanie czasu podania i dawki dodatkowej morfiny.

Dziwiewięciu pacjentów leczonych siarczanem morfiny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu wymagało podania dodatkowej, uzupełniającej dawki morfiny. Dawki dzienne wahały się od 5 mg do 50 mg (średnia  $15,4 \pm 18,4$ ), co stanowiło mniej niż 10% dziennego zapotrzebowania dla wszystkich pacjentów z wyjątkiem dwóch. W grupie pacjentów leczonych siarczanem morfiny w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu, dodatkowa dawka była wymagana dla 10 pacjentów w dziennych dawkach od 3 mg do 60 mg (średnio  $23,7 \pm 23,8$  mg), co również stanowiło mniej niż 10% dziennej dawki u wszystkich pacjentów z wyjątkiem trzech. Całkowite zapotrzebowanie na dodatkową



suplementację, przeliczone jako procent zaplanowanej dawki dziennej podczas standardowego schematu leczenia, wynosiło odpowiednio 5,5% i 10,9% dla pacjentów przyjmujących tabletki o przedłużonym uwalnianiu i roztwór doustny o natychmiastowym uwalnianiu; różnica między grupami nie była znacząca.

**Tabela 25. Średnia dawka zastosowanej dodatkowej morfiny w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego leczonych roztworem morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletkami morfiny o przedłużonym uwalnianiu przez 7 dni [12].**

	Pacjenci otrzymujący siarczan morfiny w postaci tabletek SR	Pacjenci otrzymujący siarczan morfiny w postaci roztworu IR
<b>Dawka dodatkowa, średnia ± SD</b>	15,4 ± 18,4	23,7 ± 23,8 mg
<b>Dawka morfiny stosowana w ramach leczenia ratunkowego wyrażona jako % stałej dziennej dawki morfiny stosowanej w badaniu</b>	5,5%	10,9%

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

### **5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO – badania randomizowane**

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu, stosowanego w łagodzeniu bólu nowotworowego na podstawie 7 zidentyfikowanych badań randomizowanych: Thirlwell i wsp. 1989 [5], Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7], Ventafridda i wsp. 1989 [8], Panish i wsp. 1993 [9], Finn i wsp. 1993 [10], Walsh i wsp. 1992 [11] i Deschamps i wsp. 1992 [12].

#### **Badanie Thirlwell i wsp. 1989 [5]**

##### Działania/zdarzenia niepożądane

Działania/zdarzenia niepożądane rejestrowano raz dziennie, a ich nasilenie oceniano za pomocą czterostopniowej skali (0 – brak; 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie). Oba leki były bardzo dobrze tolerowane przez całe badanie, przy czym tylko trzech pacjentów zgłosiło łagodne nudności podczas stosowania tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, a trzech innych pacjentów podczas stosowania roztworu siarczanu morfiny. Oceny nasilenia nudności podczas stosowania tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu i roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu wynosiły odpowiednio: 0,06 i 0,13 w pierwszej fazie badania oraz 0,07 i 0,17 w drugiej fazie badania. Trzech pacjentów zgłosiło również łagodne zawroty głowy podczas obu faz, bez znaczącej różnicy w częstości występowania między dwoma lekami.

**Tabela 26. Ocena nasilenia nudności w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [5].**

	Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR	Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR
<b>I faza badania</b>		
<b>Nasilenie nudności, średnia</b>	0,13	0,06
<b>II faza badania</b>		
<b>Nasilenie nudności, średnia</b>	0,17	0,7

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

### **Badanie Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]**

#### Działania/zdarzenia niepożądane

Działania/zdarzenia niepożądane w postaci nudności, wymiotów, zawrotów głowy, zmęczenia, splątania i suchości w ustach, oceniano codziennie o godzinie 19:00, używając słownej skali od 0 (brak) do 6 (nie do zniesienia). Oba leki były dobrze tolerowane a jedynymi działaniami ubocznymi, które występowały z dość dużą częstotliwością było zmęczenie i nudności, bez istotnych różnic pomiędzy grupami. Ponadto nie było znaczących różnic między obiema grupami terapeutycznymi pod względem liczby pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane.

**Tabela 27. Średnie oceny nasilenia działań/zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6], [7].**

	Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR	Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR
<b>N=17</b>		
<b>Zmęczenie</b>	0,64 ± 1,30	0,58 ± 1,21
<b>Nudności</b>	0,58 ± 1,32	0,44 ± 1,23
<b>Zawroty głowy</b>	0,70 ± 1,10	0,15 ± 0,86

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

#### Preferencje dotyczące leczenia

Po zakończeniu badania i bez znajomości kolejności, w jakiej pacjenci otrzymywali badane leki, pacjentów poproszono o wyrażenie ogólnych preferencji dotyczących leczenia. Ośmiu pacjentów preferowało leczenie tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, sześciu preferowało leczenie roztworem morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, a trzech nie wyraziło żadnych preferencji; analiza statystyczna wykonana z zastosowaniem dokładnego test Fishera wykazała, że różnica ta nie jest istotna.

## **Badanie Ventafridda i wsp. 1989 [8]**

### Działania/zdarzenia niepożądane

Częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych była mniejsza u pacjentów otrzymujących siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu niż u pacjentów leczonych roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Nie odnotowano różnic odnośnie częstości występowania drżenia i niepokoju pomiędzy obiema grupami.

Działaniami/zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów przynajmniej raz w ciągu pierwszego tygodnia badania były: suchość w jamie ustnej (52%), senność (50%), pocenie się (34%), niepokój (29%) i nudności (26%). Częstość występowania działań niepożądanych podczas drugiego tygodnia leczenia nie różniła się zbytnio od zgłaszanej podczas pierwszego tygodnia. Nie stwierdzono istotnych interakcji między częstością występowania działań niepożądanych, wiekiem pacjentów i dawkami leku w ciągu pierwszych 2 tygodni. Odsetek pacjentów w ciągu 77 dni badania, którzy zgłaszali wymioty i zaparcia był bardzo niski (od 5,6% do 4,7%).

**Tabela 28. Działania/zdarzenia niepożądane występujące w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego w pierwszym tygodniu badania po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [8].**

<b>Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR i tabletki siarczanu morfiny SR łącznie</b>	
<b>I tydzień badania</b>	
<b>Suchość w jamie ustnej, %</b>	52%
<b>Senność, %</b>	50%
<b>Pocenie się, %</b>	34%
<b>Niepokój, %</b>	29%
<b>Nudności, %</b>	26%

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

### Preferencje dotyczące leczenia

Stosowanie tabletek siarczanu morfiny o kontrolowanym uwalnianiu co 12 godzin pozytywnie oceniali aż 91% pacjentów, 9% pacjentów preferowało podawanie co 8 godzin, ponieważ działanie przeciwbólowe utrzymywało się krócej niż 12 godzin, nawet przy dużych dawkach morfiny. Biorąc pod uwagę dawki stosowane w tej grupie pacjentów, najbardziej przydatne okazały się tabletki w dawce 30 i 60 mg.

## Badanie Panish i wsp. 1993 [9]

### Działania/zdarzenia niepożądane

Zaparcia, zawroty głowy, nudności i wymioty to najczęściej pojawiające się działania/zdarzenia niepożądane podczas stosowania obu postaci siarczanu morfiny. Częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych nie różniła się statystycznie między dwoma grupami terapeutycznymi.

**Tabela 29. Działania/zdarzenia niepożądane występujące w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [9].**

	Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR	Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR	Wartość p (test Chi's)
<b>Nudności i wymioty, n (%)</b>	17 (34,7%)	16 (32,6%)	p=0,944
<b>Zparcia, n (%)</b>	16 (32,6%)	21 (42,8%)	p=0,297
<b>Otępienie, n (%)</b>	6 (12,2%)	3 (6,1%)	p=0,29
<b>Zawroty głowy, n (%)</b>	11 (22,45%)	19 (38,8%)	p=0,079
<b>Świąd, n (%)</b>	1 (2,0%)	1 (2,0%)	-
<b>Ucisk w klatce piersiowej, n (%)</b>	0 (0,0%)	2 (4,8%)	-

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

### Preferencje dotyczące leczenia

Co istotne, po powrocie do domu po zakończeniu badania, 35 pacjentów (71,4%) wybrało kontynuację leczenia za pomocą doustnego roztworu siarczanu morfiny a 14 pacjentów (28,6%) wybrało tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu; różnica w preferencji była istotna statystycznie w teście Chi<sup>2</sup> (p=0,0002).

**Tabela 30. Preferencje pacjentów dotyczące dalszego leczenia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [9].**

	Liczba pacjentów, N (%)	Test Chi's
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR</b>	14 (28,6%)	-
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR</b>	35 (71,4%)	0,0002

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

## Badanie Finn i wsp. 1993 [10]

### Zdarzenia niepożądane

Do podsumowania i porównania danych dotyczących profilu bezpieczeństwa wybrano 2. i 4. dzień leczenia, z założeniem, że dzień po rozpoczęciu nowego leczenia będzie dniem największego ryzyka wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych. Wyniki dotyczące nudności, sedacji, lęku i depresji oceniono za pomocą skali VAS.

Pod kątem bezpieczeństwa oceniono 44 pacjentów: 34 pacjentów, którzy ukończyli badanie, 3 pacjentów, którzy wycofali się z badania oraz 7 pacjentów z wcześniejszego badania pilotażowego.

**Tabela 31. Średnie wyniki w skali VAS dla nasilenia nudności, sedacji, lęku i depresji w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [10].**

	Punkt czasowy		
	Godzina 12:00	Godzina 16:00	Godzina 21:00
<b>Nudności, średnia ± SEM</b>			
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR, n=34</b>	9,8 ± 3,38 *	10,9 ± 3,76	15,8 ± 5,04 ^
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR, n=34</b>	10,3 ± 2,94	9,5 ± 2,93	9,3 ± 3,01 #
<b>Sedacja, średnia ± SEM</b>			
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR, n=34</b>	34,4 ± 6,15 *	30,1 ± 5,63 *	40,0 ± 6,41 #
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR, n=34</b>	26,3 ± 5,61 *	29,6 ± 5,48	40,3 ± 6,23 #
<b>Lęk, średnia ± SEM</b>			
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR, n=34</b>	28,3 ± 5,98 *	26,9 ± 5,90	27,5 ± 5,76 ^
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR, n=34</b>	27,5 ± 5,01	23,8 ± 4,89	25,9 ± 5,28 #
<b>Depresja, średnia ± SEM</b>			
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR, n=34</b>	22,9 ± 5,17 *	20,8 ± 5,01	25,2 ± 5,36 ^
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR, n=34</b>	21,9 ± 4,85	21,3 ± 4,41	22,8 ± 4,71 #

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*). \* n=33; ^ n=32; # n=31.

Różnice w średnich wynikach w skali VAS między dwiema leczonymi grupami były małe i nieistotne statystycznie. Podobnie, odpowiedzi pacjentów w codziennym kwestionariuszu wykazały, że częstość występowania nudności i wymiotów była niska i porównywalna w grupach leczonych roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletkami o przedłużonym uwalnianiu. Nie było również znaczącej różnicy w liczbie wypróżnień lub stosowaniu środków przeczyszczających między dwiema grupami leczenia.

## Badanie Walsh i wsp. 1992 [11]

### Działania/zdarzenia niepożądane

Informacje na temat działań/zdarzeń niepożądanych uzyskano na podstawie wyników w skali VAS dla sedacji, nudności, lęku i depresji w 2. i 4. dniu leczenia. Średnie wyniki w skali VAS dla nasilenia lęku wyniosły odpowiednio 14,3 i 14,2 dla doustnego roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Średnie wyniki dla nasilenia sedacji wyniosły 36,5 i 35,9, średnie wyniki dla depresji wyniosły 10,0 i 12,2 a średnia punktacja nudności wynosiła odpowiednio 9,4 i 9,8 dla doustnego roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Nie odnotowano związku pomiędzy profilem bezpieczeństwa a postacią farmaceutyczną morfiny oraz godziną podania leku ( $p \geq 0,15$ ).

**Tabela 32. Średnie wyniki w skali VAS dla nasilenia nudności, sedacji, lęku i depresji w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [11].**

	Pacjenci przyjmujący roztwór morfiny IR, n=31	Pacjenci przyjmujący tabletki morfiny SR, n=31
<b>Nudności, średnia ± SEM</b>	9,4 ± 1,69	9,8 ± 1,95
<b>Sedacja, średnia ± SEM</b>	36,5 ± 3,24	35,9 ± 3,33
<b>Lęk, średnia ± SEM</b>	14,3 ± 1,97	14,2 ± 2,38
<b>Depresja, średnia ± SEM</b>	10,0 ± 1,84	12,2 ± 2,11

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

**Tabela 33. Średnie wyniki w skali VAS dla nasilenia nudności, sedacji, lęku i depresji w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu w trzech punktach czasowych [11].**

	Punkt czasowy		
	Godzina 12:00	Godzina 16:00	Godzina 21:00
<b>Nudności, średnia ± SEM</b>			
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór morfiny IR, n=31</b>	9,0 ± 2,26 *	12,9 ± 4,01	5,8 ± 1,65 ^
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki morfiny SR, n=31</b>	10,4 ± 3,25	9,3 ± 3,21	9,9 ± 3,82 #
<b>Sedacja, średnia ± SEM</b>			
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór morfiny IR, n=31</b>	33,6 ± 5,51 *	38,5 ± 5,87 *	37,3 ± 5,57 #
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki morfiny SR, n=31</b>	35,6 ± 5,85 *	33,4 ± 5,16	39,1 ± 6,59 #
<b>Lęk, średnia ± SEM</b>			

	Punkt czasowy		
	Godzina 12:00	Godzina 16:00	Godzina 21:00
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór morfiny IR, n=31</b>	19,0 ± 4,05 *	11,2 ± 2,93	12,9 ± 3,15 ^
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki morfiny SR, n=31</b>	11,0 ± 3,10	15,1 ± 4,24	16,8 ± 5,03 #
<b>Depresja, średnia ± SEM</b>			
<b>Pacjenci przyjmujący roztwór morfiny IR, n=31</b>	12,2 ± 3,77 *	8,4 ± 2,15	9,3 ± 3,60 ^
<b>Pacjenci przyjmujący tabletki morfiny SR, n=31</b>	12,4 ± 3,60	13,0 ± 3,96	11,0 ± 3,38 #

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*). \* n=29; ^ n=28; # n=26.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p \geq 0,13$ ) między grupami pacjentów w odpowiedziach na pytania dotyczące epizodów nudności/wymiotów, dezorientacji lub zapań. Tylko u trzech pacjentów odnotowano zmianę sprawności w skali Karnofsky'ego od wartości początkowej do wartości zmierzonej w 6. dniu badania. Dwóch z nich miało spadek, a jeden wzrost wyniku dotyczącego stanu sprawności w skali Karnofsky'ego.

### **Badanie Deschamps i wsp. 1992 [12]**

#### Działania/zdarzenia niepożądane

Nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniano raz dziennie o godzinie 20:00, używając skali punktowej od 0 do 3, gdzie 0 oznaczało „brak działań niepożądanych”, 1 – „łagodne działania niepożądane”, 2 – „umiarkowane działania niepożądane” i 3 – „ciężkie działania niepożądane”.

Działania/zdarzenia niepożądane były odczuwane przez wszystkich pacjentów podczas obu faz badania, najczęściej raportowana była suchość w jamie ustnej, senność, zmęczenie i pobudzenie. Punktacja uzyskana od pacjentów, wykazująca średnie natężenie działań niepożądanych w każdej grupie terapeutycznej wskazuje, że pojawiające się działania niepożądane były o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia. Rodzaj pojawiających się działań niepożądanych i dziennych wyników dotyczących natężenia był podobny dla obu grup terapeutycznych. Tylko jeden pacjent w grupie leczonej siarczanem morfiny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu wycofał się z fazy krzyżowej badania z powodu silnych nudności.

**Tabela 34. Nasilenie działań niepożądanych występujące w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i roztworu o natychmiastowym uwalnianiu [12].**

	Pacjenci przyjmujący roztwór siarczanu morfiny IR	Pacjenci przyjmujący tabletki siarczanu morfiny SR
Nudności, średnia [punkty]	0,39	0,23
Wymioty, średnia [punkty]	0,18	0,10
Zaparcia, średnia [punkty]	0,35	0,67
Senność, średnia [punkty]	1,08	0,93
Zawroty głowy, średnia [punkty]	0,45	0,53
Nerwowość, średnia [punkty]	0,49	0,46
Pobudzenie, średnia [punkty]	0,63	0,54
Zmęczenie, średnia [punkty]	1,12	0,85
Suchość w ustach, średnia [punkty]	0,94	0,72

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

#### Preferencje dotyczące leczenia

Spośród 12 pacjentów, którzy zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa, trzech nie udokumentowało swoich preferencji. Spośród pozostałych pacjentów, pięciu preferowało fazę badania, gdy podano siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, dwóch, gdy podano roztwór o natychmiastowym uwalnianiu, a dwóch nie widziało różnicy. Chociaż nie zaobserwowano spójności w powodach leżących u podstaw wyboru preferowanego leku, dwóch pacjentów zgłosiło mniejsze nudności podczas stosowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu, a inny pacjent wskazał na lepszą kontrolę bólu podczas stosowania roztworu o natychmiastowym uwalnianiu.

## **5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO – pozostałe badania**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych odnaleziono dwa nierandomizowane badania: Faura i wsp. 1996 [13] i badanie o akronimie MERITO [14].

#### Badanie Faura i wsp. 1996 [13]

Badanie Faura i wsp. 1993 [13] było dwuramiennym badaniem otwartym, w którym uczestniczyli pacjenci, którzy cierpieli na przewlekły ból nowotworowy i przyjmowali doustnie roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu lub tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, w zindywidualizowanych i regularnych dawkach. Celem tego badania była ocena działania



przeciwbólowego morfiny i stężenia morfiny w osoczu oraz głównego metabolitu 3-glukuronidu morfiny (M3G) i 6-glukuronidu morfiny (M6G) oraz powiązanie efektu ze stężeniem. Okres leczenia wyniósł 7 miesięcy.

W badaniu 39 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało przydzielonych do grupy:

- badanej I (N=15), w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny, podawany co 4 godziny. Średnia dawka na dobę wynosiła 219 mg (zakres 30 - 900 mg);
- badanej II (N=24), w której chorzy stosowali doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane co 12 godzin. Średnia dawka na dobę wynosiła 212 mg (zakres 20 - 1560 mg).

Dawek nie zmieniano bezpośrednio przed lub w trakcie badania. Pacjenci przyjmowali morfinę dłużej niż tydzień i stałą dawkę morfiny przez co najmniej 48 godzin, aby osiągnąć stan stacjonarny stężeń morfiny i jej metabolitów w osoczu. Nie podawano żadnych innych opioidów i nie modyfikowano schematu leczenia innymi lekami.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35. Opis metodyki badania Faura i wsp. 1993 [13].**

Opis metodyki badania	Badanie Faura i wsp. 1993 [13]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie otwarte, dwuramienne, kohortowe, brak informacji na temat prospektywnego lub retrospektywnego charakteru (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
<b>Populacja</b>	Pacjenci, którzy cierpieli na przewlekły ból nowotworowy i przyjmowali doustnie roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu lub tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, w zindywidualizowanych i regularnych dawkach.
<b>Grupa badana I</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany co 4 godziny, N=15. Średnia dawka na dobę wynosiła 219 mg (zakres 30 - 900 mg). Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Grupa badana II</b>	Doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane co 12 godzin, N=24. Średnia dawka na dobę wynosiła 212 mg (zakres 20 - 1560 mg).
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: 7 miesięcy
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie minimalne morfiny i metabolitów w osoczu;</li> <li>- zakładany czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu;</li> <li>- stosunek metabolitu do morfiny;</li> <li>- stężenie znormalizowane względem dawki (nmol/l/mg/dobę);</li> <li>- zwiększenie stężenia morfiny w osoczu, zarówno obserwowane (nmol/l), jak i skorygowane o wielkość ostatniej dawki (nmol/l/mg);</li> <li>- ocena natężenia bólu za pomocą wskaźnika PRI, w skali kategorycznej oraz w 100-mm skali VAS;</li> <li>- ulga w bólu w skali kategorycznej oraz 100-mm skali VAS;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Do porównań statystycznych wykorzystano test t-Studenta dla sparowanych i niesparowanych danych oraz test U Manna-Whitneya. Analizy regresji liniowej zastosowano do oceny korelacji między wzrostem stężenia morfiny, stężenia metabolitu M3G i M6G a ostatnią podaną dawką morfiny oraz między stężeniem morfiny i M6G w osoczu a dzienną dawką morfiny.

PRI - wskaźnik oceny bólu (ang. *Pain Rating Index*); VAS - wizualna skala anlogowa (ang. *Visual Analogue Scale*).

### Badanie o akronimie MERITO

Badanie IV fazy o akronimie MERITO było otwartym, jednoramiennym badaniem, którego celem była ocena skuteczności przeciwbólowej siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu podawanego doustnie w postaci roztworu (na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego). Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci cierpiący na ból związany z chorobą nowotworową, o nasileniu wynoszącym najmniej 5 punktów w ciągu ostatnich 24 godzin (w 11-punktowej skali numerycznej [NRS], w której 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból), dotychczas stosujący leki z I lub II szczebla drabiny analgetycznej WHO. Najczęstszymi lokalizacjami nowotworu u pacjentów były: płuca (22,4%), układ pokarmowy (21,8%), prostata (7,1%).

Do badania zrekrutowano 159 pacjentów; początkowa dawka siarczanu morfiny wynosiła 5 mg co 4 godziny lub 10 mg co 4 godziny, w zależności od wyjściowego nasilenia bólu. Dopuszczano także stosowanie dodatkowych dawek ratunkowych siarczanu morfiny, w sytuacji silnego bólu i na podstawie całkowitej sumy dobowej dawki morfiny (z uwzględnieniem dawki stałej i dawek ratunkowych) w razie potrzeby, korygowano/zwiększano dawkowanie w kolejnych dniach terapii. Podczas badania kontynuowano stosowanie dotychczas przyjmowanych leków przeciwbólowych w stałych dawkach. Wyjściowo, terapię siarczanem morfiny w postaci roztworu w dawce 5 mg co 4 godziny rozpoczęło 29 (19%) pacjentów a 122 (78%) - w dawce 10 mg co 4 godziny.

Okres leczenia i obserwacji wynosił 5 dni, podczas których pacjenci lub ich opiekunowie prowadzili dzienniczek, w którym zapisywano nasilenie bólu oraz dawki stosowanego leku.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania jednoramiennego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36. Opis metodyki badania MERITO [14].**

Opis metodyki badania	Badanie MERITO [14]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie jednoramienne, otwarte, fazy IV, wielośrodkowe.
<b>Populacja</b>	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym, niestosujący wcześniej morfiny lub innych silnych opioidów, aktualnie przyjmujący leki przeciwbólowe I lub II szczebla drabiny analgetycznej WHO, N=159
<b>Schemat leczenia</b>	Siarczan morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu, stosowany doustnie [zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowano Oramorph® w postaci roztworu], w początkowej dawce wynoszącej 5 (w przypadku pacjentów z bólem nieodpowiednio kontrolowanym pomimo stosowania leków przeciwbólowych z I stopnia drabiny analgetycznej WHO, tj. niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub paracetamol) lub 10 mg (w przypadku pacjentów z bólem nieodpowiednio kontrolowanym pomimo stosowania leków przeciwbólowych z II stopnia drabiny analgetycznej WHO tj. kodeiny z paracetamolem, tramadolu) co 4 godziny. Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	5 dni

Opis metodyki badania	Badanie MERITO [14]
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nasilenie bólu, oceniane w skali numerycznej 0-10 (w której 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból, raportowany przy każdym podaniu morfiny – wynik dotyczy nasilenia bólu w ciągu ostatnich 4 godzin);</li> <li>- czas z odpowiednią kontrolą bólu (% czasu podczas 5-dniowego okresu dostosowywania dawki, podczas którego występowała kontrola bólu, tj. redukcja o co najmniej 50% nasilenia bólu względem wartości wyjściowej) – główny punkt końcowy;                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany w dawkowaniu morfiny;</li> <li>- czas do uzyskania kontroli bólu;</li> </ul> </li> <li>- konieczność stosowania dodatkowych (ratunkowych) dawek morfiny;</li> <li>- profil bezpieczeństwa (ocena nasilenia zdarzeń niepożądanych: 1. stopnia – o łagodnym nasileniu, 2. stopnia – o umiarkowanym nasileniu; 3. stopnia – o poważnym nasileniu).</li> </ul>
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	<p>Wizyta ambulatoryjna w badaniu w przypadku pacjentów chodzących odbywała się pomiędzy 2 a 5 dniem, w pozostałych dniach z pacjentami kontaktowano się telefonicznie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa; pacjenci lub ich opiekunowie wypełniali dziennik, w którym oceniali nasilenie bólu.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa - wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N=156). Analizy skuteczności - populacja ITT (N=151); dodatkowo analiza w populacji zgodnej z protokołem badania.</p>

ITT – populacja zgodna z intencją leczenia.

Spśród 159 pacjentów - 3 (1,9%) nie otrzymało co najmniej jednej dawki siarczanu morfiny, a 21 (13,2%) nie ukończyło badania.

### 5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO – badania nierandomizowane

Skuteczność kliniczną oceniano w obu zidentyfikowanych nierandomizowanych badaniach klinicznych: Faura i wsp. 1996 [13] i w badaniu MERITO [14].

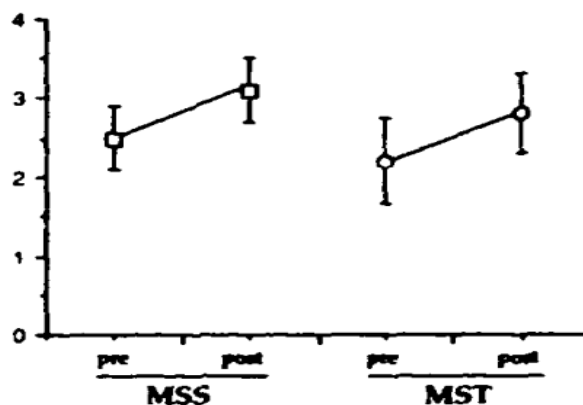
#### **Badanie Faura i wsp. 1996 [13]**

##### Ocena natężenia bólu

Natężenie bólu oceniano tuż przed pobraniem próbek krwi (po i przed podaniem dawki odpowiedniego leku) za pomocą wskaźnika oceny bólu PRI-R (ang. *Pain Rating Index*,) kwestionariusza McGill Pain Questionnaire, kategoriycznych zmiennych intensywności (wynik 3=silny ból, 2=umiarkowany, 1=łagodny i 0=brak bólu) oraz 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej (intensywność od braku bólu do najgorszego możliwego bólu).

Średnie nasilenie bólu przed podaniem dawki było łagodne do umiarkowanego. Maksymalne natężenie bólu wynosiło 24,6% (zakres: 0-86) w kwestionariuszu McGill, 43,3% (zakres: 0-99) dla zmiennych kategoriycznych i 25,6% (zakres: 0-98) w skali VAS. Zarówno w przypadku doustnego roztworu morfiny

o natychmiastowym uwalnianiu, jak i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu, wystąpiły znaczące zmiany w natężeniu bólu przed i po podaniu leczenia. Intensywność bólu była istotnie niższa po podaniu morfiny niż przed (odpowiednio dla zmiennej kategorycznej oraz oceny w skali VAS:  $1,4 \pm 0,9$  i  $25,6 \pm 15,8$  vs  $0,9 \pm 0,9$  i  $15,8 \pm 18,8$ ,  $p < 0,05$ ).



**Wykres 7.** Łagodzenie bólu (średnia  $\pm$  95% CI, czteropunktowa skala kategoryczna) przed i po podaniu morfiny u 15 pacjentów otrzymujących roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MSS, kwadrat) i 24 pacjentów otrzymujących tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (MST, koło) [13].

Stopień ulgi w bólu oceniany zarówno za pomocą zmiennych kategorycznych i w skali VAS był istotnie statystycznie wyższy po podaniu dawki morfiny niż przed ( $2,9 \pm 0,8$  i  $82,6 \pm 18,1$  vs  $2,3 \pm 1$  i  $66,1 + 25,5$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabela 37.** Natężenie bólu i łagodzenie bólu oceniane za pomocą zmiennych kategorycznych i w skali VAS w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu doustnego roztworu siarczanu morfiny i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [3].

	Pacjenci przyjmujący doustny roztwór siarczanu morfiny i tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu łącznie, N=39		Wartość p
	Przed leczeniem	Po leczeniu	
<b>Intensywność bólu</b>			
Ocena za pomocą zmiennych kategorycznych	1,4 + 0,9	0,9 + 0,9	p<0,05
Ocena w skali VAS [mm]	25,6 + 15,8	15,8 + 18,8	
<b>Złagodzenie bólu</b>			
Ocena za pomocą zmiennych kategorycznych	2,9 + 0,8	2,3 + 1,0	p<0,001
Ocena w skali VAS [mm]	82,6 + 18,1	66,1 + 25,5	

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*).

## **Badanie o akronimie MERITO [14]**

### Średni odsetek czasu z kontrolą bólu – główny punkt końcowy

Z uwagi na brakujące dane, stopień wypełnienia dzienniczków w odniesieniu do głównego punktu końcowego wynosił średnio 85%. Odsetek czasu z kontrolą bólu definiowano jako % czasu podczas 5-dniowego okresu dostosowywania dawki, podczas którego występowała kontrola bólu, tj. redukcja o co najmniej 50% nasilenia bólu względem wartości wyjściowej.

Zarówno w analizie przeprowadzonej w populacji zgodnej z intencją leczenia jak i populacji pacjentów zgodnej z protokołem badania, odsetek czasu z kontrolą bólu był wysoki w wyniku stosowania roztworu siarczanu morfiny i wynosił odpowiednio 75% i 76%.

**Tabela 38. Czas z kontrolą bólu w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu [14].**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Pacjenci przyjmujący roztwór morfiny</b>
<b>Czas z kontrolą bólu, % [95% CI] – analiza w populacji ITT</b>	75% [70; 80]
<b>Czas z kontrolą bólu, % [95% CI] – analiza w populacji PP</b>	76% [71; 80]

ITT – populacja zgodna z intencją leczenia; PP – populacja zgodna z protokołem badania.

Wysoki odsetek pacjentów, tj. 45% osiągnął kontrolę bólu przez ponad 90% czasu uczestnictwa w badaniu, podczas gdy w przypadku 7% chorych nie udało się osiągnąć takiego rezultatu.

### Pacjenci z kontrolą bólu i czas do uzyskania kontroli bólu

Kontrolę bólu definiowano jako redukcję o co najmniej 50% nasilenia bólu względem wartości wyjściowej.

W ciągu 24 godzin po podaniu pierwszej dawki roztworu siarczanu morfiny, kontrolę bólu osiągnęło 79% [95% CI: 72; 85] pacjentów z populacji ITT, a 50% pacjentów osiągnęło kontrolę bólu w ciągu pierwszych 8 godzin. Mediana czasu do osiągnięcia kontroli bólu, oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosiła 8 godzin [95% CI: 4; 8].

### Nasilenie bólu w skali numerycznej (od 0-10)

Stosowanie roztworu siarczanu morfiny w populacji pacjentów z bólem nowotworowym wiązało się z istotnym statystycznie ( $p < 0,001$ ) obniżeniem nasilenia bólu po 3. i 5. Dniach terapii.

**Tabela 39. Nasilenie bólu w skali numerycznej\* w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu [14].**

	Nasilenie bólu w skali 0-10*	Wartość p dla porównania względem wartości wyjściowej
Wartość wyjściowa; średnia	7,63	-
Wartość po 3 dniach terapii; średnia	2,43	<0,001
Wartość po 5 dniach terapii; średnia	1,67	<0,001

\*Skala od 0-10, gdzie 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból.

#### Średnia dobową dawkę siarczanu morfiny

Średnia dobową dawkę roztworu siarczanu morfiny w ciągu pierwszych 5 dni terapii wynosiła 59 mg (SD=33,6 mg).

### **5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU NOWOTWOROWEGO – badania nierandomizowane**

Profil bezpieczeństwa oceniano w obu zidentyfikowanych nierandomizowanych badaniach klinicznych: Faura i wsp. 1996 [13] i w badaniu MERITO [14].

#### **Badanie Faura i wsp. 1996 [13]**

##### Działania/zdarzenia niepożądane

Działania/zdarzenia niepożądane, które potencjalnie można przypisać morfinie, uzyskano na podstawie wywiadu z pacjentem przed i po podaniu dawki leku, a intensywność rejestrowano za pomocą skali kategorycznej (0=brak, 1=łagodne, 2=umiarkowane i 3=ciężkie).

Działania/zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 19 pacjentów, bez rozróżnienia na formę podania morfiny (jedenastu pacjentów zaobserwowało senność, sześciu pacjentów zawroty głowy a nudności, wymioty i swędzenie raportował jeden pacjent). Wszystkie działania/zdarzenia niepożądane zostały ocenione przez pacjentów jako łagodne.

#### **Badanie o akronimie MERITO [14]**

##### Zdarzenia niepożądane

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania roztworu siarczanu morfiny w postaci roztworu należały: senność (u 24% pacjentów) i zaparcia (u 22% pacjentów). Wszystkie zdarzenia niepożądane cechowały się uśrednionym nasileniem pomiędzy łagodnym i umiarkowanym.

**Tabela 40. Profil bezpieczeństwa roztworu siarczanu morfiny z uwzględnieniem średniego nasilenia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego [14].**

	% pacjentów	Średnie nasilenie (SD)*
<b>Senność</b>	24%	1,49 (0,65)
<b>Zaparcia</b>	22%	1,68 (0,64)
<b>Wymioty</b>	13%	1,7 (0,57)
<b>Nudności</b>	10%	1,6 (1,63)
<b>Dezorientacja</b>	7%	1,36 (0,50)

\*Ocenił kategorie nasilenia zdarzeń niepożądanych: 1 - łagodne, 2 - umiarkowane, 3 - poważne.

Zdarzenia niepożądane występowały zazwyczaj w pierwszych dniach leczenia, za wyjątkiem zaparcia, które nie wymagało leczenia. Nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii; 4 (3%) pacjentów zmarło w trakcie badania, ale żaden ze zgonów nie został uznany za związany z ocenianym lekiem.

## **6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA BÓLU INNEGO NIŻ NOWOTWOROWY**

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych uwzględniających porównanie doustnego podawania roztworu siarczanu morfiny w postaci kropli o natychmiastowym uwalnianiu z placebo u pacjentów z włóknieniową chorobą śródmiąższową płuc (Kronborg-White i wsp. 2020 [1], [2]) oraz z doustnym oksykodonom u pacjentów z dusznościami i przewlekłą niewydolnością serca (Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]) oraz 3 badań jednoramiennych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii doustnym roztworem siarczanu morfiny: badanie o akronimie ORTIBER [15], TIME [16] i ORTIBARN [17] w populacji mieszanej, w której większość pacjentów doświadczało bólu pochodzenia nienowotworowego.

### Badanie Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1]

Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2] było podwójnie zaślepieniem, randomizowanym badaniem. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu wzięli udział pacjenci dorośli cierpiący na włóknieniowe choroby śródmiąższowe płuc. W tym badaniu oceniano wpływ doustnych kropli siarczanu morfiny u pacjentów z włóknieniową chorobą śródmiąższową płuc na przewlekłą duszność, jakość życia i bezpieczeństwo.

W badaniu 36 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej (N=18), w której chorzy stosowali doustne krople siarczanu morfiny w dawce 5 mg podawanej co 4 godziny;
- kontrolna (N=18), w której chorzy stosowali placebo.

W razie potrzeby pacjenci dostawali dodatkowe pięć kropli, maksymalnie cztery razy dziennie (5 kropli odpowiada dawce 5 mg). Wszystkim pacjentom zaoferowano środki przeczyszczające i zalecono rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zaparć.

Okres leczenia wynosił tydzień, po którym następowały 4 tygodnie obserwacji.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41. Opis metodyki badania Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2].**

Opis metodyki badania	Badanie Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2]
Metodyka badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane, wielośrodkowe (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> ).
Populacja	Dorośli pacjenci z rozpoznaniem włókniowej choroby śródmiąższowej płuc.
Grupa badana	Doustne krople siarczanu morfiny, podawany w dawce 5 mg co 4 godziny, N=18. Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
Grupa kontrolna	Placebo, N=18.
Okres leczenia/obserwacji	Okres leczenia: 1 tydzień. Okres obserwacji: 4 tygodnie.
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy - ocena duszności w wizualnej skali analogowej (VAS) w ciągu poprzedniego tygodnia od wizyty początkowej do wizyty kontrolnej.
	Pozostałe oceniane punkty końcowe - zmiana duszności od wartości początkowej do godziny po podaniu pierwszej dawki leku oraz obserwacja częstości oddechów, częstości akcji serca, skurczowego ciśnienia krwi, tętniczego ciśnienia parcjalnego tlenu, saturacji obwodowej w spoczynku, dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWT) i desaturacji podczas 6MWT; - nasilenie kaszlu od wartości początkowej do obserwacji w ciągu ostatniego tygodnia; - wynik kaszlu Leicester; - jakość życia (kwestionariusz stanu zdrowia <i>King's Brief Interstitial Lung Disease i Generalized Anxiety Disorder-7</i> ); - profil bezpieczeństwa.
Metodyka oceny punktów końcowych	Zmiana oceny duszności w skali VAS o 2,1 cm była uznawana za istotną klinicznie. Wyniki z danych parametrycznych wyrażono jako średnie ± błąd standardowy, a dane nieparametryczne jako mediany z przedziałami międzykwartylowymi. Zmiany w punktach końcowych, od wartości wyjściowej do godziny po podaniu leku lub placebo i obserwacji, odpowiednio porównano między grupami przy użyciu niesparowanego testu t dla danych parametrycznych i testu sumy rang dla danych nieparametrycznych. Zmiany zmiennych od wartości początkowej do godziny po pierwszej dawce leku lub obserwacji kontrolnej analizowano w grupach przy użyciu sparowanego testu t dla danych parametrycznych i testu rang ze znakiem dla danych nieparametrycznych. Zmiany w odsetku pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, porównano między grupami za pomocą testu proporcji.

Większość uczestników (31/36) stosowała się do przyjmowania badanego leku, co zdefiniowano jako przyjęcie ponad 90% dawek. Dwóch pacjentów z grupy leczonej kroplami siarczanu morfiny i jeden pacjent z grupy placebo zapomniało o przyjęciu ponad 10% dawek. Jeden pacjent z grupy leczonej kroplami siarczanu morfiny przerwał przyjmowanie leku z powodu splątania i nudności, a jeden pacjent z grupy placebo przerwał przyjmowanie leku z powodu pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego.



### Badanie Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]

Badanie Oxberry i wsp. 2011 [3], [4] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, krzyżowym, kontrolowanym badaniem, w którym uczestniczyli ambulatoryjni pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca doświadczający duszności. Celem tego badania była ocena wpływu doustnych opioidów (doustnej morfiny, doustnego oksykodonu) w porównaniu z placebo na duszność u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

W badaniu 35 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało uwzględnionych w analizie danych w grupie:

- badanej I, w której chorzy stosowali doustny siarczan morfiny w dawce 5 mg, podawany co 6 godzin, 4 razy na dobę;
- badanej II, w której chorzy stosowali doustny oksykodon w dawce 2,5 mg cztery razy na dobę;
- kontrolnej, w której chorzy stosowali placebo.

Zastosowano dawki równoważne dla obu leków: 5 mg cztery razy dziennie dla doustnego siarczanu morfiny (Oramorph®) i 2,5 mg dla doustnego oksykodonu (Oxynorm®). Placebo zostało zaprojektowane tak, aby miało bardzo podobne właściwości do aktywnych leków (przezroczysta, bezbarwna ciecz o tej samej lepkości i podobnym smaku). Po randomizacji, uczestników oceniano w domu na początku badania (dzień 1), a następnie 1 godzinę po pierwszej dawce leku. Uczestników poproszono o przyjmowanie doustnego siarczanu morfiny z kolejnymi ocenami dokonywanymi o tej samej porze dnia przez łącznie 4 dni, aby umożliwić osiągnięcie poziomów w stanie stacjonarnym. Nastąpiło wtedy 3-dniowe wypłukanie przed zastosowaniem kolejnej interwencji. Proces ten powtórzono dla każdej z pozostałych dwóch interwencji. Na początku badania uczestnicy otrzymali również zapas leków przeciwwymiotnych i środków przeczyszczających do zastosowania w przypadku częstych działań niepożądanych.

Okres leczenia wynosił 4 dni dla każdej interwencji, z trzema dniami przerwy pomiędzy zastosowaniem każdej z nich.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42. Opis metodyki badania Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]**

Opis metodyki badania	Badanie Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, krzyżowe, kontrolowane, wielośrodowe (podejście do testowanej hipotezy: superiority).
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci ambulatoryjni z przewlekłą niewydolnością serca doświadczający duszności.
<b>Grupa badana I</b>	Doustny siarczan morfiny, podawany w dawce 5 mg co 6 godzin, cztery razy na dobę . Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Grupa badana II</b>	Doustny oksykodon, podawany w dawce 2,5 mg cztery razy na dobę.
<b>Grupa kontrolna</b>	Placebo
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: 4 dni dla każdej z interwencji, z trzema dniami przerwy pomiędzy.

Opis metodyki badania	Badanie Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]
<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p>	<p>Główny punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia zmiana od wartości początkowej do dnia 4. ocenianej przez pacjenta ciężkości duszności w ciągu ostatnich 24 godzin, mierzona za pomocą 11-punktowej numerycznej skali.</li> </ul>
	<p>Pozostałe oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nasilenie duszności;</li> <li>- zmiany duszności od wartości początkowej do 4. dnia leczenia w przypadku najgorszej duszności w ciągu ostatnich 24 godzin;</li> <li>- ogólne wrażenie zmiany duszności od wartości początkowej do 4. dnia leczenia;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- radzenie sobie z dusznościami;</li> <li>- satysfakcja z leczenia;</li> </ul> </li> <li>- stan sprawności Karnofsky'ego;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakość życia;</li> </ul> </li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Metodyka oceny punktów końcowych</b></p>	<p>Wielkość próby była zasilana tak, aby zaobserwować jednopunktową różnicę między grupami w ich wyniku duszności (moc 80%, p=0,05).</p> <p>Podstawową analizą było porównanie między grupami średniej zmiany średniej duszności w ciągu ostatnich 24 godzin od wartości początkowej do dnia 4, a nie zmian w poszczególnych grupach. Zastosowano sparowane metody porównywania wyników między terapiami, na przykład test rangowy Wilcozona dla ciągłych danych, które są zgodne z rozkładem nieparametrycznym. Sparowane testy t były używane, jeśli dane miały rozkład normalny. Test McNemara zastosowano dla dowolnych sparowanych danych dychotomicznych. Testy statystyczne nie uwzględniają efektów okresowych, więc prawdopodobieństwo wystąpienia takich efektów mierzono również za pomocą analizy wariancji. Nie zidentyfikowano efektów okresu ani sekwencji stosowanych leków.</p>

Zrandomizowano 39 pacjentów, z czego 37 rozpoczęło przyjmowanie badanego leku. Dwóch pacjentów wycofało się z leczenia doustnym siarczanem morfiny z powodu zdarzeń niepożądanych w pierwszym tygodniu leczenia: jeden z powodu zmiany nawyków jelitowych, a drugi z powodu epizodu zatrzymania moczu leczonego ambulatoryjnie.

#### Badanie o akronimie ORTIBER [15]

Badanie o akronimie ORTIBER [15] (ang. *ORamorph in TIBER study*) było otwartym, prospektywnym, jednoramiennym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena skuteczności przeciwbólowej siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu podawanego doustnie w postaci roztworu (na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego) w fazie początkowej, a następnie przestawienia na stałą terapię siarczanem morfiny o przedłużonym uwalnianiu. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci cierpiący na ból związany z chorobą nowotworową lub nienowotworową, o nasileniu wynoszącym ponad 4 w skali VAS (w której 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból), pomimo stosowania dotychczasowych leków przeciwbólowych. W przypadku pacjentów z bólem nowotworowym (N=72), guz znajdował się najczęściej w obrębie brzucha lub klatki piersiowej; z kolei w przypadku pacjentów z bólem nienowotworowym (N=100), jego przyczyną było najczęściej zapalenie kości i stawów.

Do badania zrekrutowano 172 pacjentów; początkowa dawka siarczanu morfiny wynosiła 5 mg co 4 godziny lub 10 mg co 4 godziny, w zależności od stosowania wcześniej lub nie leków opioidowych.

Dopuszczano także stosowanie dodatkowych dawek ratunkowych siarczanu morfiny, w sytuacji silnego bólu, w dawce stanowiącej 20% skumulowanej, stosowanej aktualnie dawki dobowej tego leku.

Okres leczenia i obserwacji wynosił 5 dni w czasie fazy początkowej, w której stosowano siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu, a następnie 30 dni, podczas których pacjenci stosowali stałą terapię siarczanem morfiny o przedłużonym uwalnianiu.

Podsumowanie metod zastosowanych w ramach zidentyfikowanego badania jednoramiennego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43. Opis metodyki badania ORTIBER [15].**

Opis metodyki badania	Badanie ORTIBER [15]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie jednoramienne, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe
<b>Populacja</b>	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, niestosujący lub stosujący wcześniej opioidy, N=172
<b>Schemat leczenia</b>	<p><u>Terapia początkowa</u></p> <p>Siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu, stosowany doustnie [zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowano Oramorph® w postaci roztworu], w początkowej dawce wynoszącej 5 mg (w przypadku pacjentów niestosujących wcześniej opioidów) lub 10 mg (w przypadku pacjentów stosujących wcześniej opioidy) co 4 godziny.</p> <p>Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]</p> <p><u>Terapia stała</u></p> <p>Chorzy byli przestawiani na morfinę o przedłużonym uwalnianiu w ekwiwalencie dawki odpowiadającym dotychczas stosowanemu dawkowaniu morfiny o szybkim uwalnianiu</p>
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	5 dni fazy początkowej (morfiny o szybkim uwalnianiu) + 30 dni stałej terapii (morfiny o przedłużonym uwalnianiu)
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nasilenie bólu, oceniane w skali VAS 0-10 przez pacjenta i lekarza;</li> <li>- liczba epizodów bólu przebijającego;</li> <li>- konieczność stosowania dodatkowych (ratunkowych) dawek morfiny;</li> <li>- odsetek pacjentów z redukcją bólu o &gt;50% względem wartości wyjściowych;</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	<p>Wizyta odbywała się po 5 dniach terapii siarczanem morfiny o szybkim uwalnianiu, a następnie po 5 (wizyta I), 10 (wizyta II) i 15 dniach (wizyta III) po rozpoczęciu terapii siarczanem morfiny o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>W analizie danych nie uwzględniono 9 pacjentów, w przypadku których nie były dostępne dane z okresu leczenia.</p>

Spółród 172 pacjentów, 9 (5,2%) chorych z subpopulacji z bólem pochodzenia nowotworowego nie ukończyło badania (nie pojawiło się na wizytach kontrolnych). W badaniu większość wyników raportowano głównie podczas terapii stałej, tzn. podczas stosowania siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu. W związku z tym, z uwagi na cel analizy klinicznej, omówiono jedynie dane z badania ORTIBER [15] odnoszące się do efektów stosowania interwencji wnioskowanej, tj. roztworu siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu.

### Badanie TIME [16]

Badanie o akronimie TIME [16] było otwartym, prospektywnym, jednoramiennym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena skuteczności przeciwbólowej siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu podawanego doustnie w postaci roztworu (na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego), w leczeniu epizodów bólu przebijającego. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci cierpiący na ból związany z chorobą nowotworową lub nienowotworową (z powodu chorób degeneracyjnych), o nasileniu wynoszącym co najmniej 4 punkty w ciągu ostatnich 24 godzin (w 11-punktowej skali numerycznej, w której 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból), u których występowały co najmniej dwa epizody intensywnego bólu przebijającego na dobę, pomimo leczenia farmakologicznego.

Do badania zrekrutowano 85 pacjentów; dawka siarczanu morfiny w postaci roztworu wynosiła 10 mg co 4 godziny lub 20 mg co 4 godziny, w celu stabilizacji bólu. Dopuszczano także stosowanie dodatkowych dawek ratunkowych siarczanu morfiny w postaci roztworu.

Okres leczenia i obserwacji wynosił 14 dni, podczas których pacjenci lub ich opiekunowie prowadzili dzienniczek, w którym zapisywano nasilenie bólu oraz dawki stosowanego leku; ponadto wypełniano formularze raportu klinicznego.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania jednoramiennego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44. Opis metodyki badania TIME [16].**

Opis metodyki badania	Badanie TIME [16]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie jednoramienne, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe
<b>Populacja</b>	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, z epizodami bólu przebijającego, N=85
<b>Schemat leczenia</b>	<p>Siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu, stosowany doustnie [Oramorph®]; zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowany w postaci roztworu]. Siarczan morfiny stosowano w razie potrzeby w dawce od 10 do 20 mg co 4 godziny (6 razy na dobę) w celu stabilizacji bólu.</p> <p>Pacjenci z ostrym bólem przebijającym, mogli poprosić o ratunkowe podanie dodatkowej morfiny doustnej siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu, w dawce odpowiadającej stale stosowanej.</p> <p>Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]</p>
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	14 dni
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do częściowej redukcji bólu (redukcja bólu o &gt;50% w skali Numerycznej);</li> <li>- całkowite złagodzenie bólu przebijającego;</li> <li>- liczba epizodów bólu przebijającego;</li> <li>- konieczność stosowania dodatkowych (ratunkowych) dawek morfiny i średnia dobowa dawka morfiny;</li> <li>- odsetek pacjentów z redukcją bólu o &gt;50% względem wartości wyjściowych; <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnie dzienne nasilenie bólu;</li> </ul> </li> <li>- ocena stanu sprawności w skali Karnofsky'ego; <ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena jakości snu;</li> </ul> </li> </ul>

Opis metodyki badania	Badanie TIME [16]
	- profil bezpieczeństwa.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Oceny efektów terapii dokonywano po 7 i 14 dniach terapii. Badanie ukończyło 70 pacjentów.

Spośród 85 zrekrutowanych pacjentów 15 (17,6%) zmarło na oddziale intensywnej opieki medycznej, a 70 ukończyło badanie. Średnia (SD) dzienna dawka podawanego doustnie siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu w celu stabilizacji bólu podstawowego wynosiła 38,5 (4,5) mg. Średnia dawka doustnego siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu podawanego na każdy epizod bólu przebiegającego wynosiła 11,4 (14,6) mg podczas 14-dniowego okresu obserwacji.

#### Badanie ORTIBARN [17]

Badanie ORTIBARN [17] było otwartym, prospektywnym, jednoramiennym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena skuteczności przeciwbólowej siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu podawanego doustnie w postaci roztworu (na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego) w fazie początkowej, a następnie przestawienia na stałą terapię opioidem o przedłużonym uwalnianiu. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci cierpiący na ból związany z chorobą nowotworową lub nienowotworową, o nasileniu wynoszącym ponad 5 w skali numerycznej (w której 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból), pomimo stosowania dotychczasowych leków przeciwbólowych. Pacjenci przed rozpoczęciem udziału w badaniu otrzymywali jeden z powszechnie stosowanych opioidów o przedłużonym uwalnianiu we Włoszech (fentanyl, oksykodon, buprenorfinę, morfinę i hydromorfon), w monoterapii lub w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, inhibitorami cyklooksygenazy-2, paracetamolem lub innymi opioidami o niezmodyfikowanym uwalnianiu. W analizie podgrup stwierdzono, że wśród pacjentów z chorobą nowotworową najczęściej stosowanym opioidem był fentanyl przezskórny (49,1% ze 149 pacjentów), a wśród pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym oksykodon (32,8% ze 177 pacjentów).

Do badania zrekrutowano 326 pacjentów; początkowa dawka siarczanu morfiny w postaci roztworu o niezmodyfikowanym uwalnianiu wynosiła od 5 do 10 mg co 4 godziny (w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze terapie). Początkowa terapia morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu była przepisana na minimum liczby dni niezbędnych do opanowania bólu (zmniejszenie nasilenia bólu do co najmniej 50% wartości wyjściowej). Po osiągnięciu tego celu pacjenci otrzymywali następnie leczenie opioidem o przedłużonym uwalnianiu innego typu niż poprzednio przyjmowany.

Terapia morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu stosowana była do momentu opanowania bólu (zazwyczaj do 3-5 dni, maksymalnie 7), następnie terapia wybranym opioidem o przedłużonym uwalnianiu do 14 dni.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania jednoramiennego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 45. Opis metodyki badania ORTIBARN [17].**

Opis metodyki badania	Badanie ORTIBARN [17]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie jednoramienne, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe
<b>Populacja</b>	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, stosujący wcześniej opioidy, N=326
<b>Schemat leczenia</b>	<p><u>Terapia początkowa</u> [Siarczan] morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu, stosowany doustnie [Oramorph®; zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowany w postaci roztworu]. Morfinę stosowano w dawce od 5 do 10 mg co 4 godziny (w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze terapie); dwukrotność wymienionej dawki była stosowana na noc, w celu uniknięcia przerwania snu. Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]</p> <p><u>Terapia stała</u> Początkowa terapia morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu była przepisana na minimum liczby dni niezbędnych do opanowania bólu (zmniejszenie nasilenia bólu do co najmniej 50% wartości wyjściowej). Po osiągnięciu tego celu pacjenci otrzymywali następnie leczenie opioidem o przedłużonym uwalnianiu innego typu niż poprzednio przyjmowany. Opioid o przedłużonym uwalnianiu zastosowany do rotacji był wybierany przez badacza; nie było szczegółowych wytycznych dotyczących wyboru opioidów.</p>
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Do 7 dni fazy początkowej (morfiną o szybkim uwalnianiu) + 14 dni stałej terapii (opioide o przedłużonym uwalnianiu)
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- średnie dzienne nasilenie bólu w skali numerycznej;</li> <li>- odsetek pacjentów z kontrolą bólu;</li> <li>- liczba epizodów bólu przebiegającego;</li> <li>- ocena dobowej dawki stosowanej morfiny;</li> <li>- czas trwania terapii morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu;</li> <li>- rodzaj opioidów stosowanych po morfinie o niezmodyfikowanym uwalnianiu;</li> <li>- ocena jakości życia i snu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	<p>Oceny efektów terapii odbywały się w fazie leczenia początkowego do uzyskania kontroli bólu, a następnie po przedstawieniu na opioide o przedłużonym uwalnianiu obserwację i leczenia kontynuowano do finalnej oceny po 14 dniach (ocena po 7 i 14 dniach terapii).</p> <p>Spośród 326 pacjentów, 34 (10,4%) nie ukończyło badania</p>

Spośród 326 pacjentów 34 (10,4%) nie ukończyło badania, w tym: 20 (6,1%) zostało utraconych z okresu obserwacji, 14 z powodu działań niepożądanych związanych z opioidami (4,2%).

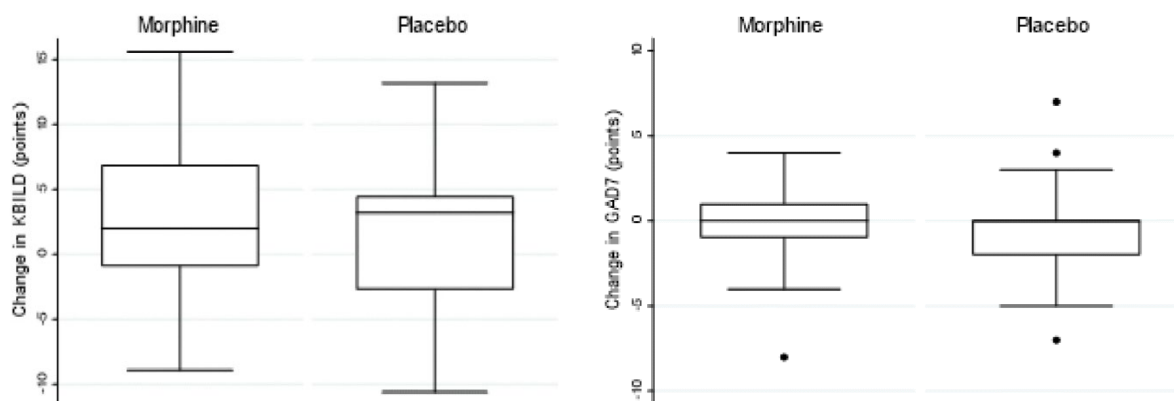
## 6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA SILNEGO BÓLU INNEGO NIŻ NOWOTWOROWY

Skuteczność kliniczną siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu, definiowaną przez zmianę natężenia bólu, oceniono w badaniu o akronimie ORTIBER [15], badaniu TIME [16] i badaniu ORTIBARN [17]. Punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniane w badaniu Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2] i Oxberry i wsp. 2011 [3], [4] dotyczyły bezpośrednio ocenianych w badaniu jednostek chorobowych a nie wnioskowanej w niniejszej analizie populacji i w związku z tym zdecydowano się przedstawić jedynie wyniki dotyczące jakości życia i satysfakcji z leczenia.

W badaniu o akronimie ORTIBARN [17] większość wyników odnotowano głównie podczas terapii stałej, tzn. podczas przestawienia na opioid o przedłużonym uwalnianiu. Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej omówiono jedynie dane odnoszące się do efektów stosowania interwencji wnioskowanej, tj. siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu.

### Badanie Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2]

W badaniu Kronborg-White i wsp. 2020 oceniano jakość życia pacjentów na podstawie kwestionariusza stanu zdrowia *King's Brief Interstitial Lung Disease* (KBILD) i kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7).



Wykres 8. Wykres zmiany wyniku King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD, lewy wykres) i wyniku kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (GAD7, prawy wykres) od wartości początkowej do okresu kontrolnego w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu innego niż nowotworowy stosujących doustne krople morfiny lub placebo [1], [2].

Nie odnotowano różnicy w zmianie wyników w kwestionariuszach stanu zdrowia *King's Brief Interstitial Lung Disease* (KBILD) i kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7) pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi.

**Tabela 46. Zmiana wyniku King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) i wyniku kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (GAD7) od wizyty początkowej do 1 godziny po pierwszej dawce leki i do okresu obserwacji w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu innego niż nowotworowy stosujących doustne krople siarczanu morfiny lub placebo [1], [2].**

	Wartość początkowa		Zmiana od wartości początkowej do okresu obserwacji	
	Krople siarczanu morfiny	Placebo	Krople siarczanu morfiny	Placebo
<b>Wynik KBILD, średnia ± SD</b>	51 ± 1,7	49 ± 2,9	2,9 ± 1,6	1,6 ± 1,5
<b>Wynik GAD-7, średnia ± SD (zakres)</b>	1 (0; 5)	0,5 (0; 3)	-0,4 ± 0,7	-0,6 ± 0,8

GAD-7 - kwestionariusz uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*); KBILD - kwestionariusz stanu zdrowia (ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease*, KBILD).

### **Badanie Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]**

W badaniu Oxberry i wsp. 2011 [3], [4] oceniano stan sprawności w skali Karnofsky'ego i jakość życia pacjentów za pomocą krótkiej ankiety zdrowotnej SF-12 (ang. *Short-Form Healthy Survey*).

Stan sprawności i jakość życia pacjentów na początku badania był porównywalny do wyników uzyskanych podczas przeprowadzania innych badań w populacji pacjentów z chorobami serca. Średnia punktacja w skali Karnofsky'ego wynosiła  $70 \pm 5,9$ , co odpowiada stanowi w którym pacjent jest w stanie zadbać o siebie, ale nie jest w stanie kontynuować normalnej aktywności lub wykonywać pracy. Jakość życia oceniona na skali SF-12 i stan sprawności według Karnofsky'ego nie zmieniły się po zastosowaniu żadnej z interwencji.

### **Badanie o akronimie ORTIBER [15]**

#### Ogólna ocena nasilenia bólu

Podczas początkowej terapii siarczanem morfiny w postaci roztworu o szybkim uwalnianiu zaobserwowano redukcję nasilenia bólu, zarówno w subpopulacji pacjentów z bólem nowotworowym, jak i nienowotworowym.

#### Konieczność ratunkowego stosowania morfiny o szybkim uwalnianiu i czas do rozpoczęcia efektu przeciwbólowego

W czasie stosowania morfiny o przedłużonym działaniu, pacjenci w przypadku wystąpienia bólu przebijającego mogli stosować siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu. W tabeli poniżej przedstawiono odsetek pacjentów z odpowiedzią na tego rodzaju leczenia ratunkowe.



**Tabela 47. Czas do uśmierzenia bólu przebijającego w populacji pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym po zastosowaniu ratunkowej dawki siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu, w czasie terapii siarczanem morfiny o przedłużonym uwalnianiu [15].**

Okres obserwacji [czas po rozpoczęciu stosowania morfiny o przedłużonym uwalnianiu]	Pacjenci (%) z odpowiedzią (tj. redukcją o >50%) nasilenia bólu po podaniu ratunkowej dawki morfiny o szybkim uwalnianiu po następującym czasie:						Wartość p*
	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	
<b>Wizyta I (po 5 dniach)</b>	0,0%	7,0%	38,0%	39,0%	6,0%	10,0%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Wizyta II (po 15 dniach)</b>	1,2%	6,1%	47,6%	32,9%	4,9%	7,3%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Wizyta III (po 30 dniach)</b>	2,8%	2,8%	46,5%	36,6%	4,2%	7,0%	<b>&lt;0,001</b>

\*wartość podana w referencji, obliczona testem Chi<sup>2</sup>.

Stosowanie ratunkowe siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu wiązało się z szybkim złagodzeniem bólu przebijającego, które widoczne było u większości pacjentów po 15-20 minutach od podania leku.

Zaobserwowano tendencję do skrócenia czasu do ustąpienia bólu przebijającego po podaniu morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu, w ocenie pacjentów podczas wizyty kontrolnej III (po 30 dniach stosowania morfiny o przedłużonym uwalnianiu) w porównaniu z I wizytą kontrolną (po 5 dniach stosowania morfiny o przedłużonym uwalnianiu).

### **Badanie o akronimie TIME [16]**

#### Ocena nasilenia bólu w skali numerycznej (od 0-10)

Stosowanie siarczanu morfiny w postaci roztworu o szybkim uwalnianiu wiązało się z istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) redukcją średniego dziennego nasilenia bólu w skali numerycznej, po 7 i 14 dniach terapii, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, zarówno w subpopulacji pacjentów z bólem pochodzenia nowotworowego jak i nienowotworowego.

**Tabela 48. Dienne nasilenie bólu w skali numerycznej (0-10)\* w populacji pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym w czasie stosowania roztworu morfiny o szybkim uwalnianiu [16].**

Okres obserwacji	Pacjenci stosujący roztwór morfiny o szybkim uwalnianiu		Wartość p <sup>^</sup> względem wartości wyjściowej dla obu podgrup
	Pacjenci z bólem nowotworowym	Pacjenci z bólem nienowotworowym	
<b>Wyjściowe nasilenie bólu w skali numerycznej, średnia (SD)</b>	5,63 (2,44)	8,0 (0,5)	-
<b>Nasilenie bólu w skali numerycznej po 7 dniach terapii, średnia</b>	2,53	1,38	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Nasilenie bólu w skali numerycznej po 14 dniach terapii, średnia</b>	1,98	1,00	<b>&lt;0,0001</b>

\*Skala od 0-10, gdzie 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból; ^ wartość podana w referencji.

### Stan sprawności pacjentów

Stan sprawności pacjentów na początku i w trakcie badania oceniano w skali Karnofsky'ego. Ogólny stan sprawności pacjentów w skali Karnofsky'ego na początku badania wynosił 59,7% (SD=36,4%); w przypadku pacjentów leczonych w opiece domowej i przebywających w opiece hospicyjnej średni stan sprawności wynosił odpowiednio 65,5% (SD=15,1%) i 25,7% (SD=13,1%).

**Tabela 49. Stan sprawności w skali Karnofsky'ego w populacji pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym w czasie stosowania roztworu morfiny o szybkim uwalnianiu [16].**

Okres obserwacji	Pacjenci stosujący roztwór morfiny o szybkim uwalnianiu		Wartość p <sup>^</sup> względem wartości wyjściowej
	Pacjenci z bólem nowotworowym	Pacjenci z bólem nienowotworowym	
Wyjściowy stan sprawności w skali Karnofsky'ego, średnia [%]	63,0	42,5	-
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego po 7 dniach terapii, średnia (SD) [%]	62,5	65,0	>0,05 (dla obu podgrup)
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego po 14 dniach terapii, średnia (SD) [%]	69,1	82,5	>0,05 (dla podgrupy z bólem nowotworowym) <0,05 (dla podgrupy z bólem nienowotworowym)

<sup>^</sup> wartość podana w referencji.

Wyjściowo stan sprawności pacjentów z bólem spowodowanym chorobą nienowotworową był gorszy od osób z bólem nowotworowym i wynosił odpowiednio 42,5% i 63,0%. W wyniku terapii roztworem siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu, stan sprawności pacjentów uległ poprawie pod koniec terapii (14 dnia) względem wartości wyjściowych; w przypadku podgrupy osób z bólem nienowotworowym obserwowana poprawa sprawności od 42,5% do 82,5% była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### Ból przebijający

Po pierwszym dniu leczenia siarczanem morfiny w postaci roztworu o szybkim uwalnianiu nastąpił natychmiastowy spadek liczby bólowych przebijających; 10 z 85 pacjentów doświadczyło całkowitej ulgi bez napadów bólu podczas pierwszych 24 godzin leczenia. Sześciu z tych pacjentów nie miało napadów bólu przez pozostałą część badania, podczas gdy czterech pacjentów miało jeden lub dwa epizodyczne napady bólu podczas badania.

**Tabela 50. Liczba epizodów intensywnego bólu [ból przebijającego] w populacji pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym po zastosowaniu roztworu morfiny o szybkim uwalnianiu, w podgrupie pacjentów z bólem nowotworowym [16].**

Punkt końcowy	Pacjenci przyjmujący roztwór morfiny	Wartość p <sup>^*</sup> względem wartości wyjściowej
Wyjściowa liczba epizodów silnego bólu przebijającego w ciągu doby, średnia	2,67	-
Liczba epizodów silnego bólu przebijającego w ciągu doby po 7 dniach terapii, średnia	1,95	>0,05

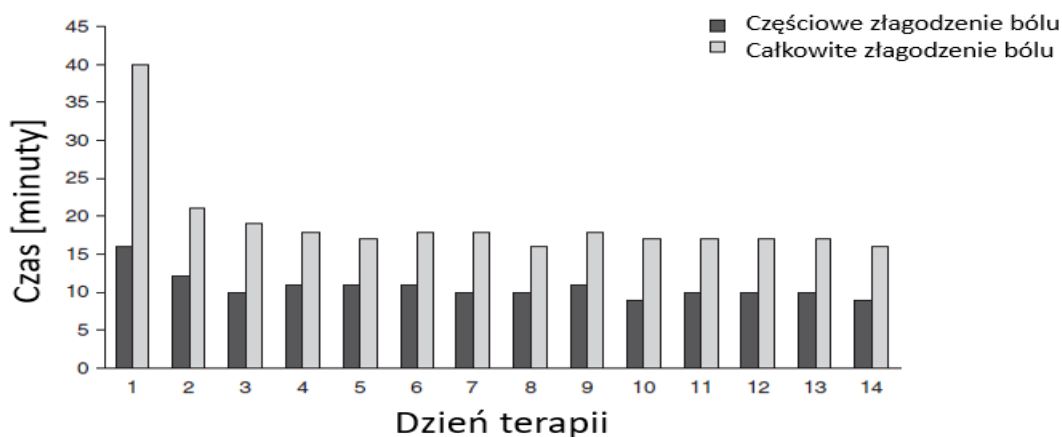
Punkt końcowy	Pacjenci przyjmujący roztwór morfiny	Wartość p <sup>^*</sup> względem wartości wyjściowej
Liczba epizodów silnego bólu przebijającego w ciągu doby po 14 dniach terapii, średnia	1,47	<0,05

\*wartość podana w referencji.

Spośród 75 pacjentów (88,2% włączonej populacji), u których nie nastąpiło całkowite złagodzenie bólu w pierwszym dniu leczenia, 21 z 62 (33,9%) pacjentów z bólem związanym z chorobą nowotworową zgłosiło średnio 1,5 epizodu napadowego bólu dziennie, podczas gdy tylko jeden pacjent z podgrupy z bólem pochodzenia nienowotworowego doświadczył epizodycznego napadu bólu w całym okresie obserwacji. W podgrupie z bólem nowotworowym średnia dobowa liczba napadów bólu przebijającego zmniejszała się stopniowo, osiągając w dniu 14 poziom istotności statystycznej, w porównaniu z wartością wyjściową ( $p < 0,001$ ).

#### Czas do uzyskania złagodzenia bólu

Pierwszego dnia, na podstawie oceny z dzienników pacjentów, czas do wystąpienia ulgi w bólu, w wyniku stosowania siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu, wynosił średnio 16 minut w przypadku zmniejszenia bólu o 50% (tj. częściowego złagodzenia bólu) i 40 minut w przypadku całkowitego złagodzenia bólu. Od dnia 2., średni czas odpowiedzi na pojedyncze dawki ratunkowe siarczanu morfiny uległ dalszemu istotnemu skróceniu w dniach 6, 7, 10, 12, 13 i 14 w porównaniu z dniem 1 (dla wszystkich punktów czasowych  $p < 0,005$ ); a także w porównaniu z dniem 1 zarówno dla całkowitego, jak i częściowego złagodzenia bólu ( $p < 0,00001$ ).



**Wykres 9.** Czas do uzyskania częściowego i całkowitego złagodzenia bólu w przypadku intensywnych napadów bólu przebijającego po podaniu dawki ratunkowej siarczanu morfiny w postaci roztworu o przedłużonym uwalnianiu w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym.  $p < 0,005$  dla dni 6, 7, 10, 12, 13, 14 w porównaniu z dniem 1, dla początku łagodzenia bólu; wszystkie czasy  $p < 0,00001$  vs dzień 1 zarówno dla całkowitego, jak i częściowego złagodzenia bólu [16].

### Ocena snu

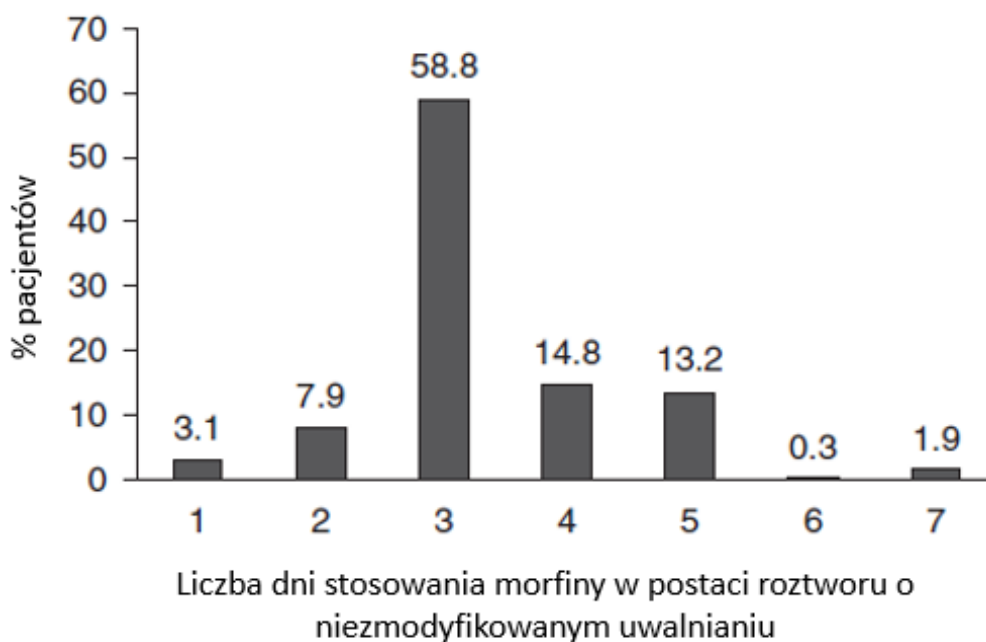
Odpoczynek nocny uległ zauważalnej poprawie u pacjentów leczonych siarczanem morfiny o szybkim uwalnianiu. W porównaniu z wartością wyjściową, wszystkich 85 pacjentów zgłosiło poprawę poziomu zadowolenia ze snu po zakończeniu leczenia. Tylko 37 pacjentów (33 pacjentów z chorobą nowotworową i 4 pacjentów bez choroby nowotworowej) poprawnie wypełniło wpisy dotyczące zadowolenia ze snu w swoich dzienniczkach; podczas gdy większość tych pacjentów była niezadowolona z jakości snu na początku badania, prawie 60% było bardzo zadowolonych z przebiegu nocnego odpoczynku i snu po 14 dniach leczenia.

### **Badanie o akronimie ORTIBARN [17]**

#### Pacjenci z kontrolą bólu i czas do uzyskania kontroli bólu

Kontrolę bólu definiowano jako redukcję nasilenia bólu w skali numerycznej o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej.

Około 69,8% pacjentów osiągnęło kontrolę bólu do trzeciego dnia od rozpoczęcia terapii, a kolejne 28% do czwartego lub piątego dnia; tylko 2% chorych wymagało dłuższego okresu stosowania morfiny w postaci roztworu o niezmodyfikowanym uwalnianiu, niezależnie od źródła bólu. Osoby dotknięte bólem związanym z chorobą nowotworową w większości uzyskały kontrolę bólu w ciągu pierwszych 3 dni (64,4% pacjentów), podobnie jak pacjenci z bólem nienowotworowym (74,3%).



**Wykres 10. Liczba dni stosowania morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu wymaganych do uzyskania kontroli bólu, w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym [17].**

#### Ocena nasilenia bólu w skali numerycznej (0-10)

Nasilenie bólu oceniano w skali numerycznej, w której '0' to brak bólu, a '10' – najsilniejszy możliwy ból. Już podczas krótkiego początkowego okresu leczenia morfiną w postaci roztworu o niezmodyfikowanym uwalnianiu (około 3 dni dla większości pacjentów), pacjenci doświadczyli istotnego statystycznie ( $p < 0,001$ ) zmniejszenia nasilenia bólu w porównaniu z wartością wyjściową.

**Tabela 51. Nasilenie bólu w skali numerycznej (0-10)<sup>^</sup>, w czasie terapii siarczanem morfiny o przedłużonym uwalnianiu, w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym [17].**

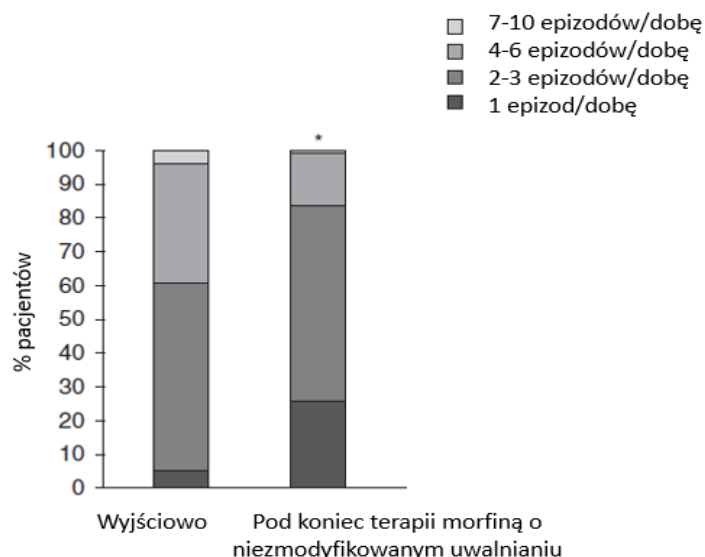
Punkt czasowy	Nasilenie bólu w skali 0-10*	Wartość p*
Wyjściowo, średnia (SD)	7,9 (1,5)	-
Na terapii morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu, średnia (SD)	3,7 (1,7)	<0,001

\*wartość podana w referencji. ^Skala od 0-10, gdzie 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból.

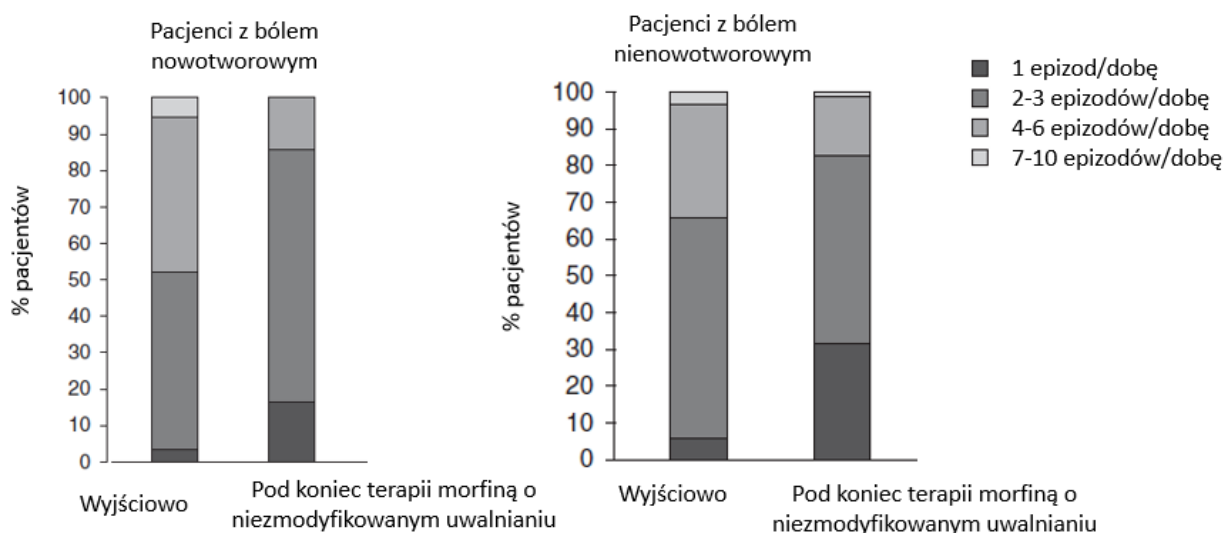
Nasilenie bólu w skali numerycznej w wyniku stosowania wnioskowanej interwencji obniżyło się z wartości wyjściowej równej 7,9 (SD=1,5) na początku badania do 3,7 (SD=1,7) na końcu terapii (w tym do: 4,2, SD=1,4 w podgrupie pacjentów z bólem nowotworowym i 3,4, SD=1,7 w podgrupie pacjentów z bólem nienowotworowym).

### Epizody bólu przebijającego

W wyniku terapii siarczanem morfiny w postaci roztworu o niezmodyfikowanym uwalnianiu odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości występowania epizodów bólu przebijającego. Efekt obserwowany był zarówno w podgrupie pacjentów z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym.



**Wykres 11. Odsetek pacjentów doświadczających średnio 1, 2–3, 4–6 lub 7–10 epizodów bólu przebijającego dziennie, wyjściowo i podczas badania (populacja pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym). Odsetek pacjentów z pojedynczym epizodem wzrastał od wartości wyjściowej podczas pierwszej obserwacji. \*  $p < 0,001$  w porównaniu z wartością wyjściową [17].**



**Wykres 12. Odsetek pacjentów doświadczających średnio 1, 2–3, 4–6 lub 7–10 epizodów bólu przebijającego dziennie, wyjściowo i podczas badania, w zależności od źródła bólu (populacja pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym). Odsetek pacjentów z pojedynczym epizodem wzrastał od wartości wyjściowej podczas pierwszej obserwacji [17].**

### Jakość życia

Pod względem jakości życia, pacjenci zgłaszali poprawę netto w relacjach, śnie i nastroju.

### Dawkowanie morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu

Przeanalizowano również ilość morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu faktycznie przyjętej podczas terapii początkowej, po przerwaniu leczenia podstawowego. Średnio większość pacjentów przyjmowała morfinę w dawce 30 mg/dobę (n=94) lub 60 mg/dobę (n=133). Niemniej jednak nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia nasilenia bólu ani średniej liczby epizodów bólu przebijającego między pacjentami przyjmującymi różne dawki dobowe morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu w okresie rozpoczynania terapii.

**Tabela 52. Odsetek pacjentów ze średnimi dobowymi dawkami morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu (NR) przyjmowanymi o stałych porach; liczba dni potrzebnych do uzyskania kontroli bólu przed zmianą na opioid o przedłużonym uwalnianiu (SR); nasilenie bólu (wynik w skali numerycznej\*) w zależności od wizyty kontrolnej (populacja pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym) [17].**

Dawka/dobę	% pacjentów	Dni terapii	Nasilenie bólu* na końcu badania
<30 mg	4,0%	3,54	2,75
30 mg	29,5%	3,26	1,77
30-60 mg	12,9%	3,10	3,09
60 mg	41,3%	3,39	2,45
>60 mg	12,1%	3,44	2,74

\*Skala od 0-10, gdzie 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból.

## **6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA SILNEGO BÓLU LUB BÓLU NIEUSTĘPUJĄCEGO PO LEKACH PRZECIWBÓLOWYCH O SŁABSZYM DZIAŁANIU – WE WSKAZANIU BÓL INNY NIŻ NOWOTWOROWY**

Analizę profilu bezpieczeństwa oceniono w badaniu Kronborg-White i wsp. 2020 [1], [2], Oxberry i wsp. 2011 [3], [4] oraz w badaniu o akronimie TIME [16].

### **Badanie Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2]**

#### Działania/zdarzenia niepożądane

W celu zarejestrowania działań/zdarzeń niepożądanych pacjenci zostali zapytani na początku badania i podczas obserwacji, czy doświadczyli zapań, nudności, bólu głowy, zawrotów głowy lub dezorientacji. Zapytano ich również o inne objawy, które ich zdaniem były istotne na początku badania, oraz o obecność innych działań niepożądanych podczas obserwacji.

Zaparcia, nudności i dezorientację zgłaszano znacznie częściej podczas obserwacji niż na początku badania w grupie otrzymującej krople morfiny, ale nie w grupie otrzymującej placebo.

**Tabela 53. Działania/zdarzenia niepożądane od wizyty początkowej do okresu obserwacji po 1 tygodniu leczenia pacjentów populacji pacjentów cierpiących na ból inny niż nowotworowy stosujących doustne krople morfiny lub placebo [1], [2].**

	Pacjenci przyjmujący doustny roztwór morfiny		Pacjenci przyjmujący placebo	
	Wartość wyjściowa	Okres obserwacji	Wartość wyjściowa	Okres obserwacji
<b>Zaparcia, n</b>	2	7 *	2	2
<b>Mdłości, n</b>	7	8 *	3	4
<b>Ból głowy, n</b>	10	5	4	5
<b>Zawroty głowy, n</b>	2	12	8	8
<b>Dezorientacja, n</b>	8	7 *	3	2
<b>Inne, n</b>	0	7	10	10

\* wartość p dla zmiany proporcji od wartości początkowej do okresu obserwacji <0,05 w porównaniu z placebo.

### **Badanie Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]**

#### Zdarzenia niepożądane

Dokonywano codziennej oceny częstości zdarzeń niepożądanych przez pacjentów przy użyciu 11-punktowej skali numerycznej (ang. *Numerical Rating Scale*, NRS) dla nudności i senności oraz zaparc, codzinnie zadawano pytania odnośnie pojawienia się innych działań niepożądanych. Skala NRS została zwalidowana w przypadku przewlekłej duszności a jej punktacja oznacza od 0=brak duszności do 10=najbardziej nasilona duszność, jaką można sobie wyobrazić.

Większość pacjentów zakwalifikowanych do oceny bezpieczeństwa doświadczyła tylko jednego epizodu zdarzenia niepożądanego. Jedno poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło pod koniec ostatniego dnia przyjmowania placebo u jednego pacjenta – nawrót przemijającego ataku niedokrwiennego, który uznano za niezwiązany z badaniem.

**Tabela 54. Zdarzenia niepożądane w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu innego niż nowotworowy, stosujących doustny siarczan morfiny, doustny oksykodon i placebo. Wartości ujemne oznaczają pogorszenie objawu w 11-punktowej numerycznej skali (NRS). Wartości inne niż NRS reprezentują liczbę uczestników, których to dotyczy, a nie liczbę epizodów [3], [4].**

	Pacjenci stosujący doustny roztwór siarczanu morfiny, N=35	Pacjenci stosujący doustny oksykodon, N=35	Pacjenci stosujący placebo, N=35
<b>Zmiana nudności w skali NRS, średnia ± SD</b>	-1,57 ± 2,90	-0,43 ± 1,63	0,20 ± 2,18
<b>Zmiana senności w skali NRS, średnia ± SD</b>	-0,40 ± 2,67	0,37 ± 2,64	0,69 ± 2,55
<b>Zaparcia, n (%)</b>	12 (34%)	10 (29%)	4 (11%)
<b>Wymioty, n (%)</b>	3 (9%)	2 (6%)	0 (0%)

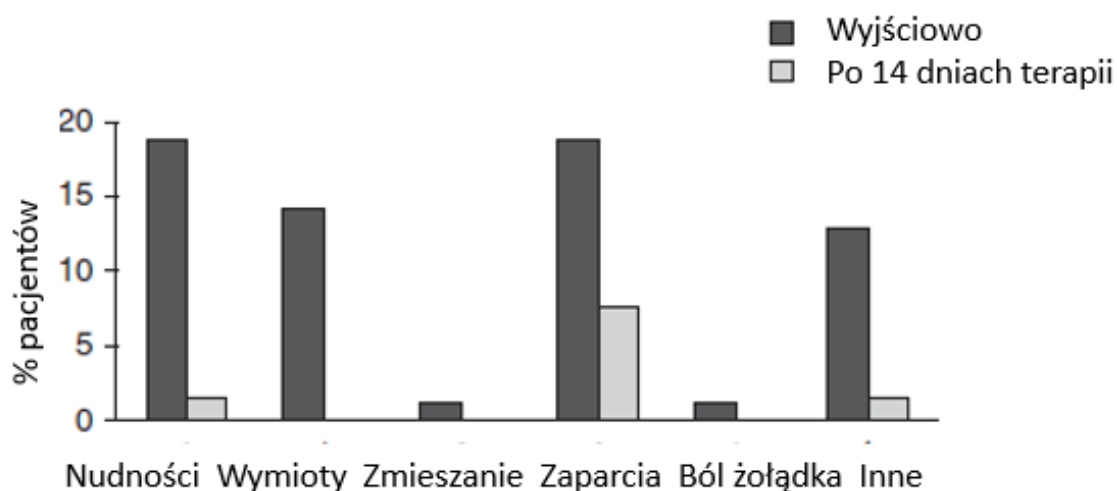


	Pacjenci stosujący doustny roztwór siarczanu morfiny, N=35	Pacjenci stosujący doustny oksykodon, N=35	Pacjenci stosujący placebo, N=35
Świąd, n (%)	3 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
Zawroty głowy, n (%)	7 (20%)	4 (11%)	1 (3%)
Ból głowy, n (%)	2 (6%)	0 (0%)	1 (3%)
Ból brzucha, n (%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Potliwość, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)
Suchość w ustach, n (%)	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)

### Badanie o akronimie TIME [16]

#### Profil bezpieczeństwa

Do najczęściej stosowanych zdarzeń niepożądanych na początku badania należały nudności, zaparcia i wymioty. Częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych, typowych dla stosowania opioidów, zmniejszyła się od wartości początkowej do końca okresu obserwacji i nie było przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania siarczanu morfiny w postaci roztworu o szybkim uwalnianiu.



**Wykres 13.** Częstość (w %) zdarzeń niepożądanych na początku badania i po 15 dniach stosowania roztworu siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym [16].

## 7. ZESTAWIENIE WYNIKÓW DOTYCZĄCYCH SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA SILNEGO BÓLU LUB BÓLU NIEUSTĘPUJĄCEGO PO LEKACH PRZECIWBÓLOWYCH O SŁABSZYM DZIAŁANIU, W SZCZEGÓLNOŚCI W BÓLU NOWOTWOROWYM

Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa morfiny w postaci doustnego roztworu z badań randomizowanych i nierandomizowanych, dla bólu nowotworowego i wskazań innych niż ból nowotworowy przedstawiono w poniższej tabeli: [1]-[2], [3]-[4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19].

**Tabela 55. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności stosowania morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy w oparciu o wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych obserwacyjnych.**

Porównanie	Źródło	Wynik	Wartość p
<b>Natężenie bólu w skali VAS [cm], średnia ± SD</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkininstall i wsp. 1989 [7]	1,57 ± 1,62 vs 1,36 ± 1,68	0,30
	Parish i wsp. 1993 [9]	2,8 ± 1,9 vs 3,2 ± 2,0	>0,05
	Finn i wsp. 1993 [10]	2,00 ± 0,24 vs 1,98 ± 0,23	>0,05
	Walsh i wsp. 1992 [11]	19,69 ± 2,23 vs 24,82 ± 2,64	>0,05
	Deschamps i wsp. 1992 [13]	1,4 ± 0,2 vs 1,3 ± 0,1	>0,05
<b>Natężenie bólu w skali PPI, średnia ± SD</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Thirlwell i wsp. 1989 [5]	0,57 ± 0,63 vs 0,55 ± 0,58	0,85
	Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkininstall i wsp. 1989 [7]	1,12 ± 0,98 vs 1,05 ± 0,90	>0,05
<b>Natężenie bólu w skali numerycznej [punkty], średnia</b>			
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu	Badanie o akronimie MERITO [14]	2,43 po 3 dniach terapii 1,67 po 5 dniach terapii	<b>&lt;0,001</b>
Roztwór siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu	Badanie o akronimie TIME [16]	2,53 po 7. dniach terapii i 1,98 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nowotworowym  1,38 po 7. dniach terapii i 1,00 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nienowotworowym	<b>&lt;0,001</b>

Porównanie	Źródło	Wynik	Wartość p
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu	Badanie o akronimie ORBTARN [17]	3,7 (SD=1,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zintegrowany wynik natężenia bólu, średnia różnica w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Ventafridda i wsp. 1989 [8]	19,4 vs 22,5 >0,05
<b>Natężenie bólu oceniane przez pielęgniarkę [punktacja 0-3], średnia ± SD</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	1,2 ± 0,7 vs 1,3 ± 0,8 >0,05
<b>Konieczność zastosowania ratunkowej dawki morfiny w bólu przebijającym</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkininstall i wsp. 1989 [7]	72 dawki odpowiadające 2 320 mg vs 84 dawki odpowiadające 2 330 mg >0,05
		Deschamps i wsp. 1992 [13]	15,4 ± 18,4 mg vs 23,7 ± 23,8 mg >0,05
<b>Epizod bólu przebijającego, średnia ± SD</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Finn i wsp. 1993 [10]	0,2 ± 0,10 vs 0,3 ± 0,10 0,28
		Walsh i wsp. 1992 [11]	0,30 ± 0,13 vs 0,48 ± 0,2 0,36
Roztwór siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu		Badanie o akronimie TIME [16]	1,95 po 7. dniach terapii i 1,47 po 14. dniach terapii >0,05 po 7. dniach terapii i <b>p&lt;0,05 po 14. dniach terapii</b>
<b>Czas snu w nocy, średnia ± SD</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	7,5 ± 1,1 vs 7,3 ± 1,1 >0,05
<b>Czas snu w dzień, średnia ± SD</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	4,3 ± 1,3 vs 4,2 ± 1,3 >0,05
<b>Średni odsetek czasu z kontrolą bólu, %</b>			
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	75% [95% CI: 70; 80] -
<b>Odsetek pacjentów z kontrolą bólu, %</b>			
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	79% [95% CI: 72; 85] -
<b>Zmiana jakości życia od wartości początkowej do okresu obserwacji oceniana za pomocą kwestionariusza KBDIL, średnia ± SD</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	2,9 ± 1,6 vs 1,6 ± 1,5 >0,05
<b>Zmiana stanu emocjonalnego od wartości początkowej do okresu obserwacji oceniana za pomocą kwestionariusza GAD-7, średnia ± SD</b>			
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	-0,4 ± 0,7 vs -0,6 ± 0,8 >0,05
<b>Stan sprawności wg Karnofsky'egg [%], średnia ± SD</b>			

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Porównanie	Źródło	Wynik	Wartość p
Roztwór siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu	Badanie o akronimie TIME [16]	62,5 po 7. dniach terapii i 69,1 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nowotworowym 65,0 po 7. dniach terapii i 82,5 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nienowotworowym	>0,05 po 7. dniach terapii >0,05 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nowotworowym <b>i p&lt;0,05 dla pacjentów z bólem nienowotworowym</b>

PPI – skala natężenia bólu (ang. *Present Pain Intensity*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*); KBDIL - kwestionariusz stanu zdrowia (ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease*); GAD-7 - kwestionariusz uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*).

**Tabela 56. Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy w oparciu o wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych obserwacyjnych.**

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
<b>Odsetek pacjentów doświadczających nudności i wymiotów, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	17 (34,7%) vs 16 (32,6%)	0,944
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	8 vs 4	<b>&lt;0,05*</b>
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	26%	-
<b>Odsetek pacjentów doświadczających zaparć, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	16 (32,6%) vs 21 (42,8%)	0,297
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	7 vs 2	<b>&lt;0,05*</b>
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	22%	-
<b>Odsetek pacjentów doświadczających omdlenia, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	6 (12,2%) vs 3 (6,1%)	0,29
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	7 vs 2	<b>&lt;0,05*</b>
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	7%	-
<b>Odsetek pacjentów doświadczających zawrotów głowy, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	11 (22,45%) vs 19 (38,8%)	0,079
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Placebo	Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]	12 vs 8	>0,05
<b>Odsetek pacjentów doświadczających świądu, n (%)</b>				

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	1 (2,0%) vs 1 (2,0%)	>0,05
<b>Odsetek pacjentów doświadczających ucisku w klatce piersiowej, n (%)</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Panish i wsp. 1993 [9]	0 (0,0%) vs 2 (4,8%)	>0,05
<b>Odsetek pacjentów doświadczających senności, %</b>				
Roztwór siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu		Badanie o akronimie MERITO [14]	24%	-
<b>Ocena nasilenia nudności [w skali VAS], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Walsh i wsp. 1992 [11]	9,4 ± 1,69 vs 9,8 ± 1,95 w skali VAS	>0,05
<b>Ocena nasilenia sedacji [w skali VAS], średnia ± SEM</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Walsh i wsp. 1992 [11]	36,5 ± 3,24 vs 35,9 ± 3,33	>0,05
<b>Ocena nasilenia lęku [w skali VAS], średnia ± SEM</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Walsh i wsp. 1992 [11]	14,3 ± 1,97 vs 14,2 ± 2,38	>0,05
<b>Ocena nasilenia depresji [w skali VAS], średnia ± SEM</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Walsh i wsp. 1992 [11]	10,0 +1,84 vs 12,2 ± 2,11	>0,05
<b>Ocena nasilenia nudności [punkty], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Thirlwell i wsp. 1989 [6]	0,13 vs 0,06 w I fazie badania 0,17 vs 0,07 w II fazie badania	>0,05
		Goughnour i wsp. 1989 [7]/Arkininstall i wsp. 1989 [8]	0,58 ± 1,32 vs 0,44 ± 1,23	>0,05
		Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,39 vs 0,23	>0,05
<b>Ocena nasilenia zmęczenia [punkty], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Goughnour i wsp. 1989 [7]/Arkininstall i wsp. 1989 [8]	0,64 ± 1,30 vs 0,58 ± 1,21	>0,05
		Deschamps i wsp. 1992 [12]	1,12 vs 0,85	>0,05
<b>Ocena nasilenia zawrotów głowy [punkty], średnia ± SD</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Goughnour i wsp. 1989 [7]/Arkininstall i wsp. 1989 [8]	0,70 ± 1,10 vs 0,15 ± 0,86	>0,05
		Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,45 vs 0,53	>0,05
<b>Ocena nasilenia wymiotów [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,18 vs 0,10	>0,05
<b>Ocena nasilenia zaparć [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,35 vs 0,67	>0,05

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
<b>Ocena nasilenia senności [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	1,08 vs 0,93	>0,05
<b>Ocena nasilenia nerwowości [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,49 vs 0,46	>0,05
<b>Ocena nasilenia pobudzenia [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,63 vs 0,54	>0,05
<b>Ocena nasilenia suchości w ustach [punkty], średnia</b>				
Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps i wsp. 1992 [12]	0,94 vs 0,72	>0,05

\* wartość p dla zmiany proporcji od wartości początkowej do okresu obserwacji <0,05 w porównaniu z placebo.

Podsumowując, wyniki badań włączonych do zasadniczej części niniejszej analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu a siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w przypadku:

- natężenia bólu ocenianego w skali VAS (Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7], Panish i wsp. 1993 [9], Finn i wsp. 1993 [10], Walsh i wsp. 1992 [11], Deschamps i wsp. 1992 [13]) i w skali PPI (Thirlwell i wsp. 1989 [5], Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]);
- zintegrowanego wyniku odnośnie natężenia bólu, raportowanego jako średnia różnica w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia (Ventafridda i wsp. 1989 [8]);
- natężenia bólu ocenianego przez pielęgniarkę w skali od 0 do 3 punktów (Panish i wsp. 1993 [9]);
- konieczności zastosowania ratunkowej dawki morfiny w celu opanowania bólu przebijającego (Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7], Deschamps i wsp. 1992 [13]);
- występowania epizodów bólu przebijającego (Finn i wsp. 1993 [10]; Walsh i wsp. 1992 [11]);
- czasu snu w nocy i w trakcie dnia (Panish i wsp. 1993 [9]);
- zmiany jakości życia od wartości początkowej do okresu obserwacji, ocenianej za pomocą kwestionariusza stanu zdrowia (ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease*, KBILD) i stanu emocjonalnego pacjentów na podstawie kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7) (Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2]).

W jednoramiennym badaniu o akronimie MERITO [14] wykazano, że stosowanie roztworu siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu wiązało się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcją natężenia bólu w skali numerycznej po 3. i 5. dniach terapii. W jednoramiennym badaniu o akronimie TIME [16] również wykazano, że leczenie za pomocą roztworu siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu wiązało się z istotnie statystyczną ( $p < 0,05$ ) redukcją natężenia bólu po 7. i 14. dniach terapii, zarówno dla pacjentów z bólem nowotworowym, jak i z bólem nienowotworowym. W badaniu o akronimie

ORTIBARN także zaobserwowano istotną statystycznie redukcję intensywności bólu względem wartości wyjściowych. Ponadto badanie TIME [16] dowiodło, że stosowanie roztworu morfiny o szybkim uwalnianiu zmniejsza częstość pojawiania się epizodów bólu przebijającego po 14. dniach leczenia oraz poprawia stan sprawności definiowany wg Karnofsky'ego po 14. dniach leczenia dla pacjentów z bólem nienowotworowym.

We wszystkich analizowanych badaniach raportowano akceptowalny profil bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu względem siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, typowe dla stosowania morfiny, niezależnie od postaci farmaceutycznej. Jedynie w badaniu Kronborg-White i wsp. 2020) [1], [2] odnotowano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy odsetek pacjentów doświadczających nudności, wymiotów i zaparć podczas stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu od wartości początkowej do okresu obserwacji w porównaniu z placebo.

## **8. OCENA FARMAKOKINETYKI TABLETEK SIARCZANU MORFINY O NATYCHMIASTOWYM UWALNIANIU**

Podczas przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań, w których przeprowadzono bezpośrednie porównanie pomiędzy doustnym roztworem siarczanu morfiny w postaci kropli z tabletkami siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym działaniu, do których należy produkt leczniczy Sevredol®, będący podstawowym komparatorem dla wnioskowanej technologii w niniejszej analizie. W związku z tym przedstawiono jedyne badanie skupiające się na ocenie farmakokinetyki tabletek powlekanych w dawce 10 mg (Sevredol®) i doustnego roztworu morfiny w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml (Oramorph®): Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18].

W ramach badania Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18] przeprowadzono trzy randomizowane, zaślepienie badania kliniczne I fazy, z przekrzyżowaniem, z zastosowaniem pojedynczej dawki. Kwalifikującymi się uczestnikami byli zdrowi mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 50 lat, o minimalnej masie ciała 60 kg i wskaźniku masy ciała w zakresie 18,5–30 kg/m<sup>2</sup> dla mężczyzn i 20–30 kg/m<sup>2</sup> dla kobiet, które nie paliły lub były palaczkami (przez ≥180 dni), bez uzależnienia od opioidów w przeszłości. Kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować akceptowalną metodę antykoncepcji. Celem badania było porównanie farmakokinetyki i biorównoważności siarczanu morfiny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej z preparatami referencyjnymi siarczanu morfiny: kapsułkami o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 30 mg (Actiskenan®), tabletkami powlekanyymi w dawce 10 mg (Sevredol®) i doustnym roztworem w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml (Oramorph®).

Porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny w postaci kropli (Oramorph®) z tabletkami siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym działaniu (Sevredol®) przedstawiono w randomizowanym, zaślepionym, czteroramiennym badaniu pilotażowym w układzie grup krzyżowych, które przeprowadzono od listopada do grudnia 2018 roku. Badanie przeprowadzono z zastosowaniem randomizacji w stosunku 1:1:1:1.

W badaniu pilotażowym 20 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej I (N=5), w której chorzy stosowali 30 mg siarczanu morfiny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej;
- badanej II (N=5), w której chorzy stosowali jedną kapsułkę siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 30 mg;
- badanej III (N=5), w której chorzy stosowali trzy doustne tabletki powlekane siarczanu morfiny o w dawce 10 mg (dawka całkowita to 30 mg);
- badanej IV (N=5), w której chorzy stosowali doustny roztwór siarczanu morfiny w postaci kropli w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml.



Pacjenci zostali przyjęci do ośrodka klinicznego dzień przed badaniem. Poproszono ich o pozostanie na czczo przez noc, przez co najmniej 10 godzin przed podaniem leku i do 4 godzin po nim. Pozwolono na picie wody, z wyjątkiem godziny przed i do godziny po podaniu leku. W przypadku interwencji z dawką 30 mg, pacjenci najpierw otrzymywali pojedynczą dawkę doustną 50 mg naltreksonu, godzinę przed podaniem dawki, aby zablokować subiektywne działanie morfiny. W przypadku stosowania morfiny w dawce 10 mg nie podawano żadnego antagonisty opioidowego. Pomiędzy przyjmowaniem kolejnej interwencji, pacjenci musieli przejść 7-dniowy okres wypłukiwania.

W dniu 0 badania pilotażowego pacjenci otrzymywali jeden z przydzielonych im produktów leczniczych. Przed podaniem siarczanu morfiny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 30 mg pacjentów proszono o wstępne zwilżenie ust 20 ml wody. Następnie tabletkę umieszczano na języku i poproszono o ssanie aż do rozpadu, a następnie połykanie śliny. Kapsułkę 30 mg i 3 tabletki powlekane po 10 mg podano z 240 ml wody. Prawidłowe dawkowanie roztworu siarczanu morfiny w postaci kropli w dawce 30 mg/5 ml zapewniono prosząc osoby badane o połknięcie zawartości fiolki jednodawkowej, a następnie 20 ml wody użytej do przepłukania fiolki.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 57. Opis metod badania Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18].**

Opis metod badania	Badanie Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18]
<b>Metody badania</b>	Badanie randomizowane, krzyżowe, zaślepienie I fazy z zastosowaniem pojedynczej dawki (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
<b>Populacja</b>	Zdrowi ochotnicy.
<b>Grupa badana I</b>	Tabletki siarczanu morfiny ulegające rozpadowi w jamie ustnej w dawce 30 mg, N=5.
<b>Grupa badana II</b>	Kapsułka siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 30 mg, N=5.
<b>Grupa badana III</b>	Doustne tabletki powlekane siarczanu morfiny o w dawce 10 mg (dawka całkowita to 30 mg), N=5. Dawkowanie zgodne z ChPL Sevredol®
<b>Grupa badana IV</b>	Doustny roztwór siarczanu morfiny w postaci kropli w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml, N=5. Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph® [28]
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: podawano pojedynczą dawkę leku a pomiędzy interwencjami pacjent musiał przejść 7-dniowy okres wypłukiwania.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	Główny punkt końcowy porównanie parametrów farmakokinetycznych: - maksymalne stężenie w osoczu (C <sub>max</sub> ); - pole pod krzywą (AUC); - czas do maksymalnego stężenia w osoczu (T <sub>max</sub> ); Okres półtrwania (T <sub>1/2</sub> ); - wewnątrzsobniczy współczynnik zmienności (CV).
	Pozostałe oceniane punkty końcowe - ocena smakowitości; - ocena tolerancji; - profil bezpieczeństwa.
<b>Metody oceny punktów końcowych</b>	Główne parametry farmakokinetyczne obliczono dla poszczególnych profili stężenie-czas, stosując podejście bezprzedziałowe z założeniem log-liniowej fazy końcowej i stosując regułę trapezów do oszacowania AUC. Pacjentów wyłączano z analizy

Opis metod badania	Badanie Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18]
	<p>farmakokinetycznej, jeśli ich stężenie siarczanu morfiny przed podaniem dawki wynosiło &gt;5% wartości Cmax lub jeśli nie wykryto żadnej wartości lub wykryto bardzo niskie wartości stężenia. Profil bezpieczeństwa i tolerancja związana była z oceną rodzaju, częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas każdego z trzech badań. Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z ich wpływem na zwykle czynności pacjenta.</p> <p>Parametry farmakokinetyczne, dane dotyczące bezpieczeństwa i zmienne demograficzne analizowano przy użyciu statystyk opisowych. Tylko osoby, które ukończyły wszystkie okresy badania, zostały włączone do analiz farmakokinetycznych (populacje farmakokinetyczne), podczas gdy wszyscy uczestnicy zostali włączeni do analiz bezpieczeństwa (populacje bezpieczeństwa). W przypadku porównań w parach wszyscy pacjenci, którzy dostarczyli dających się ocenić danych dla obu interesujących terapii, zostali włączeni do analiz statystycznych. Analizę wariancji (ANOVA) przeprowadzono dla wartości przekształconych w logarytm naturalny dla Cmax, AUC i na przekształconych rangowo wartościach Tmax.</p>

Cmax - maksymalne stężenie w osoczu (ang. *Maximal Plasma Concentration*); AUC - pole pod krzywą (ang. *Area Under the Curve*); Tmax - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. *Time to Maximum Plasma Concentration*); T1/2 - okres półtrwania (ang. *Half-Life*); CV - współczynnik zmienności (ang. *Coefficient of Variation*).

Spośród 20 osób włączonych do badania pilotażowego, 17 pacjentów (85%) ukończyło badanie a 3 (15%) zostało wycofanych z przyczyn osobistych lub niestawiennictwa.

### Analiza farmakokinetyczna

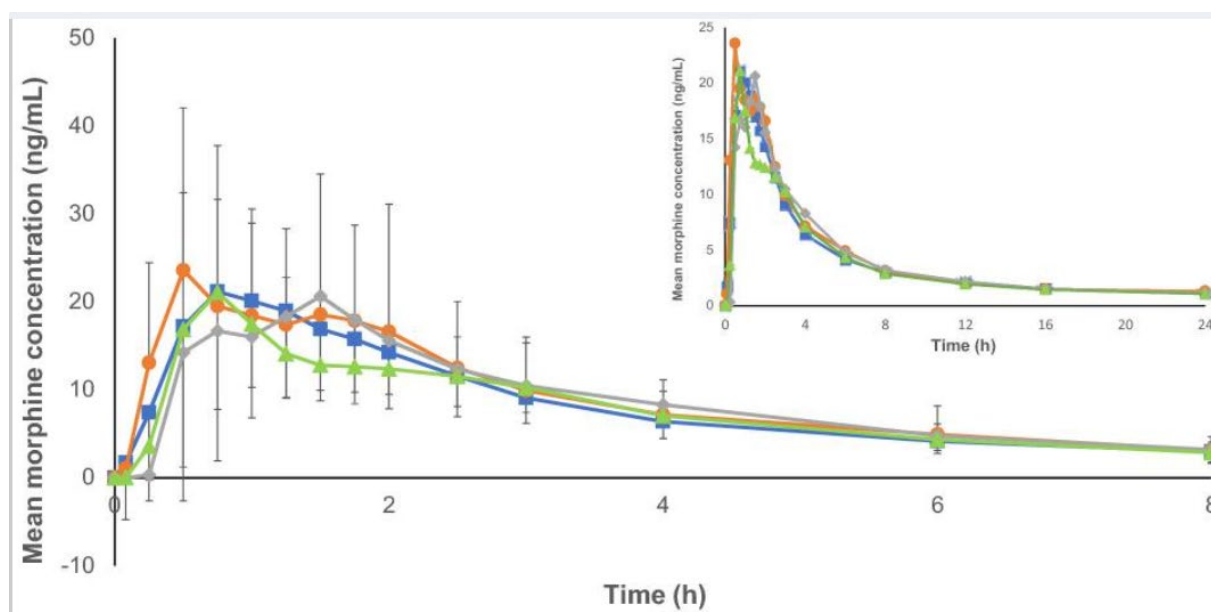
Do określenia wszystkich parametrów farmakokinetycznych wykorzystano rzeczywisty czas pobierania próbek farmakokinetycznych. Główne parametry absorpcji i rozmieszczenia obliczono dla poszczególnych średnich stężeń w osoczu w funkcji czasu, stosując podejście bezprzedziałowe z logarytmiczno-liniowym założeniem fazy końcowej. Stężeń poniżej dolnej granicy oznaczalności nie uwzględniano w analizach farmakokinetycznych, a stężenia, których nie można było zmierzyć z powodów analitycznych lub klinicznych uznano za brakujące.

### Parametry farmakokinetyczne

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania pilotażowego było porównanie parametrów farmakokinetycznych siarczanu morfiny w postaci tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej i trzech preparatów referencyjnych siarczanu morfiny (3 × tabletki powlekane w dawce 10 mg, kapsułka w dawce 30 mg i roztwór doustny w dawce 30 mg/5 ml), w tym analizy:

- maksymalnego stężenia w osoczu (Cmax);
- ekspozycji w osoczu, rozumianego jako pole pod krzywą od czasu zero do czasu t (AUC0–t) oraz od czasu zero do nieskończoności (AUC0–∞);
- czasu do maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax);
- okresu półtrwania (T<sub>1/2</sub>);
- wewnątrzsobniczego współczynnika zmienności (CV).

Profil średniego stężenia siarczanu morfiny w osoczu w funkcji czasu po podaniu tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej w dawce 30 mg był podobny do średniego stężenia po podaniu tabletki powlekanej o przedłużonym uwalnianiu w dawce 3 x 10 mg (Sevredol®), kapsułki w dawce 30 mg i płynnego, doustnego roztworu w dawce 30 mg/5 ml (Oramorph®) ze zmiennością obserwowaną wokół parametru C<sub>max</sub>.



**Wykres 14.** Liniowy profil średniego stężenia siarczanu morfiny w osoczu w funkcji czasu do czasu ostatniego pobrania po podaniu tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (30 mg, niebieskie kwadraty), doustnego roztworu (30 mg/5 ml, Oramorph®, pomarańczowe kółka), kapsułki (30 mg, szare romby) lub tabletki powlekanej (3 x 10 mg, Sevredol®, zielone trójkąty) zdrowym osobom na czczo w badaniu pilotażowym [18].

Ekspozycja na siarczan morfiny ( $AUC_{0-t}$ ) po podaniu tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej wynosiła 96,5 ng · h/ml. Podobne wartości uzyskano dla postaci tabletki powlekanej (Sevredol®), kapsulek i doustnego roztworu siarczanu morfiny (Oramorph®), przy średnich różnicach w ekspozycji poniżej 10%. Średnie maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) było zbliżone do wartości uzyskanych dla postaci kapsułki i tabletki powlekanej (średnie różnice <5%) a średnie maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) dla doustnego roztworu siarczanu morfiny było o około 30% wyższe.

Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T<sub>max</sub>) wynosiła 0,75 godziny (zakres: 0,5–6,0) dla doustnego roztworu (Oramorph®) i 0,75 godziny (zakres: 0,5–3,0) dla tabletek powlekanych (Sevredol®). Okres półtrwania siarczanu morfiny (T<sub>1/2</sub>) dla wszystkich trzech preparatów referencyjnych mieścił się w zakresie 8,7 – 10,7 h.

**Tabela 58. Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych siarczanu morfiny w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (30 mg), doustnego roztworu (30 mg/5 ml, Oramorph®), kapsułki (30 mg) lub tabletki powlekanej (3 x 10 mg, Sevredol®) podawanych zdrowym osobom na czczo w badaniu pilotażowym [18].**

	Pacjenci stosujący siarczan morfiny w postaci ODT w dawce 30 mg, N=17 <sup>a</sup>	Pacjenci stosujący siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych w dawce 3 x 10 mg (Sevredol®), N=17 <sup>b</sup>	Pacjenci stosujący siarczan morfiny w postaci kapsułki w dawce 30 mg, N=16 <sup>c</sup>	Pacjenci stosujący siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w dawce 30 mg/5 ml (Oramorph®), N=17 <sup>d</sup>
<b>Tmax, mediana (zakres) [godz.]</b>	1,00 (0,50 – 8,00)	0,75 (0,50 – 3,00)	1,25 (0,50 – 2,50)	0,75 (0,50 – 6,00)
<b>Cmax, średnia ± SD, CV (%) [ng/ml]</b>	25,8 ± 12,6 (44,0%)	28,0 ± 14,6 (52,3%)	29,9 ± 13,0 (43,5%)	37,9 ± 16,5 (43,5)
<b>AUC<sub>0-t</sub>, średnia ± SD, CV (%) [ng · h/ml]</b>	96,5 ± 23,3 (24,2%)	91,3 ± 26,2 (28,7%)	99,9 ± 27,4 (27,4%)	104,1 ± 31,8 (30,5%)
<b>AUC<sub>0-∞</sub>, średnia ± SD, CV (%) [ng · h/ml]</b>	110,2 ± 25,4 (23,0%)	104,3 ± 30,0 (28,8%)	121,0 ± 35,7 (29,5%)	121,8 ± 32,0 (26,3%)
<b>T1/2, średnia ± SD, CV (%) [godz]</b>	9,55 (38,4%)	10,65 (71,7%)	9,32 (87,4%)	8,72 (45,4%)

ODT – tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ang. *Orodispersible Tablet*); Cmax - maksymalne stężenie w osoczu (ang. *Maximal Plasma Concentration*); AUC<sub>0-t</sub> - pole pod krzywą (ang. *Area Under the Curve*), stężenie w osoczu- czas od czasu zero do ostatniego zaobserwowanego stężenia w osoczu; AUC<sub>0-∞</sub> - pole pod krzywą (ang. *Area Under the Curve*), stężenie w osoczu- czas od czasu zero do nieskończoności; Tmax - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. *Time to Maximum Plasma Concentration*); T1/2 - okres półtrwania (ang. *Half-Life*); CV - współczynnik zmienności (ang. *Coefficient of Variation*); SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*). Niektóre osoby miały końcową logarytmiczno-liniową fazę, której nie można było wiarygodnie scharakteryzować, w związku z czym do obliczenia AUC<sub>0-∞</sub> i T1/2 wykorzystano mniejszą liczbę pacjentów: <sup>a</sup> N=14, <sup>b</sup> N=15, <sup>c</sup> N=11, <sup>d</sup> N=10.

## Profil bezpieczeństwa

Drugorzędowym punktem końcowym był wynik porównawczej oceny bezpieczeństwa i tolerancji siarczanu morfiny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i referencyjnych produktów leczniczych: tabletek powlekanych w dawce 3 x 10 mg (Sevredol®), kapsułek w dawce 30 mg i doustnego roztworu siarczanu morfiny w dawce 30 mg/5 ml (Oramorph®).

Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano, porównując rodzaj, częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych od daty podpisania świadomej zgody przez uczestników badania do 1 dnia po pobraniu ostatniej próbki krwi.

### Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako każde niepożądane zdarzenie medyczne u badanego pacjenta, które niekoniecznie miało związek przyczynowy z leczeniem. Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z ich wpływem na zwykłe czynności pacjenta (łagodne, umiarkowane lub ciężkie).

Piętnaście z dwudziestu osób (75%) zgłosiło 99 zdarzeń niepożądanych podczas badania pilotażowego. Większość zdarzeń niepożądanych (87/99, 88%) uważano za związane z jednym z leków

(tj. morfiną lub naltreksonem) a stopień ich nasilenia był łagodny (66/87, 76%) lub umiarkowany (21/87, 24%). Ich częstość była podobna w przypadku siarczanu morfiny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (20/87, 23%), kapsułek (14/87, 16%) i tabletek powlekanych (20/87, 23%) oraz nieco większa w przypadku stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (33/87, 38%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem były zaburzenia neurologiczne (senność, zawroty głowy i ból głowy) oraz żołądkowo-jelitowe (nudności i wymioty).

**Tabela 59. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (30 mg), doustnego roztworu (30 mg/5 ml, Oramorph®), kapsułki (30 mg) lub tabletki powlekanej (3 x 10 mg, Sevredol®) podawanych zdrowym osobom na czczo w badaniu pilotażowym [18].**

	Pacjenci stosujący siarczan morfiny w postaci ODT w dawce 30 mg	Pacjenci stosujący siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych w dawce 3 x 10 mg (Sevredol®)	Pacjenci stosujący siarczan morfiny w postaci kapsułki w dawce 30 mg	Pacjenci stosujący siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w dawce 30 mg/5 ml (Oramorph®)
<b>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, n (%)</b>	20/87 (23%)	20/87 (23%)	14/87 (16%)	33/87 (38%)

ODT – tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ang. *Orodispersible Tablet*).

#### Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce leczniczej spowodowało śmierć, ryzyko zgonu, opiekę szpitalną, trwałą lub znaczną niepełnosprawność lub niepełnosprawność lub jakiegokolwiek ważne zdarzenie medyczne, w tym wadę wrodzoną lub wadę wrodzoną.

Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych podczas badania pilotażowego i żaden zdrowy uczestnik nie został wycofany z badania ze względów bezpieczeństwa.

## 9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU STOSOWANEGO W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA SILNEGO BÓLU LUB BÓLU NIEUSTĘPUJĄCEGO PO LEKACH PRZECIWBÓLOWYCH O SŁABSZYM DZIAŁANIU, W SZCZEGÓLNOŚCI BÓLU NOWOTWOROWEGO W PORÓWNIANIU POŚREDNIM DO KOMPARATORÓW

Interwencję wnioskowaną stanowi stosowanie produktu leczniczego Oramorph® w dawce 20 mg/ml w postaci kropli doustnych co 4 godziny, w celu łagodzenia silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego.

Jako odpowiednie komparatory dla porównania z produktem leczniczym Oramorph® wybrano:

- **siarczan morfiny w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu** (produkt leczniczy Sevredol®) jako **komparator podstawowy** w populacji pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci od 6. roku życia, który jest refundowany w populacji z nowotworami złośliwymi, z neuralgią popółpaściową przewlekłą oraz wieloobjawowym miejscowym zespołem bólowym typu I, w skład której wchodzi odruchowa dystrofia współczulna i typu II, który obejmuje kaulgalgię;
- **siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć** jako **komparator dodatkowy** w populacji pacjentów z ostrym lub przewlekłym bólem o nasileniu od umiarkowanego do silnego (z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich), nieustępującym po nieopiodowych lekach przeciwbólowych, którego refundacja oprócz nowotworów złośliwych, obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu z wybranymi dla niego komparatorami. W związku z tym przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych, w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z komparatorami.

Do porównania pośredniego planowano włączyć badania randomizowane uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, które oceniały skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego, ponieważ tylko w tych badaniach oceniano punkty końcowe związane z natężeniem bólu. W związku z tym, jako wspólny komparator do porównania pośredniego wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Porównanie metod przeprowadzenia badań randomizowanych oraz ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 60. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu względem komparatorów, w populacji pacjentów cierpiących na ból nowotworowy.**

		Badania randomizowane dla interwencji wnioskowanej – siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu						Komparator – siarczan morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Komparator – siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu
		Thirwell i wsp. 1989 [5]	Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]	Ventafridda i wsp. 1990 [8]	Panish i wsp. 1993 [9]	Finn i wsp. 1993 [10]	Walsh i wsp. 1992 [11]	Deschamps i wsp. 1992 [12]	Christrup i wsp. 1999 [19]
<b>Populacja</b>	Pacjenci cierpiący na silny ból związany z chorobą nowotworową, wymagający doustnej terapii opioidami.	Pacjenci cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową.	Pacjenci cierpiący na zaawansowany ból nowotworowy.	Pacjenci cierpiący na zaawansowaną chorobę nowotworową i doświadczający z tego względu silnego bólu.	Pacjenci ambulatoryjni z silnym bólem nowotworowym, który wymagał leczenia stabilną, dzienną dawką co najmniej 60 mg doustnej morfiny IR,	Pacjenci ambulatoryjni odczuwający przewlekły, silny ból nowotworowy.	Dorośli pacjenci z bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Pacjenci cierpiący na przewlekły ból nowotworowy.	Pacjenci z bólem nowotworowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
<b>Dawkowanie i schemat leczenia</b>	<u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny w stężeniu 1 mg/ml i 5 mg/ml, podawany w dawce 20 mg co 4 godziny, N=12.	<u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny IR w stężeniu 5 mg/ml, podawany co 4 godziny. Średnia dobową dawką morfiny na	<u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny IR w stężeniu 4 mg/ml, podawany co 4 godziny w dawce	<u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny, podawany w dawce 5-10 mg co 4 godziny, N=22.	<u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny IR w stężeniu 20 mg/ml, podawany w dawce 20 mg co 4 godziny i tabletki placebo,	<u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny IR, podawany w dawce 30 mg co 4 godziny, N=13.	<u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny IR w stężeniu 1 mg/ml i 5 mg/ml, podawany co 4 godziny.	<u>Grupa badana I:</u> doustne tabletki morfiny IR, podawane co 6 godzin. <u>Grupa badana II:</u>	<u>Grupa badana I:</u> <i>Dla osób o bólu umiarkowanym:</i> dawka początkowa to siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 2 mg + tabletki siarczanu

Badania randomizowane dla interwencji wnioskowanej – siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu								Komparator – siarczan morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Komparator – siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu
Thirwell i wsp. 1989 [5]	Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]	Ventafridda i wsp. 1990 [8]	Panish i wsp. 1993 [9]	Finn i wsp. 1993 [10]	Walsh i wsp. 1992 [11]	Deschamps i wsp. 1992 [12]	Christrup i wsp. 1999 [19]	Sun i wsp. 2022 [20]	
<p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny SR, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin (N=18) lub co 8 godzin u pacjentów, którzy wymagali dawki 90 mg/dobę (N=5).</p>	<p>koniec okresu miareczkowania wynosiła 220,0 ± 180,0 mg.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny SR, podawane co 12 godzin.</p> <p>Dawkę każdego pacjenta obliczono, przeliczając jego dzienną dawkę środka przeciwbólowego przed badaniem na równoważną dzienną dawkę doustnej morfiny</p>	<p>początkowej od minimum 24 mg/dobę do maksymalnie 144 mg/dobę w postaci 4% roztworu, tj. 4 mg/ml, N=35.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Doustne tabletki siarczanu morfiny SR, podawane co 12 godzin w dawce początkowej od minimum 20 mg/dobę do maksymalnie</p>	<p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny SR, podawane w dawce 10 lub 30 mg co 12 godzin, N=27.</p>	<p>identyczne z tabletkami siarczanu morfiny SR co 12 godzin, N=15.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny SR w stężeniu 30 mg, podawany w dawce 30 mg co 12 godzin i roztwór placebo, identyczne z roztworem siarczanu morfiny IR co 4 godziny, N=19.</p>	<p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny SR, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin, N=14.</p>	<p><u>Grupa badana II:</u> tabletki siarczanu morfiny SR o mocy 30, 60 i 100 mg, podawane co 12 godzin.</p> <p>W miesiącu poprzedzającym fazę miareczkowania wszyscy pacjenci otrzymywali opioidy, głównie morfinę, którą podawano w dawkach dziennych od 60 do 300 mg (średnio 200</p>	<p>doustne tabletki morfiny SR, podawane co 12 godzin.</p> <p>W obu okresach badania podawano taką samą całkowitą dawkę dobową morfiny, która wahała się od 40 mg do 600 mg.</p>	<p>morfiny SR w dawce 10 mg co 12 godzin.</p> <p><u>Dla osób o bólu silnym:</u> dawka początkowa to siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć w dawce 5 mg + tabletki siarczanu morfiny SR w dawce 30 mg co 12 godzin.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 2 mg.</p>	



		Badania randomizowane dla interwencji wnioskowanej – siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu							Komparator – siarczan morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Komparator – siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu
		Thirwell i wsp. 1989 [5]	Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]	Ventafridda i wsp. 1990 [8]	Panish i wsp. 1993 [9]	Finn i wsp. 1993 [10]	Walsh i wsp. 1992 [11]	Deschamps i wsp. 1992 [12]	Christrup i wsp. 1999 [19]	Sun i wsp. 2022 [20]
			przy użyciu tabeli przeliczeniowej.	120 mg/dobę, N=35.				mg; SD=112 mg).		
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia: co najmniej 5 dni dla pierwszej fazy badania i co najmniej 5 dnia dla drugiej fazy badania.	Okres leczenia: po okresie miareczkowania dawki 10 dni pierwszym lekiem i 10 dni drugim lekiem.	Okres leczenia: co najmniej 14 dni.	Okres leczenia: 7 dni pierwszym lekiem i co najmniej 7 dni drugim lekiem.	Okres leczenia: 3 dni pierwszym lekiem i 3 dni drugim lekiem.	Okres leczenia: 2 dni pierwszym lekiem i 3 dni drugim lekiem.	Okres leczenia: 7 dni pierwszym lekiem i 7 dni drugim lekiem.	Okres leczenia: oba badane preparaty stosowano przez 4 dni.	Okres leczenia: 7 dni.	
<b>Finalna ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa z badaniem siarczanu morfiny w postaci doustnego</b>	=	=	=	=	=	=	=	Z uwagi na brak informacji na temat stężenia roztworu wyjściowego, średniej dobowej dawki podawanej pacjentom oraz brak	Z uwagi na nieodpowiednią grupę terapeutyczną, w której uwzględniono siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, ale w skojarzeniu z siarczanem	

Badania randomizowane dla interwencji wnioskowanej – siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu									
	Thirwell i wsp. 1989 [5]	Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]	Ventafridda i wsp. 1990 [8]	Panish i wsp. 1993 [9]	Finn i wsp. 1993 [10]	Walsh i wsp. 1992 [11]	Deschamps i wsp. 1992 [12]	Christrup i wsp. 1999 [19]	Sun i wsp. 2022 [20]
roztworu, przez wspólny komparator								<p><b> pewności czy stosowano siarczan morfiny, przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe.</b></p>	<p><b> morfiny w postaci wstrzyknięć, przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe.</b></p>

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

Dokonano oceny wskazań do stosowania, dawkowania oraz schematu leczenia, długości okresu obserwacji oraz możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy którymkolwiek z badań włączonych do zasadniczej części analizy, prezentującym interwencję wnioskowaną – stosowanie siarczanu morfiny w postaci kropli doustnych oraz badania Christrup i wsp. 1999 [19], które oceniało profil farmokokinetyczny i farmakodynamiczny morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz badania Sun i wsp. 2022 [20], które odnosi się do podawania siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wraz z jednoczesnym przyjmowaniem siarczanu morfiny w postaci iniekcji.

Badania były zgodne pod względem wskazań do stosowania - wszystkie uwzględniały pacjentów cierpiących na przewlekły ból związany z zaawansowaną chorobą nowotworową, najczęściej o nasileniu od umiarkowanego do silnego. Podstawowym ograniczeniem, **które spowodowało rezygnację z przeprowadzenia porównania pośredniego był fakt, że w ramionach leczenia w badaniu Sun i wsp. 2022 [19] stosowano siarczan morfiny w postaci iniekcji oraz siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawany jednocześnie z siarczanem morfiny w postaci iniekcji (brak odpowiedniego wspólnego komparatora)**. Dodatkowo, siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, którego wybrano jako wspólny komparator dla porównania pośredniego, różnił się pod względem dawkowania pomiędzy badaniami w zasadniczej części analizy a badaniem Sun i wsp. 2022 [20]. Ma to prawdopodobnie związek z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego MS Continus®, zgodnie z którą możliwe jest dobieranie dawki produktu leczniczego do indywidualnych potrzeb pacjenta, w zależności od natężenia bólu, wieku oraz reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe. Z kolei w badaniu Christrup i wsp. 1999 [19] **nie podano stężenia wyjściowego ani dawkowania obu tabletek podawanych pacjentom a dodatkowo nie ma pewności, czy w badaniu podawano siarczan morfiny i w związku z tymi ograniczeniami, odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego.**

## **10. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MORFINY W POSTACI TABLETEK O NATYCHMIASTOWYM UWALNIANIU**

Podczas przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań, w których przeprowadzono bezpośrednie porównanie pomiędzy doustnym roztworem siarczanu morfiny w postaci kropli z siarczanem morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, który jest dodatkowym komparatorem dla wnioskowanej technologii w niniejszej analizie. Odnaleziono jedno badanie randomizowane, które dotyczyło oceny morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu a tabletkami o przedłużonym uwalnianiu: Christrup i wsp. 1999 [19]. Wyniki dla komparatora, które nie mogły być wykorzystane do porównania pośredniego, przedstawiono jedynie poglądowo.

### Badanie Christrup i wsp. 1999 [19]

Badanie Christrup i wsp. 1999 [19] randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem w układzie krzyżowym, w którym uczestniczyli ambulatoryjni pacjenci doświadczający przewlekłego bólu nowotworowego, ustabilizowanego za pomocą doustnej morfiny. Pierwotnymi lokalizacjami nowotworu była jama ustna (N=1), prostata (N=4), nerka (N=1), trzustka (N=1), odbytnica (N=3), pierś (N=3), wątroba (N=1), przełyk (N=1), jeden pacjent miał szpiczaka mnogiego a jeden pacjent nowotwór o nieznanym pochodzeniu. Celem tego badania było porównanie farmakokinetyki i farmakodynamiki morfiny i jej metabolitów (3-glukuronidu morfiny i 6-glukuronid morfiny), po podaniu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawanych co 12 godzin i tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, podawanych co 6 godzin. Okres leczenia wynosił 4 dni.

W badaniu 18 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej I, w której chorzy stosowali morfinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu co 6 godzin;
- badanej II, w której chorzy stosowali morfinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin.

Wszyscy pacjenci rozpoczęli 7-dniowy okres wstępny, aby potwierdzić, że ich dzienne zapotrzebowanie na morfinę było stabilne przed włączeniem do badania. Badanie przeprowadzono jako zbilansowaną, podwójnie ślepa próbę bez okresu wypłukiwania między podawaniem tabletek morfiny o natychmiastowym uwalnianiu co 6 godzin lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu w pierwszym okresie badania. Pierwszy okres badania trwał 4 dni, po których pacjenci przechodzili na lek alternatywny. Indywidualna całkowita dobową dawką morfiny była taka sama w obu okresach badania.

Podczas obu okresów badania pacjentom nie wolno było przyjmować żadnych innych leków zawierających morfinę ani leków zawierających nikomorfinę lub kodeinę. Jako lek ratunkowy

zastosowano ketobemidon i acetaminofen. Aby monitorować przestrzeganie zaleceń, pacjenci byli proszeni o rejestrowanie dokładnych czasów przyjmowania leków, w tym stosowania leków ratunkowych.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 61. Opis metodyki badania Chrstrup i wsp. 1999 [19].**

Opis metodyki badania	Badanie Chrstrup i wsp. 1999 [19]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie krzyżowym (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
<b>Populacja</b>	Pacjenci ambulatoryjni, którzy cierpieli na przewlekły ból nowotworowy, ustabilizowany za pomocą doustnej morfiny.
<b>Grupa badana I</b>	Morfina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, podawana co 6 godzin, cztery razy na dobę.
<b>Grupa badana II</b>	Morfina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawana co 12 godzin, dwa razy na dobę.
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: 4 dni
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	Oceniane punkty końcowe: - ocena nasilenia bólu za pomocą 100-milimetrowej skali VAS; - ocena sedacji w 100-milimetrowej skali VAS; - ciągły czas reakcji; - pole powierzchni pod krzywą (AUC); - minimalne i maksymalne stężenie w osoczu (Cmin i Cmax); - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax); - wskaźniki fluktuacji; - profil bezpieczeństwa.
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Dynamiczne zmienne intensywności bólu, sedacji oraz 10%, 50% i 90% percentyle ciągłego czasu reakcji analizowano za pomocą analiz powtarzanych pomiarów. Ogólne wrażenie leczenia oceniane na koniec każdego okresu kontrolnego analizowano za pomocą jednowymiarowej analizy wariancji. We wszystkich analizach uwzględniono różnice między pacjentami i między okresami dawkowania. Możliwą korelację między stężeniami morfiny i jej metabolitów w osoczu, natężenia bólu, sedacji i ciągłego czasu reakcji oceniono za pomocą współczynnika korelacji Pearsona.  Test Kruskala-Wallisa zastosowano do porównania wartości Tmax dwóch testowanych produktów leczniczych. Wszystkie inne parametry farmakokinetyczne porównano za pomocą dwustronnego testu <i>t</i> -Studenta dla sparowanych danych.

VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*); AUC – średnie pole powierzchni pod krzywą; Cmax – maksymalne stężenie w osoczu; Cmin – minimalne stężenie w osoczu; Tmax – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu.

### **Analiza farmakokinetyczna**

Pole powierzchni pod krzywymi zależności stężenia morfiny i jej metabolitów w osoczu od czasu (AUC) obliczono w przerwie pomiędzy kolejnymi dawkami, która wynosiła 6 godzin dla tabletek o natychmiastowym uwalnianiu i 12 godzin dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Minimalne i maksymalne obserwowane stężenie (Cmin i Cmax) oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (Tmax) rejestrowano jako faktycznie otrzymane wartości. Wskaźniki fluktuacji obliczono jako stosunek maksymalnego do minimalnego stężenia w osoczu obserwowanego w przerwie pomiędzy kolejnymi dawkami.

Zaobserwowano korelację między dawką morfiny a AUC, Cmax i Cmin i w związku z tym uznano za właściwe przedstawienie parametrów farmakokinetycznych jako średniej rzeczywistych wartości

znormalizowanych do dziennej dawki 40 mg morfiny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach AUC, Cmax, Cmin lub wskaźnika fluktuacji między dwiema grupami terapeutycznymi dla morfiny i jej metabolitów. Tmax występowało istotnie statystycznie później po podaniu morfiny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu niż po podaniu tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku morfiny ( $p=0,0004$ ) i jej metabolitów ( $p=0,0004$  dla M6G i  $p=0,001$  dla M3G).

**Tabela 62. Parametry farmakokinetyczne dla morfiny i jej metabolitów (M6G i M3G) w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek o przedłużonym uwalnianiu [19].**

	Morfina		M6G		M3G	
	IR	SR	IR	SR	IR	SR
<b>Cmin, średnia ± SD [nmol/L]</b>	7,2 ± 2,8	7,1 ± 2,7	55,3 ± 26,6	48,5 ± 29,8	592,7 ± 332,4	501,7 ± 308,3
<b>Cmax, średnia ± SD [nmol/L]</b>	38,9 ± 29,6	32,8 ± 11,0	135,7 ± 42,3	152,1 ± 54,1	1100,4 ± 408,3	1263,0 ± 511,7
<b>FI, średnia ± SD</b>	5,1 ± 2,3	4,9 ± 1,7	2,6 ± 0,9	3,9 ± 1,7	2,1 ± 0,7	3,1 ± 1,6
<b>AUC, średnia ± SD [nmol/L*h]</b>	98 ± 35	99 ± 37	538 ± 189	548 ± 223	4800 ± 1941	4894 ± 2071
<b>Tmax, mediana (zakres) [h]</b>	1,0 (0,25; 4,0)	3,0 (0,5; 4,0)	2,0 (0,5; 6,0)	3,5 (2,0; 6,0)	2 (0,5; 4,0)	4 (1,0; 6,0)

SR - przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); Cmin – minimalne stężenie w osoczu; Cmax – maksymalne stężenie w osoczu; FI – wskaźnik fluktuacji; AUC – pole powierzchni pod krzywą; Tmax – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu; M6G - 6-glukuronid morfiny; M3G - 3-glukuronid morfiny.

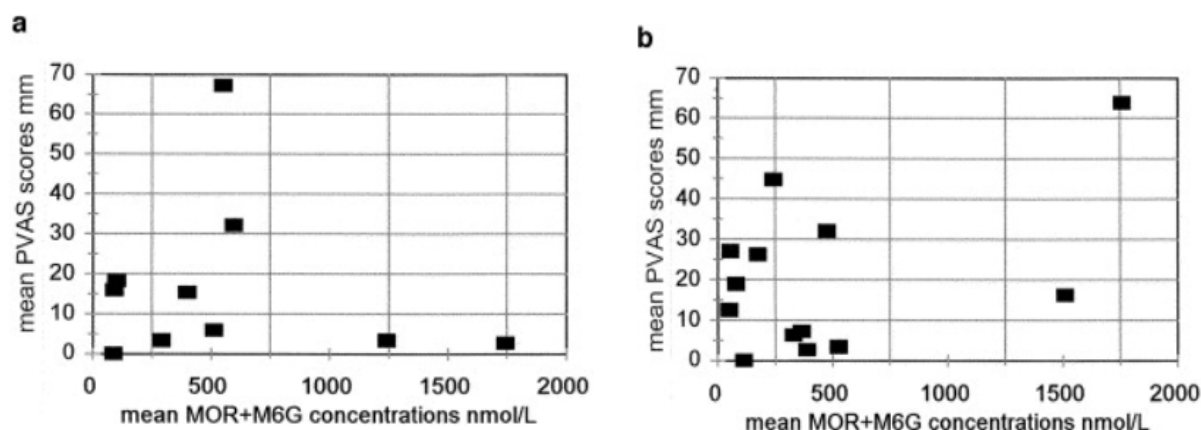
### Analiza farmakodynamiczna

Intensywność bólu, sedację i czas reakcji oceniano w 4. i 8. dniu badania przed poranną dawką oraz 1., 2., 4., 6., 10. i 12. godzin po podaniu dawki.

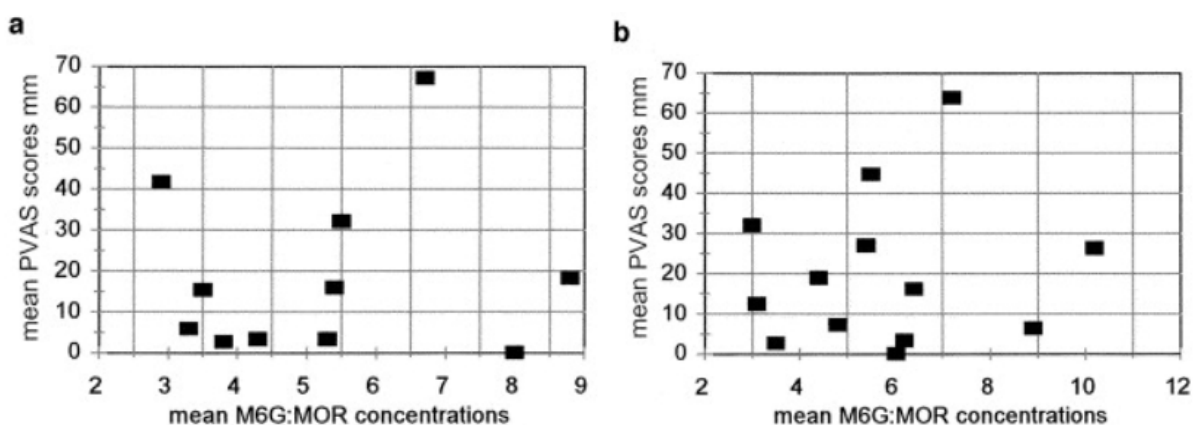
Natężenie bólu oceniano za pomocą 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej (PVAS) (gdzie 0 mm oznaczało brak bólu a 100 mm - najgorszy ból, jaki można sobie wyobrazić). Sedację oceniano na 100-milimetrowej wzrokowo-analogowej skali (SVAS) (gdzie 0 mm oznaczało całkowity stan czuwania a 100 mm - brak możliwości pozostania w stanie czuwania). Czas reakcji mierzono u pacjenta w pozycji leżącej. Pacjentowi przedstawiono sto pięćdziesiąt dwa sygnały dźwiękowe (500 Hz, 90 Db) w losowych odstępach czasu (2–5 s) w ciągu 10 minut. Pacjenci zostali poinstruowani, aby nacisnąć przycisk pierwszym palcem ręki, gdy tylko usłyszą dźwięk. Komputer rejestrował czas od wyemitowania sygnału dźwiękowego do aktywacji przycisku. Czasy reakcji mierzono w 1/100 s. Czasy reakcji poniżej 12/100 s i powyżej 2 s były automatycznie odrzucane jako „fałszywe odpowiedzi” podczas obliczania zsumowanych wartości. Ponieważ czasy reakcji nie mają rozkładu normalnego, wartości podsumowano przy użyciu percentyli 10%, 50% i 90%.

Żadna z trzech zmiennych dynamicznych nie wykazała istotnych statystycznie różnic podczas leczenia morfiną podawaną w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Analiza natężenia bólu i sedacji wykazała istotny wpływ czasu na ocenę parametru (odpowiednio  $p=0,006$  i  $p=0,003$ ).

Nie wykazano także korelacji pomiędzy zmiennymi dynamicznymi (natężenie bólu, sedacji i czasu reakcji) a zmiennymi kinetycznymi (stężenia morfiny, M6G, M3G, M6G + morfiny i M6G:morfiny w osoczu). Poszczególne średnie natężenie bólu wykreślono odpowiednio względem poszczególnych średnich stężeń morfiny + M6G i M6G:MOR w osoczu. Można zauważyć, że nie istnieje prosty związek między łagodzeniem bólu a stężeniem morfiny i jej przeciwbólowego aktywnego metabolitu M6G w osoczu.



**Wykres 15.** Średnia indywidualna ocena bólu w skali VAS jako funkcja średnich indywidualnych stężeń morfiny + M6G w osoczu po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu (a) i przedłużonym uwalnianiu (b) w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego [19].



**Wykres 16.** Średnia indywidualna ocena bólu w skali VAS jako funkcja średnich indywidualnych stężeń M6G:morfiny w osoczu po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu (a) i przedłużonym uwalnianiu (b) w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego [19].

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Po zakończeniu badania pacjenci oceniali swoje ogólne wrażenie na temat leku podczas każdego okresu badania na pięciostopniowej skali ocen słownych (bardzo dobre, dobre, przeciętne, złe, bardzo złe). Nie wykazano żadnych znaczących różnic w ogólnym wrażeniu pacjentów na temat dwóch terapii.

### **Profil bezpieczeństwa**

Działania niepożądane inne niż uspokojenie polekowe rejestrowano, jeśli zgłaszano je spontanicznie i z związku z tym odnotowano wystąpienie zaparć u 14/18 (77,8%) pacjentów, zawrotów głowy u 3/18 (16,7%) pacjentów, nudności u 3/18 pacjentów (16,7%) oraz zmęczenia i bóle mięśni (w przypadku pojedynczych pacjentów).



## **11. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SIARCZANU MORFINY W POSTACI ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ**

Podczas przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań, w których przeprowadzono bezpośrednie porównanie pomiędzy doustnym roztworem siarczanu morfiny w postaci kropli doustnych z roztworem siarczanu morfiny do wstrzykiwań, który jest dodatkowym komparatorem dla wnioskowanej technologii w niniejszej analizie. Odnaleziono jedno badanie randomizowane, które dotyczyło oceny siarczanu morfiny w postaci wstrzyknięć względem siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu: Sun i wsp. 2022 [19]. W związku z tym wyniki dla komparatora, które nie mogły być wykorzystane do porównania pośredniego przedstawiono jedynie poglądowo.

### Badanie Sun i wsp. 2022 [20]

Badanie Sun i wsp. 2022 [20] randomizowanym, kontrolowanym, wielośrodkowym badaniem, w którym uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 18 lat, doświadczający bólu nowotworowego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (4–10 w standardowej numerycznej skali ocen, zakres 0–10), którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów. Pacjenci otrzymali jednocześnie doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu i morfinę podskórnie (w celu szybkiego zwiększanie dawki) lub tylko podskórnie morfinę (w celu dostosowania dawki). Celem tego badania była ocena tego zoptymalizowanego schematu miareczkowania morfiny z jednoczesną kombinacją morfiny o przedłużonym uwalnianiu i morfiny podawanej podskórnie. Okres leczenia wynosił 7 dni.

W badaniu 108 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej I (N=54), w której chorzy z bólem umiarkowanym stosowali doustną morfinę o przedłużonym działaniu w dawce 10 mg co 12 godzin w połączeniu z morfiną w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 2 mg a chorzy skarżący się na silny ból nowotworowy - doustną morfinę o przedłużonym działaniu w dawce 30 mg co 12 godzin w połączeniu z morfiną w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 5 mg;
- badanej II (N=54), w której chorzy stosowali morfinę w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 2 mg lub 5 mg.

Jeśli pacjent z grupy łączonych terapii odczuwał umiarkowany ból i nie otrzymał ratunkowej dawki morfiny, całkowita dawka morfiny o przedłużonym uwalnianiu przez następne 24 godziny była taka sama jak dawka początkowa. Jeśli podano dawkę ratunkową, dawka morfiny o przedłużonym uwalnianiu na następne 24 godziny była konwersją z trzykrotnej dawki całkowitej morfiny w postaci podskórnego wstrzyknięcia, która byłaby dodana do tła przeciwbólowego (co najmniej 10 mg). Dawka początkowa dla pacjentów odczuwających silny ból nowotworowy to 5 mg morfiny podawanej w postaci podskórnego wstrzyknięcia i siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 mg co 12 godzin.

Jeśli w ciągu pierwszych 24 godzin nie podano dawki ratunkowej morfiny, całkowita dawka morfiny o przedłużonym uwalnianiu wyniosłaby 60 mg przez następne 24 godziny, a jeśli podano dawkę ratunkową, dawka morfiny o przedłużonym uwalnianiu przez następne 24 godziny byłaby konwersją z trzykrotnej dawki całkowitej morfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych, która zostałaby dodana do tła przeciwbólowego (co najmniej 10 mg).

W grupie pacjentów stosujących tylko morfinę w postaci podskórnego wstrzyknięcia, pacjenci z umiarkowanym lub silnym bólem nowotworowym otrzymali początkową dawkę morfiny w postaci wstrzyknięcia podskórnego zgodnie z wytycznymi NCCN (*Clinical Practice Guidelines in Oncology for Adult Cancer Pain*). W ciągu 30 minut od pierwszej dawki następowała ponowna ocena bólu, na podstawie której dostosowywano dawkę morfiny w postaci wstrzyknięcia uznano aż do osiągnięcia skutecznej dawki uśmierzającej ból.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 63. Opis metodyki badania Sun i wsp. 2022 [20].**

Opis metodyki badania	Badanie Faura i wsp. 1993 [20]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie randomizowane, kontrolowane, wielośrodkowe (podejście do testowanej hipotezy: superiority).
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci, którzy cierpieli na ból nowotworowy od nasilenia umiarkowanego do silnego, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów.
<b>Grupa badana I</b>	Doustna morfina o przedłużonym działaniu w dawce 10 mg co 12 godzin w połączeniu z morfiną w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 2 mg dla chorych z umiarkowanym bólem nowotworowym lub doustna morfina o przedłużonym działaniu w dawce 30 mg co 12 godzin w połączeniu z morfiną w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 5 mg dla pacjentów z bólem silnym, N=54.
<b>Grupa badana II</b>	Morfina w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 2 mg, N=54.
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: 7 dni
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- liczba podań ratunkowej dawki morfiny w razie potrzeby, w ciągu pierwszych 24 godzin badania.</li> </ul> <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność przeciwbólowa;</li> <li>- jakość życia na podstawie skali Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworu (FACT-G);</li> <li>- stan psychiczny pacjentów oceniany za pomocą Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta-9 (PHQ-9).</li> </ul>
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	<p>Pacjentów analizowano zgodnie z pierwotną randomizacją. Kontrolowano wyjściowe zmienne takie jak wiek, płeć, miejsce pierwotnego guza, stan sprawności, wynik i rodzaj bólu. Dane analizowano za pomocą SPSS 18.0.</p> <p>Przeprowadzono test t na danych ilościowych, w tym różnicy w koniecznych czasach resuscytacji, zmianach punktacji bólu, poprawie jakości życia i stanu zdrowia między grupami terapeutycznymi. Do porównania procentów podzbiorów zastosowano test chi-kwadrat. Założono klinicznie istotne zmniejszenie natężenia bólu o 0,8 punktu w każdej grupie i moc 80% na istotnym poziomie dwustronnej wartości p 0,05.</p>

PHQ-9 - Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9 (ang. *Patient Health Questionnaire-9*); FACT-G - Funkcjonalna Ocena Terapii Nowotworu (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*).

Spośród pierwotnie randomizowanych 134 pacjentów, 26 pacjentów nie mogło zostać włączonych do analizy (2 pacjentów wycofało chęć uczestniczenia w badaniu, 3 pacjentów odczuwało ból nienowotworowy, 19 pacjentów tolerowało opioidy i 2 pacjentów było opornych na leczenie opioidami).

## Skuteczność kliniczna

### Ratunkowa dawka morfiny w razie potrzeby w ciągu pierwszych 24 godzin badania

W ciągu pierwszych 24 godzin po pierwszej dawce, średnia liczba podań ratunkowej dawki środka przeciwbólowego w grupie leczonej doustną morfiną w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie, która stosowała jedynie morfinę w postaci podskórnej iniekcji ( $0,4 \pm 0,48$  vs,  $p=0,000$ ).

**Tabela 64. Średnia liczba podań ratunkowej dawki morfiny w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego stosujących doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny względem pacjentów stosujących jedynie podskórną iniekcję morfiny [20].**

	Pacjenci stosujący morfinę w postaci tabletek SR w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny, N=54	Pacjenci stosujący morfinę w postaci podskórnej iniekcji, N=54	Wartość p
Liczba podań ratunkowej dawki morfiny, średnia $\pm$ SEM	$0,4 \pm 0,48$	$2,3 \pm 0,78$	$p=0,000$

SR - przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

### Ocena natężenia bólu

Grupa pacjentów w przypadku której zastosowano kombinację obu postaci farmakologicznych morfiny i grupa chorych przyjmująca tylko podskórną iniekcję morfiny nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w wyjściowym natężeniu bólu ( $p=0,12$ ) i obie wykazały wyraźną tendencję do redukcji natężenia bólu po zastosowaniu leczenia. Nie stwierdzono istotnych różnic w całkowitych dawkach opioidów między obiema grupami (odpowiednio  $52,0 \pm 19,4$  vs.  $52,9 \pm 21,3$ ,  $t=0,23$ ,  $p=0,84$ ). Jednak w grupie stosującej kombinację obu postaci farmakologicznych morfiny wyniki w punktowej skali numerycznej (NRS) po 30 minutach, 60 minutach i w 3. dniu po miareczkowaniu były znacznie niższe niż w grupie przyjmującej tylko podskórną iniekcję morfiny ( $p=0,000$ ). Zbadano również średni czas pracy personelu medycznego potrzebny przy miareczkowaniu i wykazano, że leczenie kombinacją obu postaci farmakologicznych morfiny istotnie zmniejszyło średni czas pracy personelu medycznego z  $85,85 \pm 19,80$  min/pacjenta do  $53,34 \pm 9,43$  min/pacjenta w porównaniu z leczeniem tylko podskórną iniekcją morfiny ( $p=0,000$ ).

**Tabela 65. Ocena natężenia bólu w punktowej skali numerycznej (NRS) w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego stosujących doustną morfina w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny względem pacjentów stosujących jedynie podskórną iniekcję morfiny w trzech punktach czasowych [20].**

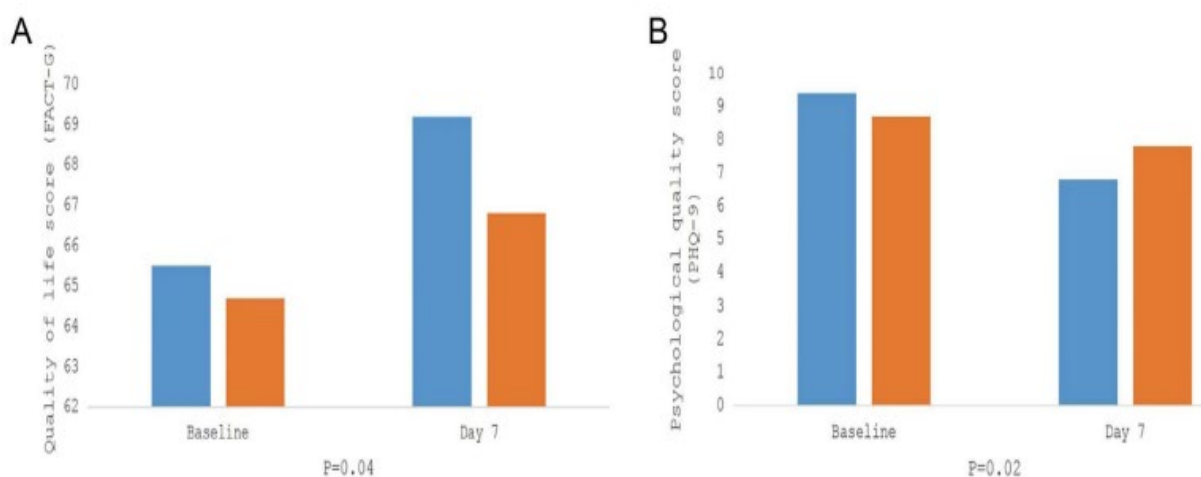
	Pacjenci stosujący morfina w postaci tabletek SR w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny, N=54	Pacjenci stosujący morfina w postaci podskórnej iniekcji, N=54	Wartość p
<b>Wartość początkowa</b>	5,4	5,0	p=0,12
<b>Ocena po 30 minutach od rozpoczęcia leczenia</b>	1,9	3,0	p=0,00
<b>Ocena po 60 minutach od rozpoczęcia leczenia</b>	1,3	2,2	p=0,00
<b>Ocena po 3. dniach od rozpoczęcia leczenia</b>	1,5	2,3	p=0,00

SR - przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

#### Jakość życia i stan emocjonalny

Jakość życia oceniano za pomocą Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworu (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*, FACT-G), która składa się z czterech podskal: dobrostan fizyczny (7 pozycji, zakres punktacji 0–28), dobrostan społeczny/rodzinny (7 pozycji, zakres punktacji 0–28), dobrostan emocjonalny (6 pozycji, zakres punktacji 0-28) i samopoczucie funkcjonalne (7 pozycji, zakres punktacji 0–28). Wszystkie pytania zawarte w kwestionariuszu FACT-G wykorzystują 5-stopniową skalę ocen (0=wcale; 1=trochę; 2=trochę; 3=całkiem sporo; 4=bardzo). Stan psychiczny oceniano za pomocą Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta-9 (ang. *Patient Health Questionnaire-9*, PHQ-9); PHQ9 to 9-punktowa miara, która ocenia objawy dużego zaburzenia depresyjnego; wyniki badania kwestionariuszowego FACT-G i PHQ-9 zostały zebrane w dniu przed badaniem (dzień 0) i ostatnim dniu badania (dzień 7).

Wyniki wyjściowe w skali FACT-G i PHQ-9 między obiema grupami były porównywalne (brak istotnych statystycznie różnic). Jakość życia oceniana na podstawie skali FACT-G wykazała ogólną poprawę po leczeniu przeciwbólowym w 7. dniu leczenia, podczas gdy grupa pacjentów leczonych kombinacją obu form terapeutycznych morfiny wykazała istotnie statystycznie wyższe wyniki niż grupa stosująca jedynie podskórną iniekcję morfiny (p=0,04). Wyniki stanu emocjonalnego, oceniane w skali PHQ-9, wykazały podobny trend: ogólnie poprawiły się po leczeniu przeciwbólowym w 7. dniu leczenia, podczas gdy grupa pacjentów leczonych kombinacją obu form terapeutycznych morfiny wykazała istotnie statystycznie lepsze wyniki niż grupa stosująca podskórną iniekcję morfiny (p=0,02).



**Wykres 17. Jakość życia oceniana na podstawie skali FACT-G (A) oraz stan emocjonalny oceniany w skali PHQ-9 (B) w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego stosujących doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny (niebieskie słupki) względem pacjentów stosujących jedynie podskórną iniekcję morfiny (pomarańczowe słupki) na początku badania (Baseline) i w 7. Dniu badania (Day 7) [20].**

## Profil bezpieczeństwa

### Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym były zaparcia, które występowały z częstością 75,9%. Inne działania niepożądane obejmowały nudności (54,6%), senność (50,9%) i wymioty (46,3%). Nie odnotowano zgonu, przedawkowania morfiny ani depresji oddechowej podczas badania. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania objawów związanych z leczeniem opioidami między obiema grupami. Chociaż częstość występowania zaparć trzeciego i czwartego stopnia w grupie stosującej doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny wynosi 37,0% i jest nieco wyższa niż w grupie stosującej jedynie podskórną iniekcję morfiny (20,4%), to ich różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $\text{Chi}^2=3,67$ ,  $p=0,088$ ).

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



**Tabela 66. Działania niepożądane w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego stosujących doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny względem pacjentów stosujących jedynie podskórną iniekcję morfiny względem stopnia nasilenia [20].**

Zdarzenia niepożądane	I stopnia		II stopnia		III stopnia		IV stopnia	
	S	C	S	C	S	C	S	C
Zmęczenie, n	7	12	10	8	-	-	-	-
Senność, n	10	17	11	10	4	3	-	-
Nieuwaga, n	9	13	6	6	3	2	-	-
Nudności, n	14	16	9	8	8	6	-	-
Wymioty, n	9	11	9	4	5	5	3	4
Biegunka, n	3	5	-	-	-	-	-	-
Zawroty głowy, n	9	10	7	9	5	6	-	-
Zaparcia, n	12	19	10	10	14	7	6	4
Wysypka, n	-	1	2	1	-	-	-	-
Ból żołądka, n	7	6	7	4	-	-	-	-
Zgaga, n	5	7	3	3	2	1	-	-

S – grupa pacjentów stosujących doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny; C – grupa pacjentów stosujących jedynie podskórną iniekcję morfiny.

## 12. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI SIARCZANU MORFINY – WYNIKI POZOSTAŁYCH BADAŃ

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 5 badań randomizowanych:
  - Fanelli i wsp. 2014 [21], w którym oceniano siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w dawce 30 mg (produkt leczniczy Oramorph®) z placebo u pacjentów przyjmujących morfinę jednorazowo przed operacją cholecystektomii laparoskopowej;
  - Hanks i wsp. 1981 [24], w którym porównanie przyjmowania doustnego roztworu siarczanu morfiny (20 mg) i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (2 x 10 mg) u pacjentów, którzy przeszli usunięcie zatrzymanych zębów trzonowych dolnych lub oczyszczenie zęba w znieczuleniu ogólnym;
  - Wilder-Smith i wsp. 1994 [25], którego celem było porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa tramadolu i doustnej morfiny u pacjentów hospitalizowanych z powodu silnego bólu nowotworowego;
  - McCormack i wsp. 1993 [26], którego celem było porównanie stosowania regularnie dawkowanej morfiny i morfiny podawanej domięśniowo na żądanie u pacjentów poddawanych całkowitej alloplastyce stawu biodrowego;
  - Simon i wsp. 2016 [27], w którym porównywano fentanyl w tabletkach pod policzkowych z doustną morfiną o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów z epizodyczną dusznością, pojawiającą się podczas choroby nowotworowej;
- 2 badania jednoramienne:
  - Delgove i wsp. 2019 [22], podczas którego oceniano podawanie doustnego roztworu siarczanu morfiny (produkt leczniczy Oramorph®) w dawce 0,4 mg/kg masy ciała leczenia złamań górnej części ramienia u dzieci;
  - Gourlay i wsp. 1995 [23], podczas którego oceniano farmakokinetykę morfiny w stanie stacjonarnym podczas podawania roztworu morfiny, tabletek morfiny o kontrolowanym uwalnianiu lub nowej postaci granulowanej kapsułki o przedłużonym uwalnianiu;
- 1 badanie prospektywne: Welsh i wsp. 1983 [28], w którym oceniano skuteczności tabletek o przedłużonym uwalnianiu z doustnym roztworem siarczanu morfiny w łagodzeniu ciężkiego i nieuleczalnego bólu.

Z uwagi na różnice w:

- metodyce badań;
- długości okresu leczenia i obserwacji;
- definicji ocenianych punktów końcowych i/lub sposobie ich raportowania;
- charakterystykach wyjściowych pacjentów;

przeprowadzenie meta-analizy ww. badań uznano za niewskazane.

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności w bólu nowotworowym. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pomimo, że część opisanych w tym rozdziale badań była randomizowana, to nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy ponieważ: stosowano wnioskowaną interwencję w nieodpowiedni sposób i/lub w nieodpowiedniej populacji pacjentów (tzn. w leczeniu bólu niewynikającego z chorób przewlekłych) i/lub nie oceniano wymaganych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis ww. badań przedstawiono w aneksie w rozdziale 19.5. natomiast podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków zamieszczono poniżej.



**Tabela 67. Charakterystyka pozostałych badań klinicznych wykluczonych z zasadniczej części analizy dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból, ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.**

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
<b>Fanelli i wsp. [21]</b>	Badanie randomizowane, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, prowadzone w grupach równoległych.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci przyjmujący morfinę jednorazowo przed operacją cholecystektomii laparoskopowej, N=41.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w dawce 30 mg, N=20.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Placebo, N=21.</p> <p>Pacjenci otrzymywali nasycającą dawkę 100 mg tramadolu dożylnie na sali pooperacyjnej, jeśli ocena bólu w punktowej skali numerycznej w spoczynku przekraczała 4/10.</p>	Badanie Fanelli i wsp. [21] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji jednorazowo przed operacją, co nie miało związku z przewlekłym stanem bólowym.	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Nie odnotowano znaczących różnic między grupą przyjmującą doustny roztwór siarczanu morfiny a placebo w średnim wyniku bólu w skali NRS w spoczynku w ciągu pierwszych trzech godzin po przebudzeniu (<math>2,71 \pm 1,1</math> w grupie stosującej doustny roztwór morfiny w porównaniu z <math>2,98 \pm 0,97</math> w grupie placebo, <math>p=0,438</math>). Podobny wynik zaobserwowano w średnim wyniku bólu w ciągu ruchu w ciągu pierwszych 3 godzin po przebudzeniu (<math>3,40 \pm 1,25</math> w grupie stosującej doustny roztwór morfiny w porównaniu z <math>3,98 \pm 0,98</math> w grupie placebo, <math>p=0,131</math>). Eksploracyjna analiza w punkcie końcowym dla natężenia bólu podczas ruchu w ciągu pierwszych 3 godzin po przebudzeniu wykazała statystycznie istotną różnicę (<math>p=0,035</math>) na korzyść grupy stosującej doustny roztwór morfiny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pozostałych punktach czasowych.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Dziewięciu pacjentów (52,9%) w grupie stosującej doustny roztwór morfiny i 10 (52,6%) pacjentów w grupie placebo zgłosiło co najmniej jeden epizod wystąpienia pooperacyjnych nudności i/lub wymiotów przez cały okres badania (<math>p=0,985</math>).</p>
<b>Hanks i wsp. [24]</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci, którzy przeszli usunięcie zębów trzonowych lub oczyszczenie zęba w znieczuleniu ogólnym. N=28.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w dawce 20 mg.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym</p>	Badanie Hanks i wsp. [24] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji jednorazowo przed operacją, co nie miało związku z przewlekłym stanem bólowym.	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Wykazano istotną różnicę na korzyść stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu i tabletek o przedłużonym uwalnianiu po 1 godzinie od rozpoczęcia leczenia (<math>p&lt;0,05</math>) ale tylko czterech pacjentów doświadczyło jednoznacznie dobrego uśmierzenia bólu: jeden pacjent z grupy stosującej siarczan morfiny w postaci tabletek i trzech w grupie stosującej doustny roztwór. Ośmiu z 15 pacjentów stosujących siarczan morfiny w tabletkach i sześciu z 13 pacjentów stosujących siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu wymagało ratunkowych leków przeciwbólowych, ponieważ nie doświadczyli żadnej zmiany natężenia bólu w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu siarczanu morfiny.</p>

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		uwalnianiu w dawce 10 mg co 12 godzin.		<p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Oba preparaty były dobrze tolerowane. Najczęściej zgłaszanymi skutkami ubocznymi była senność, przejściowe nudności i zawroty głowy w obu grupach terapeutycznych. U jednego pacjenta, który otrzymał siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nudności były ciężkie, ale ten pacjent miał w wywiadzie nudności i wymioty po jakimkolwiek znieczuleniu ogólnym więc nie wiązano ich z zastosowanym leczeniem siarczanem morfiny.</p>
<b>Wilder-Smith i wsp. 1994 [25]</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie i krzyżowe.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci hospitalizowani z powodu silnego bólu nowotworowego niereagujący na wcześniejsze leczenie przeciwbólowe, N=20.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> morfiną doustną w dawce 16 mg.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> tramadol w dawce 50 mg.</p> <p>Większość pacjentów otrzymywała wcześniej doraźnie niskie dawki opioidów przez ponad 3 tygodnie, a także niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jeśli było to możliwe, wszystkie leki opioidowe odstawiono na 24 godziny przed rozpoczęciem badania, zapewniając jednocześnie działanie przeciwbólowe za pomocą nieopiodów.</p>	Badanie Wilder-Smith i wsp. 1994 [25] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak pewności czy w badaniu stosowano siarczan morfiny.	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Średnie nasilenie bólu w dniach 1. i 2. było istotnie większe w przypadku stosowania tramadolu niż morfiny (<math>p &lt; 0,01</math>). Czwartego dnia średnie nasilenie oceny bólu było podobne dla grupy stosującej tramadol (<math>1,5 \pm 1,3</math>) i morfinę (<math>1,6 \pm 1,2</math>). Dziesięciu z 20 pacjentów odczuwało niższe natężenie bólu po tramadolu. Średnia dobową punktacją bólu w dniu 4. wynosiła <math>&lt; 2</math> u 13 pacjentów w obu grupach. Z kolei średnia ocena kontroli przeciwbólowej w okresie czterech dni przez pielęgniarki wynosiła <math>2,5 \pm 1</math> dla grupy stosującej tramadol i <math>1,9 \pm 0,8</math> dla morfiny w skali od 1 do 4 punktów (<math>p = 0,03</math>). Kontrola bólu została oceniona przez pielęgniarkę jako doskonała u trzech pacjentów otrzymujących tramadol i u siedmiu otrzymujących morfinę. Czterech pacjentów uznano za mających niewystarczającą redukcję natężenia bólu po zastosowaniu tramadolu a jednego po zastosowaniu morfiny.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Działania niepożądane wystąpiły 26 razy podczas podawania tramadolu i 17 razy podczas podawania morfiny, ale żadne nie było poważne. Średnia liczba działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów w 4. dniu w każdej grupie terapeutycznej wynosiła <math>1,2 \pm 1,0</math> w przypadku tramadolu i <math>1,9 \pm 0,9</math> w przypadku leczenia morfiną (<math>p &lt; 0,05</math>). U 14 pacjentów działania niepożądane nasiliły się po zastosowaniu morfiny, u 3 pacjentów wystąpiło więcej działań niepożądanych po tramadolu. Zgodnie z oceną pielęgniarek, tolerancja leczenia była doskonała u jedenastu pacjentów otrzymujących tramadol i u pięciu pacjentów otrzymujących morfinę. Tolerancja nie została uznana za niewystarczającą u żadnego pacjenta leczonego tramadolem i u dwóch pacjentów leczonych morfiną.</p>

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
<b>McCormack i wsp. 1993 [26]</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci poddawani całkowitej alloplastyce stawu biodrowego, N=47.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> morfinę w postaci doustnego roztworu w dawce 20 mg + lek przeciwbólowy na żądanie składający się zarówno z 10 mg morfiny doustnej, jak i placebo podawanego domięśniowo.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> regularnie dawkowane doustne placebo (co cztery godziny) z przebijającym lekiem przeciwbólowym, składającym się z doustnego placebo i 5-10 mg morfiny domięśniowo.</p> <p>Po każdej prośbie o lek przeciwbólowy, następną regularną dawkę roztworu doustnego zwiększono o 5 mg (lub równoważną objętość placebo) do maksymalnie 40 mg co 4 godziny.</p>	Badanie McCormack i wsp. 1993 [26] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak pewności czy w badaniu stosowano siarczan morfiny.	<p><u>Skuteczność kliniczna</u> Średnia ocena natężenia bólu wynosiła odpowiednio 6,2 i 4,6 dla grupy otrzymującej morfinę o standardowym dawkowaniu i morfinę podawaną domięśniowo na żądanie. Średnie oceny bólu w grupie wskazują na ciągłe zmniejszanie się poziomu bólu w okresie trzech dni w każdej grupie, jednak średnie oceny bólu w grupie stosującej morfinę na żądanie były konsekwentnie niższe niż w grupie stosującej morfinę w standardowym schemacie dawkowania (<math>p &lt; 0,05</math>). Średnia liczba prób o podanie leku na ból przebijający w całym okresie badania wynosiła 0,9 (zakres: 0-3) i 2,3 (zakres: 0-10) w grupie regularnie dawkowanej morfiny i morfiny domięśniowej na żądanie. Ponadto 12/23 pacjentów nie prosiło o dodatkową morfinę w grupie morfiny o standardowym dawkowaniu, podczas gdy 6/24 pacjentów w grupie morfiny domięśniowej na żądanie nie prosiło o dodatkowe leczenie (<math>p &lt; 0,02</math>).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie było różnicy w częstości występowania działań niepożądanych między grupami.</p>
<b>Simon i wsp. 2016 [27]</b>	Badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, krzyżowe, kontrolowane, fazy III.	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci z epizodyczną dusznością, pojawiającą się podczas choroby nowotworowej, N=10.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> tabletki podpoliczkowa fentanylu.</p>	Badanie McCormack i wsp. 1993 [26] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak informacji o dawkowaniu oraz brak pewności, czy stosowano siarczan morfiny. Ponadto, w badaniu oceniano złagodzenie epizodycznej duszności, co nie stanowi wskazania analizowanej interwencji.	<p><u>Skuteczność kliniczna</u> Średni czas do wystąpienia znaczącego złagodzenia duszności wynosił <math>12,7 \pm 10,0</math> dla grupy stosującej fentanylny i <math>23,6 \pm 15,1</math> minuty dla grupy stosującej morfinę, ze średnią różnicą -10,9 minuty (95% CI: -24,5; 2,7; <math>p = 0,094</math>) na korzyść grupy stosującej fentanylny. Miary skuteczności w większości wykazały korzyść dla grupy stosującej fentanylny, w szczególności dla wyniku intensywności bólu, sumy różnic w intensywności bólu oraz malejącej krzywej nasilenia duszności w ciągu 10 minut, co opisuje szybsze ustąpienie duszności w ciągu pierwszych 10–20 minut.</p>

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		<u>Grupa badana II:</u> doustny roztwór morfiny w stężeniu 2%.		<u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie odnotowano różnicy w stanie czujności i częstości oddechów pomiędzy pacjentami stosującymi fentanyl lub doustny roztwór morfiny. Nie obserwowano depresji oddechowej. Wszystkie pięć zdarzeń niepożądanych (trzech pacjentów: śpiączka, zatorowość płucna, zgony) oceniono jako powiązane z postępem choroby ale żadne z badanym lekiem.
<b>Delgove i wsp. 2019 [22]</b>	Badanie jednoramienne.	<u>Populacja pacjentów:</u> dzieci ze złamaniami ramienia kwalifikującymi się do zamkniętego nastawienia, N=118.  <u>Grupa badana:</u> Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w dawce 0,4 mg/kg masy ciała.	Badanie Delgove i wsp. 2019 [22] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie interwencji wnioskowanej jednorazowo w przypadku pacjentów ze złamaniami ramienia podatnymi na zamknięte nastawienie na ostrym dyżurze. Nie jest to ból związany ze schorzeniem przewlekłym.	<u>Skuteczność kliniczna</u> Maksymalny ból był odczuwany podczas nastawiania ze średnią oceną w skali FLACC równą $4,2 \pm 2,9$ (zakres: 0–10), ale gdy tylko ramię zostało unieruchomione, dzieci nie odczuwały już bólu. Zamkniętą repozycję uznano za zadowalającą w 115 przypadkach (97,6%), jedynie trzech pacjentów zostało nastawionych w znieczuleniu ogólnym. Średnie oceny satysfakcji wyniosły $8,1 \pm 2,3$ dla dzieci w wieku >6 lat (zakres: 7–10) oraz $8,4 \pm 1,9$ (zakres: 7–10) dla rodziców. Spośród 33% dzieci, które spontanicznie opowiadały o swoim doświadczeniu na ostrym dyżurze, 81% pozytywnie opowiedziało to doświadczenie. Zespół pielęgniarski również ocenił to doświadczenie pozytywnie ( $9,5 \pm 0,9$ ).
<b>Gourlay i wsp. 1995 [23]</b>	Badanie jednoramienne.	<u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci z patologicznymi lub radiologicznymi objawami raka, bez zaburzeń żołądkowo-jelitowych, N=26.  <u>Grupa badana:</u> siarczan morfiny w postaci roztworu morfiny lub tabletki siarczanu morfiny o kontrolowanym uwalnianiu lub nowa postać granulowanej kapsułki o przedłużonym uwalnianiu.	Badanie Gourlay i wsp. 1995 [23] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak wyników punktów końcowych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem.	<u>Skuteczność kliniczna</u> Wartość Cmax związana z pierwszą podaną dawką o godzinie 10:00 była większa niż dla dawki drugiej podanej o godzinie 14:00, ale mniejsza niż dla dawki trzeciej podanej o godzinie 18:00. Natomiast wartości Cmin po 0, 4, 8 i 12 godzinach były bardzo podobne. Test Friedmana wskazał na bardzo istotną różnicę w wartościach Cmax ( $p=0,0003$ ), przy czym wartości dla wszystkich trzech dawek różnią się istotnie od siebie (pomiędzy dawką o godzinie 10:00 i 14:00 $p=0,032$ ; pomiędzy dawką o godzinie 14:00 i 18:00 $p=0,0001$ a pomiędzy dawką o godzinie 10:00 i 18:00 $p=0,015$ ). Wartości AUC były istotnie różne ( $p=0,006$ ). Nie odnotowano znaczącej różnicy między wartościami Cmin ( $p=0,92$ ) i Tmax ( $p=0,35$ ) dla wszystkich trzech dawek podawanych w siódmym dniu.
<b>Welsh i wsp. 1983 [28]</b>	Badanie prospektywne, podwójnie zaślepienie, krzyżowe.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci cierpiący na ciężki i nieuleczalny ból, N=15.  <u>Grupa badana:</u>	Badanie Welsh i wsp. 1983 [28] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak informacji na temat stężenia wyjściowego i dawkowania siarczanu morfiny.	<u>Skuteczność kliniczna</u> Nie odnotowano różnicy w kontroli bólu w dzień i w nocy pomiędzy tabletkami o przedłużonym uwalnianiu i doustnym roztworem morfiny w równoważnych dawkach. Nie było znaczącej różnicy w przespanych godzinach podczas przyjmowania roztworu lub tabletek.

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		<p>Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu oraz placebo przypominające tabletkę o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Siarczan morfiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 mg i placebo, przypominające doustny roztwór.</p> <p>Po 7 dniach leczenia podano leczenie alternatywne. Pacjenci mogli otrzymać dodatkowe środki przeciwbólowe, jeśli wystąpił ból przebijający.</p>	<p>Ponadto, referencja jest w formie abstraktu, stąd dane na temat metod przeprowadzenia samego badania oraz przedstawione wyniki są fragmentaryczne.</p>	<p><u>Profil bezpieczeństwa</u> Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane i ich nasilenie w obu grupach terapeutycznych były podobne (<math>p &gt; 0,05</math>). Działania niepożądane w postaci senności, zaparc, nudności, zawroty głowy i wymiotów były zgodne z oczekiwaniami.</p>

NRS - punktowa skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); Cmax - maksymalne stężenie w osoczu (ang. *Maximal Plasma Concentration*); Cmin – minimalne stężenie w osoczu (ang. *Minimal Plasma Concentration*); AUC - pole pod krzywą (ang. *Area under the curve*); Tmax - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. *Time to Maximum Plasma Concentration*).

Podsumowując, w badaniu Fanelli i wsp. 2014 [21] wykazano, że przedoperacyjne doustne podanie siarczanu morfiny w dawce 30 mg nie poprawiło oceny bólu spoczynkowego w ciągu pierwszych 3 godzin po zakończeniu operacji u pacjentów poddawanych cholecystektomii laparoskopowej, ale średni wynik natężenia bólu podczas ruchu był niższy u pacjentów otrzymujących morfinę niż placebo.

Delgove i wsp. 2019 [22] stwierdzili, że doustne podawanie siarczanu morfiny redukuje natężenie bólu u pacjentów ze złamaniami, kwalifikującymi się do zamkniętego nastawiania. Satysfakcja z przeprowadzonej operacji, podczas której stosowano morfinę w celu uśmierzania bólu była wysoka wśród dzieci, ich rodziców oraz personelu pielęgniarskiego. Kontrola natężenia bólu w badaniu Wilder-Smith i wsp. 1994 [25] była podobna dla tramadolu i roztworu morfiny po 3. dniach leczenia, jednak stosowanie tramadolu było związane z mniejszą toksycznością niż morfiny. Regularnie podawana morfina w postaci doustnej była bardziej skuteczna niż morfina podawana domięśniowo na żądanie pacjenta, w leczeniu bólu pooperacyjnego w badaniu McCormack i wsp. 1993 [26] oraz zapewniała szybką ulgę w nasileniu duszności i bólu, ale nie tak szybko jak fentanyl w badaniu Simon i wsp. 2016 [27].

W badaniu klinicznym dotyczącym oceny profilu farmakokinetycznego Gourlay i wsp. 1995 [23], wykazano brak istotnych zmian w odniesieniu do okresu półtrwania morfiny w postaci doustnego roztworu podczas przerw pomiędzy kolejnymi dawkami aktywnej substancji czynnej, co przekłada się na stabilną szybkość wchłaniania morfiny z przyjmowanego roztworu. W badaniu, które porównywało doustny roztwór siarczanu morfiny i tabletki o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów, którzy przeszli usunięcie zatrzymanych zębów trzonowych dolnych lub oczyszczenie zęba w znieczuleniu ogólnym wykazano, że 8/15 pacjentów stosujących tabletki i 6/13 pacjentów stosujących roztwór wymagało podania ratunkowych leków przeciwbólowych, ponieważ nie doświadczyli żadnej zmiany natężenia bólu w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu morfiny. Wyniki te potwierdza badanie Welsh i wsp. 1983 [28], które wskazuje na podobne właściwości przeciwbólowe równoważnych dawek doustnego roztworu siarczanu morfiny z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Badania uwzględnione w niniejszym rozdziale wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa siarczanu morfiny.

### **13. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU**

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania siarczanu morfiny, analizę profilu bezpieczeństwa poszerzono o dane dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych niezależnie od formy podawania leku i przedstawiono wyniki zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA);
- Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*;
- *Health Canada*.

Charakterystyka ww. opracowań oraz wyniki i wnioski zostały szczegółowo opisane w rozdz. 20.7. w Aneksie.

#### **13.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI DOUSTNEGO ROZTWORU**

Publikacje uwzględnione w niniejszym rozdziale wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa siarczanu morfiny. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi podczas stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu lub tabletek były: zaparcia, nudności, senność, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, uspokojenie polekowe, wymioty i pocenie się [29]. Do poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem siarczanu morfiny należała depresja oddechowa, bezdech i w mniejszym stopniu depresja krążenia, zatrzymanie oddechu, wstrząs i zatrzymanie akcji serca [31]-[33].

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) wydanej przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz w ulotkach informacyjnych odnalezionych na stronie amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) przedstawiono ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności podczas stosowania siarczanu morfiny w postaci kropli doustnych i tabletek u poszczególnych grup pacjentów. Na wystąpienie zdarzeń/działania niepożądanych narażeni są pacjenci z obturacyjnymi zaburzeniami oddechowymi, zmniejszoną rezerwą oddechową, sercem płucnym, z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, z hipotensją w warunkach hipowolemii, z zaburzeniami świadomości, uzależnieni od

przyjmowania opioidów lub alkoholu, z przewlekłymi schorzeniami nerek i wątroby, zapaleniem trzustki, obrzękiem śluzowatym, niewydolnością kory nadnerczy, niedoczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym, przerostem prostaty z zaleganiem moczu, z zapalnymi lub obturacyjnymi chorobami jelit, z zaburzeniami dróg żółciowych. Szczególną uwagę należy zachować również przy podawaniu siarczanu morfiny u pacjentów w podeszłym wieku, ciągu pierwszych 24 godzin po operacji, z padaczką lub skłonnością do napadów oraz u pacjentów, mających trudności z utrzymaniem homeostazy [29]. Co istotne, Agencja Żywności i Leków wskazała, że należy zachować ostrożność podczas przepisywania, wydawania i podawania siarczanu morfiny, aby uniknąć błędów w dawkowaniu spowodowanych trudnościami z rozróżnieniem różnych stężeń i jednostek [31]-[33].

W ChPL Oramorph® zwrócono uwagę na możliwość uzależnienia się od opioidowych leków przeciwbólowych oraz wystąpienia zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). W przypadku stosowania siarczanu morfiny i innych leków opioidowych w okresie od jednego do dwóch tygodni w dawkach terapeutycznych, pacjent jest narażony na ryzyko uzależnienia, które wzrasta wraz z długością okresu stosowania leków oraz przyjmowaniem wyższych dawek. Z kolei przerwanie leczenia po wielokrotnym podaniu opioidów lub antagonistów opioidowych może prowadzić do sytuacji odstawienia (zespół odstawienny lub abstynencyjny). Nagłe przerwanie długotrwałego leczenia może doprowadzić do wystąpienia w ciągu kilku godzin objawów odstawiennych, do których zalicza się ból ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunkę, kolkę brzuszną, nudności czy objawy grypopodobne [29].

Informacje zawarte w Charakterysty Produkту Leczniczego Oramorph® wydanego przez EMA oraz w ulotkach informacyjnych odnalezionych na stronie FDA świadczą o możliwych interakcjach pomiędzy przyjmowanym siarczanem morfiny a lekami uspokajającymi, znieczulającymi, nasennymi, wyciszającymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami powodującymi zwióczenie mięśni, mieszaniną agonistów i antagonistów opioidowych leków przeciwbólowych (pentazocyna, nalbufina, butorfanol), cymetydyną i inhibitorami monoaminooksydazy lub fenotiazynami, co może nasilać działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy, zwaną zespołem serotoninowym [29], [31]-[33].

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 17 stycznia 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 246 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania morfiny, w tym 39 raportów dotyczących ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych. Spośród nich najczęściej raportowano zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zaburzenia układu pokarmowego, skóry i tkanki podskórnej oraz układu nerwowego. Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) do stycznia 2023 roku zgłoszono 151 957 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych obserwowanych w czasie stosowania siarczanu morfiny, dotyczących głównie zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, zaburzeń



Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - oddechowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.

---



psychiatrycznych, urazów i zatruc, zaburzeń ze strony układu pokarmowego, układu nerwowego oraz skóry i tkanki podskórnej [35].

## **14. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE**

### **14.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Wiffen i wsp. 2016 [37] i Wiffen i wsp. 2014 [38].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 20.11, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 20.6.

### **14.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach, które dotyczyły stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu u pacjentów cierpiących na silny ból.

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych bez meta-analizy wykazują, że morfina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i morfina o natychmiastowym uwalnianiu w postaci roztworu są równoważne w łagodzeniu bólu [37]. Kilka zdarzeń niepożądanych było często raportowanych w przypadku opioidów stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego, a częstość ich występowania wynosiła 25% w przypadku zaparc, 23% w przypadku senności, 21% w przypadku nudności, 17% w przypadku suchości jamy ustnej, a 13% na wymioty, anoreksję i zawroty głowy. Osłabienie, biegunka, bezsenność, zmiany nastroju, omamy i odwodnienie występowały z częstością 5% i mniejszą [38].

W przeglądzie Wiffen i wsp. 2016 [36] oceniano skuteczność a także częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych podczas stosowania morfiny w postaci doustnego roztworu w łagodzeniu bólu nowotworowego. Uwzględniono pacjentów dorosłych i dzieci, cierpiących na ból nowotworowy, który wymaga leczenia opioidami. Przegląd obejmuje łącznie 62 badania, w których wzięło udział 4 241 pacjentów, z czego część porównywała morfinę w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu (SR) z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (IR) w postaci tabletek lub doustnego roztworu. Zakres dziennych dawek morfiny w badaniach wynosił od 15 mg do 2000 mg. Kluczową oceną podczas tego przeglądu było ustalenie skuteczności produktów morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu, które obecnie są podstawą łagodzenia bólu w leczeniu raka. Ocena obejmowała 15 badań, w których łącznie analizowano 500 pacjentów. Żadna z prób nie była duża, a mediana liczby uwzględnionych chorych

wynosiła 27 pacjentów (zakres od 16 do 73). Wyniki tych prób pokazują, że morfina w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu i morfina o natychmiastowym uwalnianiu w postaci doustnego roztworu są równoważne w łagodzeniu bólu. W przypadku siarczanu morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu z morfiną podawaną dożylnie analiza wykazała, że więcej pacjentów osiągnęło zadowalające złagodzenie bólu po czterech godzinach farmakoterapii w grupie, która otrzymała dożylnie podanie morfiny, ale liczby pacjentów ze złagodzonego bólem były podobne po 24. godzinach leczenia. W dwóch badaniach przeprowadzonych w układzie krzyżowym, uwzględnionych w przeglądzie, oceniano efekty podania morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w różnych porach dnia/nocy, przykładowo: pojedyncza dawka wieczorna, następnie cztery godziny później podano drugą dawkę w porównaniu z: podwójną dawką wieczorną, po której (cztery godziny później) podano placebo. Wyniki tych badań wykazały, że oba schematy leczenia wykazywały porównywalny i równoważny kliniczny efekt.

Opracowanie Wiffen i wsp. 2014 [38] miało na celu określenie wpływu leczenia opioidami na świadomość, apetyt i pragnienie pacjentów w randomizowanych badaniach dotyczących stosowania morfiny, fentanylu, oksykodonu lub kodeiny w leczeniu bólu nowotworowego. Do przeglądu włączono 77 badań z 5 619 randomizowanymi pacjentami. W przypadku leczenia za pomocą morfiny jedno badanie wykazało otępienie u 9/98 uczestników, bez zdefiniowania, co rozumie się przez otępienie ani jaka może być przyczyna. Najbardziej odpowiednią miarą świadomości była prawdopodobnie senność, do której włączono kilka definicji, w tym senność, bezsenność i otępienie, co zgłosiło 517/2258 uczestników (23%). Miarą apetytu pacjentów był prawdopodobnie jadłowstręt, który zgłosiło 87/898 pacjentów (13%) a miarą pragnienia - suchość w jamie ustnej, która wystąpiła u 162/942 uczestników (17%). Raportowano w sumie ponad 2 000 zgłoszeń dotyczących nudności, wymiotów, zaparc i senności, a ponad 1 000 zawrotów głowy. Inne zdarzenia niepożądane zgłaszano rzadziej i obejmowały one zdarzenia niepożądane o niskiej częstości występowania. Nie zidentyfikowano żadnych bezpośrednich dowodów wskazujących na wpływ opioidów stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego na świadomość, apetyt lub pragnienie pacjentów. Jednakże senność, suchość w ustach i jadłowstręt były częstymi zdarzeniami niepożądanymi u osób z bólem nowotworowym leczonych morfiną, fentanyl, oksykodonom lub kodeiną.

## 15. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Oramorph® (zawierającego siarczan morfiny w wyjściowym stężeniu 20 mg/ml, w krople doustne, roztwór), w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kausalgii. Zgodnie z warunkami rejestracji ten produkt leczniczy może być stosowany w terapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia zgłaszających silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.

Ból jest jednym z najczęściej pojawiających się dolegliwości związanych z nowotworem. Szacuje się, że występuje u 55% pacjentów z chorobą nowotworową leczonych przyczynowo i u 66% pacjentów cierpiących na zaawansowaną, przerzutową lub śmiertelną chorobę nowotworową [66]. W większości przypadków występuje od jednego do kilku bólów o złożonej etiologii i patogenezie o natężeniu umiarkowanym do bardzo silnego (odpowiednio 40-50% i 25-30%), związane z nagłymi zaostrzeniami choroby pomimo stosowania prawidłowego leczenia (tzw. ból przebijający). Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) opublikowała zaktualizowane szacunki dotyczące globalnego obciążenia rakiem, które wskazują, że w 2020 r. liczba zachorowań na raka wzrosła do 19,3 miliona przypadków, a jednocześnie doprowadził do 10 milionów zgonów na całym świecie [62], [63].

Choroba, a w szczególności nowotworowa, manifestuje się zarówno objawami fizycznymi i psychicznymi, a także zaburza funkcjonowanie w sferze społecznej, rodzinnej, duchowej czy seksualnej. Intensywny ból, niezależnie od tego, czy jest spowodowany chorobą nowotworową, czy nie, wiąże się z wyraźnym pogorszeniem jakości życia i postępem w kierunku kalectwa. **Ze względu na częstotliwość występowania, istotnie negatywny wpływ na społeczeństwo, został uznany za priorytet zdrowia publicznego i jest częścią krajowego planu kontroli bólu. W związku z tym, wysoce niezaspokojoną potrzebą tej grupy chorych jest wdrażanie skutecznych terapii, o dobrym profilu bezpieczeństwa, nie wpływających na obniżenie jakości życia przez dodatkowe, uciążliwe działania niepożądane.**

Obiektywna ocena nasilenia dolegliwości bólowych jest bardzo ważna dla odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Często dokładnie przeprowadzony wywiad odnośnie lokalizacji bólu, jego źródła, charakteru, czasu trwania i natężenia oraz przeprowadzone badanie przedmiotowe pozwalają na ustalenie rodzaju bólu, którego doświadcza chory. Możliwości uśmierzenia silnego bólu, bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu lub bólu nowotworowego obejmują systemowe leczenie przeciwbólowe, spośród których zaleca się nieopioidowe leki przeciwbólowe,

opiodowe leki przeciwbólowe i leki adjuwantowe oraz niefarmakologiczne metody terapeutyczne, takie jak radioterapia a w niektórych przypadkach operacja.

Zdecydowana większość wytycznych praktyki klinicznej opiera się na zaleceniach promowanych przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organisation*), związanymi z zasadami działania trzystopniowej drabiny analgetycznej. Te zasady mówią o konieczności regularnego podawania silniejszych leków przeciwbólowych, kiedy słabsze przestają być skuteczne oraz pozwalają na kojarzenie różnych analgetyków [66]. Co więcej, **w populacji dzieci, młodzieży, pacjentów dorosłych i osób w podeszłym wieku zaleca się podawanie leków najmniej inwazyjną doustną drogą w celu zmniejszenia dyskomfortu pacjenta, stosowanie najniższej skutecznej i bezpiecznej dawki oraz zastosowanie metody miareczkowania, aby umożliwić jak najszybsze osiągnięcie najniższej dawki opioиду odpowiedniej do kontroli bólu.**

Wytyczne *European Association for Palliative Care* (EAPC) oraz *European Society for Medical Oncology* (ESMO) **jednogłośnie uznają morfinę za lek referencyjny pierwszego wyboru wskazanym we wszystkich bólach intensywnych lub bólach opornych na leki przeciwbólowe niższego poziomu, zwłaszcza ból spowodowany chorobą nowotworową.** Natomiast wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zalecają, że pacjenci, którzy nie przyjmowali wcześniej opiodów, powinni być leczeni miareczkowaniem dawki morfiny, polegającym na stopniowym zwiększaniu dawek do uzyskania zadowalającego efektu analgetycznego i akceptowalnych przez pacjenta działań niepożądanych tak szybko, jak to możliwe. Ważne jest, aby regularnie i we właściwym czasie przyjmować leki przeciwbólowe, zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. Czasami pacjenci opóźniają przyjmowanie leków przeciwbólowych, dopóki ból nie wpłynie na ich normalne codzienne czynności, jednak może to prowadzić do niespójnego poziomu łagodzenia bólu.

Od 2006 roku morfina jest włączona przez WHO na listę podstawowych leków i została udostępniona na całym świecie jako lek na ból nowotworowy [66]. Morfina występuje w postaci doustnej o natychmiastowym, niezmodyfikowanym uwalnianiu i zmodyfikowanym, kontrolowanym, przedłużonym uwalnianiu bądź może być podawana drogą parenteralną (podskórną, dożylną, rzadziej dokanałową), a niekiedy nawet miejscowo (w leczeniu bólu wywołanego bolesnymi owrzodzeniami skóry lub zapaleniem śluzówek wywołanych chemioterapią lub radioterapią). Równoważna dawka leku stosowana drogą doustną jest ok. 3-krotnie wyższa od dawki podawanej drogą podskórną lub dożylną.

Nadrzędną zasadą dostosowywania dawki morfiny u pacjentów z bólem przewlekłym jest miareczkowanie dawki leku względem pozytywnych (znieczulenie) i negatywnych (utrzymujący się ból lub działania niepożądane) skutków. Jednak czas potrzebny na dostosowanie dawki do efektu jest często długi (od dni do tygodni), a pacjenci ze słabą odpowiedzią na leczenie mogą odczuwać zarówno niemożliwe do opanowania działania niepożądane, jak i brak uśmierzania bólu w okresie miareczkowania

[13]. Dlatego w idealnej sytuacji klinicznej zaleca się miareczkowanie dawki morfiny najczęściej przy użyciu podawanych drogą doustną preparatów o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny (zwłaszcza w bólach „niestabilnych” ze względu na możliwość szybszej oceny efektów i doboru odpowiedniej dawki leku) a następnie przejście na leczenie podtrzymujące, za pomocą preparatów o kontrolowanym, przedłużonym, zmodyfikowanym uwalnianiu, zawsze z zapewnieniem możliwości przyjmowania dawek „ratunkowych” w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (najczęściej równej ok. 10-20% dawki dobowej morfiny). U chorych z bólem o bardzo silnym natężeniu optymalnym sposobem postępowania jest miareczkowanie dawki morfiny podawanej drogą parenteralną, podskórną lub dożylną [70], [71]. Po podaniu doustnym około 40-50% podanej dawki dociera do ośrodkowego układu nerwowego, w ciągu 30 minut w przypadku morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i w ciągu 90 minut w przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu.

Wniosek o refundację produktu leczniczego Oramorph® (20 mg/ml, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór) został złożony w związku z pilną potrzebą zapewnienia dostępności refundowanej morfiny w postaci doustnej o niezmodyfikowanym (natychmiastowym) uwalnianiu. Ponadto w Polsce nie jest refundowany żaden preparat morfiny w **postaci doustnego roztworu** a jedyną refundowaną morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu jest produkt leczniczy Sevredol®, którego obecność w tym momencie na rynku farmaceutycznym jest ograniczona więc w praktyce, pacjenci mają utrudnioną możliwość stosowania doustnej farmakoterapii za pomocą morfiny. W związku z tym, produkt leczniczy Oramorph® w postaci kropli doustnych po uzyskaniu refundacji mógłby zastępować przede wszystkim jedyny refundowany produkt leczniczy w postaci tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu (Sevredol®) [73], który będzie stanowił podstawowy komparator dla wnioskowanej interwencji. Jest to zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, z uwagi na to, że produkt leczniczy Sevredol® występuje w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu, co oznacza, że jest stosowany w tych samych wskazaniach klinicznych co siarczan morfiny w postaci doustnych kropli (produkt leczniczy Oramorph®).

Ze względu na refundację produktu leczniczego Sevredol® we wskazaniu do leczenia bólów nowotworowych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej oraz wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I i typu II, co jest zgodne z zakresem wskazań interwencji wnioskowanej, produkt leczniczy Sevredol® jest zarejestrowany do stosowania w węższej grupie wiekowej niż produkt leczniczy Oramorph® (tabletki, 20 mg), czyli w populacji pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci od 6. roku życia (produkt Sevredol® w postaci tabletek o mocy 10 i 20 mg jest zarejestrowany do stosowania od 3 roku życia, ale refundacją objęte są tylko tabletki 20 mg; biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie u dzieci od 3-6 roku życia [tj. pół tabletki 10 mg], dla tej grupy wiekowej przeznaczone są nierefundowane tabletki o mocy 10 mg). To oznacza, że populacja objęta leczeniem za pomocą komparatora nie pokrywa się w całości z populacją wnioskowaną. W związku z tym jako dodatkowy komparator dla interwencji wnioskowanej wybrano siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć (produkt leczniczy Morphini Sulfas WZF®) w celu objęcia porównaniem efektywności klinicznej dla szerszej populacji (w praktyce

produkt Morphini Sulfas WZF® będzie stanowił komparator dla Oramorph® jedynie w subpopulacji pacjentów do 6 roku życia). Odrzucono wszystkie preparaty doustne o zmodyfikowanym, przedłużonym i kontrolowanym uwalnianiu, które zaleca są w innym momencie terapii tj. do leczenia podtrzymującego, dopiero po określeniu dziennej dobowej dawki siarczanu morfiny podczas fazy miareczkowania dawki jednym z preparatów o natychmiastowym uwalnianiu.

Podawanie siarczanu morfiny w postaci tabletek (Sevredol®) wymaga kontrolowania prawidłowego funkcjonowania i sprawności jamy ustnej i gardła. Tabletki są trudne do połknięcia dla pacjentów z zapaleniem błony śluzowej, dzieci poniżej 6. roku życia i osób starszych z dużym ryzykiem zadławienia. Z kolei otwieranie płynnej kapsułki z nieuwagą może zaburzyć ilość faktycznie podanej dawki. Postacie te nie pozwalają również na podawanie małych ilości morfiny, co stanowi problem, gdy pożądane jest dokładne dostosowanie dawek. Niewątpliwie zaletą stosowania produktu leczniczego Oramorph® jest możliwość podania kropli doustnych we wszystkich sytuacjach klinicznych, obejmujących nagłe wypadki, pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, pacjentów u których występuje problem z połykaniem, sonda lub poddanych żywieniu dojelitowemu przez przezskórną endoskopową gastrostomię, pacjentów z lękiem przed iniekcją czy z jakościowym zaburzeniem świadomości, co może wiązać się z ryzykiem nieprawidłowego przyjmowania stałych, doustnych postaci leku przez osoby starsze i osłabione. Ponadto, płynna postać morfiny umożliwia podawanie małych dawek w sposób dokładny i powtarzalny a ponadto jest szybciej wchłaniana z przewodu pokarmowego niż tabletki powlekane i osiąga stężenie maksymalne w czasie 1 godziny od podania więc zapewnia szybszy efekt przeciwbólowy. Stała biodostępność substancji aktywnej z przewodu pokarmowego wynosząca 25% oraz brak wpływu schorzeń przewodu pokarmowego na wchłanianie leku wpływa na stabilność dawkowania w przypadku podawania produktu leczniczego Oramorph® w postaci kropli doustnych. Dodatkowo, biorąc pod uwagę metabolizm leków, cząsteczki stałe opuszczają żołądek wolniej niż preparaty płynne, a żołądek zwykle zatrzymuje cząstki większe niż 1 mm. Co istotne, roztwór może przemieścić się z żołądka do dalszych odcinków przewodu pokarmowego pomimo zmniejszenia aktywności motorycznej żołądka, co może pozwolić na stosowanie płynnych preparatów przeciwbólowych w niektórych sytuacjach klinicznych [26].

Doniesienia literaturowe wskazują, że okres półtrwania morfiny po podaniu doustnym wynosi od 2 do 3,5 godziny, a stosowanie doustnej postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu wymaga dawkowania co około 4 godziny, aby zachować poziom terapeutyczny i podtrzymać efekty działania przeciwbólowego [74], [75].

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Oramorph®, zawierającego siarczan morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, w postaci doustnego roztworu, został oceniony w kilku badaniach randomizowanych i nierandomizowanych włączonych do zasadniczej części analizy. Podczas przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranymi dla niej komparatorami (siarczanem morfiny w postaci tabletek

o natychmiastowym uwalnianiu – komparatorem podstawowym oraz siarczanem morfiny w postaci roztworu do iniekcji – komparatorem dodatkowym). W związku z tym do analizy włączano wszystkie badania kliniczne uwzględniające zastosowanie wnioskowanej interwencji, niezależnie od farmakoterapii ocenianej w grupie kontrolnej. Większość zidentyfikowanych badań z grupą kontrolną (randomizowanych lub nierandomizowanych) dotyczyła zatem porównania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu z tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie klinicznej.

Badania różniły się znacznie pod względem długości okresu leczenia i obserwacji oraz dawkowania, co wynika z zapisu w Charakterystykach Produktu Leczniczego Oramorph® (dla siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu) oraz MS Continus® (dla siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu), który mówi o możliwości dostosowywania dawki indywidualnie do potrzeb pacjenta, w zależności od natężenia bólu, wieku i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe [29], [68]. Dodatkowo w ocenianych badaniach, wyjściowe stężenie roztworu siarczanu morfiny było inne niż stężenie 20 mg/ml interwencji wnioskowanej. Znane są różne stężenia doustnego roztworu siarczanu morfiny: 10 mg/5 ml, 30 mg/5 ml, 100 mg/5 ml, 20 mg/ml i różne postaci farmaceutyczne (pojemnik jednodawkowy, pojemnik z kroplomierzem i fiolka) ale nie odnaleziono żadnych danych literaturowych, które mówiłyby o różnicy w skuteczności działania różnych stężeń wyjściowych (przy zastosowanej jednakowej dawce leku) czy postaci farmaceutycznych doustnego roztworu siarczanu morfiny i w związku z tym, zdecydowano się włączyć badania, w których nie podano informacji o wyjściowym stężeniu substancji aktywnej lub stężenie było mniejsze. W większości zidentyfikowanych badań przedstawiono bardzo ograniczone dane, bez graficznego czy tabelarycznego przedstawienia wyników a często nawet bez wartości liczbowych, co prawdopodobnie związane jest z odległą datą publikacji i innymi standardami raportowania wyników. Ponadto, w analizowanych badaniach podawano informację o pacjentach przyjmujących doustny roztwór siarczanu morfiny, ale nie określono, że to były krople, opisywano porównanie siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z roztworem morfiny, bez określenia, że był to siarczan czy też stosowano produkt leczniczy Roxanol® ale nie stanowiło to podstaw do wykluczenia.

Pierwsze z włączonych badań, badanie Thirlwell i wsp. 1989 [5] porównywało stężenie morfiny w osoczu i skuteczność przeciwbólową doustnego roztworu morfiny i tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów cierpiących na silny ból związany z chorobą nowotworową, wymagających doustnej terapii opioidami. Wyniki wskazują, że wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania na ogół doświadczali bardzo dobrej kontroli bólu podczas obu faz badania i nie odnotowali widocznych różnic w nasileniu bólu w aktualnej skali natężenia bólu (PPI) pomiędzy roztworem a tabletką o przedłużonym uwalnianiu. W kilku innych kontrolowanych porównaniach klinicznych wykazano, że podawana co 12 godzin morfina w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu kontroluje ból nowotworowy równie skutecznie, jak podawany co 4 godziny roztwór morfiny. Użycie dodatkowej dawki morfiny w celu złagodzenia bólu



przebijającego było minimalne i nie różniło się między grupami terapeutycznymi a oba leki były bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów. Profil stężenia substancji aktywnej w osoczu w funkcji czasu pokazuje, że przedłużone uwalnianie morfiny z tabletek zmniejsza szybkość wchłaniania morfiny. W rezultacie dawki morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawane co 12 godzin, które są trzykrotnie większe od dawek przyjmowanego doustnego roztworu morfiny, dają w przybliżeniu równoważne maksymalne i minimalne stężenie morfiny w osoczu i podobną amplitudę fluktuacji. Ponieważ doświadczenie kliniczne wykazało, że roztwór morfiny najczęściej ma optymalną skuteczność, gdy jest podawany co 4 godziny, wyniki farmakokinetyczne w badaniu Thirlwell i wsp. 1989 [5] wskazują, że 12-godzinny schemat podawania morfiny w tabletkach powinien wykazywać podobne działanie u większości pacjentów. Biodostępność morfiny w postaci tabletki podawanej co 12 godzin nie różniła się istotnie od roztworu morfiny podawanego co 4 godziny. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako niejasne.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7], gdzie nie stwierdzono istotnych różnic ani trendu do wzrostu lub spadku natężenia bólu ocenianego w skali VAS (ang. *Visual Analog Scale*) i w skali PPI pomiędzy morfiną podawaną w postaci doustnego roztworu a tabletką o przedłużonym uwalnianiu ani pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi w częstotliwości stosowania uzupełniającej morfiny w bólu przebijającym. Odnotowano większe natężenie bólu podczas oceny o 19:00 niż o 7:00 i 11:00 rano. Oba leki były dobrze tolerowane a jedynymi działaniami niepożądanymi, które były częste ale nie istotne statystycznie, było zmęczenie i nudności. W praktyce klinicznej wydaje się zatem, że odsetek pacjentów, którzy nie będą tolerować morfiny z powodu działań niepożądanych, powinien być niewielki. Wyniki tego badania potwierdzają, że przewlekły silny ból jest dobrze kontrolowany zarówno za pomocą 12-godzinnego schematu podawania morfiny w tabletkach, jak i 4-godzinnego schematu podawania doustnego roztworu [76], [125], [219]. Autorzy badania jako pierwsi uznali, że schemat podawania morfiny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany do miareczkowania dawki w pierwszym etapie leczenia. Jednak było to spowodowane faktem, że wszyscy pacjenci przed przystąpieniem do badania otrzymywali leczenie opioidami, co znacznie ułatwiło obliczenie równoważnej dziennej dawki morfiny. U pacjentów otrzymujących nieopiodowe leki przeciwbólowe lub nieopiodowe kombinacje opioidów miareczkowanie za pomocą doustnego roztworu morfiny nadal jest bardziej odpowiednie, ponieważ daje wcześniejszą możliwość modyfikacji dawki początkowej i identyfikacji pacjenta z okazjonalną nietolerancją morfiny. Ponadto, w badaniu wykazano znaczną różnicę pomiędzy średnimi wynikami natężenia bólu w skali VAS ocenianymi po przyjęciu pierwszej dawki leków a podczas ciągłego podawania. Ten wynik oznacza, że odpowiedź przeciwbólowa na pierwszą dawkę nie jest tak duża jak podczas ciągłego leczenia, co jest zgodne z wynikami innego badania [77] a w celu optymalnego miareczkowania dawki musi być konieczne dostosowanie dawki przez kilka dni. Pacjenci nie wyrazili istotnej różnicy odnośnie preferencji dla żadnej z analizowanych metod podawania morfiny. Ten brak preferencji dodatkowo potwierdza wniosek, że morfina w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co 12 godzin i morfina w postaci

roztworu podawana co 4 godziny zapewniają równoważne działanie przeciwbólowe. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako wysokie.

Chociaż oba preparaty morfiny zapewniały dobrą kontrolę bólu, konieczne było ratunkowe podanie morfiny w przypadku epizodów bólu przebijającego. W tym celu wybrano roztwór morfiny: po pierwsze, preparaty w postaci roztworu są szybko wchłaniane i zapewniają szybką ulgę w bólu. Po drugie, jeśli epizody bólu przebijającego stają się na tyle częste, że uzasadniają zwiększenie regularnie zaplanowanej dawki, ilość użytej dodatkowej morfiny służy jako użyteczna wskazówka przy ustalaniu nowej dawki terapeutycznej. Po trzecie, wraz ze wzrostem dziennego zapotrzebowania pacjenta na morfinę, musi również wzrosnąć dawka stosowana w leczeniu bólu przebijającego. W przypadku roztworu morfiny dostosowanie dawki wymaga jedynie poinstruowania pacjenta, aby zwiększył objętość zażywanego roztworu. Autorzy badania na złagodzenie bólu przebijającego wybrali dawkę morfiny równą regularnej dawce morfiny podawanej doustnie co 4 godziny uznając, że dawka podawana co 4 godziny była wyraźnie wystarczająca i skuteczna, popierając tą decyzję opublikowanymi doniesieniami naukowymi, że podwojenie zwykłej dawki nie powoduje nieakceptowalnych skutków ubocznych [78], [79], [80].

W kolejnym badaniu włączonym do zasadniczej części analizy, Ventafridda i wsp. 1989 [8], wykazano, że zarówno intensywność, jak i średnie dawki dobowe siarczanu morfiny przyjmowanego w obu grupach terapeutycznych utrzymywały się na stałym poziomie od momentu pierwszego podania leku do 14. dnia leczenia. Tempo redukcji nasilenia bólu między 1. a 14. dniem leczenia było podobne w obu grupach. Wyniki badania pomiędzy pacjentami przyjmującymi morfinę w postaci doustnego roztworu a pacjentami przyjmującymi morfinę w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu wykazały dobrą odpowiedź przeciwbólową, dlatego nie jest możliwe określenie preferencji między dwoma lekami. Zaobserwowano jednak, że początkowa faza terapii okazała się nieco trudniejsza dla pacjentów stosujących morfinę w tabletkach. Pacjenci leczeni doustnym roztworem mogli lepiej dostosowywać dawki, nawet wkrótce po pierwszym podaniu. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów były: suchość w jamie ustnej (52%), senność (50%), pocenie się (34%), niepokój (29%) i nudności (26%) a ich częstość była mniejsza u pacjentów otrzymujących siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu niż u pacjentów leczonych roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Przyczyny nie zostały ustalone, ale przypuszcza się, że lepsza tolerancja leczenia odnosić się może do niższych średnich dawek podawanych w grupie stosującej tabletki, stąd narażenie na substancję czynną było mniejsze niż w przypadku roztworu morfiny. Ta niższa dawka z kolei może wynikać z niższego początkowego natężenia bólu zgłaszanego przez tę grupę pacjentów. Co istotne, analiza farmakokinetyczna przeprowadzona w innym badaniu wykazała, że biodostępność morfiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu odpowiada 86% biodostępności doustnego roztworu morfiny [84]. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu krwi morfiny podawanej w formie tabletek o kontrolowanym uwalnianiu jest trzykrotnie dłuższy niż w przypadku doustnego roztworu morfiny [81]-[84] a maksymalne stężenie morfiny w osoczu krwi jest uzyskiwane w dłuższym czasie i utrzymuje się

krócej. Możliwe, że ten profil farmakokinetyczny może skutkować zmniejszeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [84]. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako wysokie.

Zarówno siarczan morfiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu, jak i siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu wykazały istotnie statystycznie zmniejszenie nasilenia ból w porównaniu z bólem, który odczuwali pacjenci przed podaniem leczenia a efekt uśmierzenia bólu nie różnił się ze względu na formę podawanego leku, niezależnie od tego czy był mierzony za pomocą skali VAS, oceniany przez pielęgniarkę lub określany na podstawie długości snu w ciągu dnia i nocy w badaniu Panish i wsp. 1993 [9]. Zaparcia, zawroty głowy, nudności i wymioty to najczęściej pojawiające się działania niepożądane podczas stosowania obu postaci siarczanu morfiny, bez różnicy w częstości występowania między dwoma grupami terapeutycznymi. Co istotne, po powrocie do domu 71,4% pacjentów preferowało leczenie za pomocą doustnego roztworu, a 28,6% pacjentów wybrało tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Różnica była wysoce istotna w teście Chi<sup>2</sup> (p=0,0002) ale może wynikać z faktu, że wszyscy chorzy byli w terminalnym stadium raka a większość pacjentów włączonych do badania miała znaczne trudności z przyjmowaniem leków w postaci tabletek. Dodatkowo, większość otrzymywała leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, słabe i silne leki w zastrzykach przed włączeniem do tego badania. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako wysokie.

W badaniu Finn i wsp. [10] analiza wyników natężenia bólu uzyskanych w skali VAS nie wykazała istotnej różnicy w żadnym punkcie czasowym (o godzinie 12:00, 16:00 i 21:00) pomiędzy pacjentami otrzymującymi siarczan morfiny w postaci roztworu i tymi otrzymującymi siarczan morfiny w tabletkach. Większość pacjentów (97%), niezależnie od tego, czy otrzymywali roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, czy tabletki o przedłużonym uwalnianiu, nie zgłaszała żadnego bólu lub zgłaszała ból o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym podczas oceny w 3. i 6. dniu badania i miała tendencję do pozostawania na tym samym poziomie lub poprawy w miarę postępu badania. Nie wykazano także różnicy w dziennej liczbie epizodów bólu przebijającego, preferencji pacjentów co do konkretnej formy terapeutycznej czy występujących skutków ubocznych pomiędzy obiema grupami. To kolejne badanie wykazujące podobną skuteczność przeciwbólową i profil działań/zdarzeń niepożądanych w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na nowotwory pomiędzy siarczanem morfiny w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu a tabletkami o przedłużonym uwalnianiu. Co więcej, niezależnie potwierdzono, że oba preparaty powodowały skuteczne działanie przeciwbólowe, a żaden pacjent nie wycofał się z badania z powodu słabej kontroli bólu. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako niejasne.

W badaniu Walsh i wsp. 1992 [11] średnie oceny natężenia bólu w skali VAS, ilość pojawiających się epizodów bólu przebijającego w 3. i 6. dniu leczenia oraz ocena natężenia bólu w skali VAS dla lęku, sedacji, depresji i nudności oraz odpowiedzi na pytania dotyczących epizodów wymiotów, dezorientacji

lub zapaść nie różniły się pomiędzy grupą leczoną doustnym roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i grupą pacjentów leczoną tabletkami o przedłużonym uwalnianiu. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako niskie.

W badaniu Deschamps i wsp. 1992 [12] średni wynik natężenia bólu w skali VAS pomiędzy grupą pacjentów stosujących doustny roztwór siarczanu morfiny a grupą pacjentów stosujących siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie wykazał statystycznie istotnej różnicy. Uzupełniająca dawka morfiny była wymagana przez 9 pacjentów leczonych siarczanem morfiny w tabletkach i dla 10 pacjentów leczonych doustnym roztworem siarczanu morfiny, co w obu przypadkach stanowiło mniej niż 10% dziennej dawki u wszystkich pacjentów. Całkowite zapotrzebowanie na dodatkową suplementację, przeliczone jako procent zaplanowanej dawki dziennej podczas standardowego schematu leczenia, wynosiło odpowiednio 5,5% i 10,9% dla pacjentów przyjmujących tabletki i roztwór doustny ale różnica nie była znacząca. Działania niepożądane były odczuwane przez wszystkich pacjentów a najczęściej raportowana była suchość w jamie ustnej, senność, zmęczenie i pobudzenie. Punktacja raportowana przez pacjentów, wykazująca średnie natężenie działań niepożądanych w każdej grupie terapeutycznej wskazuje, że pojawiające się działania niepożądane były o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia i nie różniły się pomiędzy grupami terapeutycznymi. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako wysokie.

W badaniu Kronborg-White i wsp. 2020 [1]-[2], którego celem była ocena wpływu doustnych kropli siarczanu morfiny u pacjentów z włóknieniową chorobą śródmiąższową płuc na przewlekłą duszność wykazano, że jakość życia pacjentów na podstawie kwestionariusza stanu zdrowia *King's Brief Interstitial Lung Disease* (KBILD) i kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7) nie różniła się pomiędzy grupą stosującą doustne krople siarczanu morfiny w porównaniu do placebo ale stosowanie morfiny wykazało wyższe wartości w ocenie jakości życia niż placebo. Co istotne, leczenie wydawało się bezpieczne, ponieważ nie wywołało depresji oddechowej i innych ciężkich działań niepożądanych a zgodnie z oczekiwaniami, leczenie morfiną wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zapaść, nudności i dezorientacji. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako niskie.

Wpływ doustnej morfiny i oksykodonu w porównaniu do placebo oceniano także w populacji ambulatoryjnych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca doświadczających duszności, w badaniu Oxberry i wsp. 2011 [3]-[4]. Średnia punktacja Karnofsky'ego wynosiła  $70 \pm 5,9$  pkt, co reprezentuje poziom, na którym pacjent jest w stanie zadbać o siebie, ale nie jest w stanie kontynuować normalnej aktywności lub wykonywać pracy. Jakość życia oceniona na skali SF-12 i stan sprawności według Karnofsky'ego nie zmieniły się po zastosowaniu żadnej z interwencji. Większość pacjentów zakwalifikowanych do oceny bezpieczeństwa doświadczyła tylko jednego epizodu zdarzenia niepożądanego a na zadane pytania o preferowaną formę leczenia uzyskano następujące odpowiedzi:

14 pacjentów wybrało doustną morfinę, 9 - oksykodon a 11 - placebo. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako niskie. W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych odnaleziono także nierandomizowane badanie, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo doustnego roztworu siarczanu morfiny względem tabletek o przedłużonym uwalnianiu w przypadku łagodzenia bólu nowotworowego: Faura i wsp. 1996 [13]. Wyniki tego badania wykazały, że zarówno w przypadku doustnego roztworu siarczanu morfiny, jak i tabletek o przedłużonym uwalnianiu, wystąpiły znaczące zmiany w odpowiedzi przeciwbólowej między ocenami przed i po podaniu dawki leku, ale nie różniły się one pomiędzy obiema grupami. Działania niepożądane wystąpiły u 19 z 39 pacjentów i wszystkie te działania zostały ocenione przez pacjentów jako łagodne. Badanie otrzymało wysoką ocenę w skali NOS.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Zamawiającego (Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Oramorph®) wymienione badania kliniczne zostały przeprowadzone w celu oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa doustnego roztworu siarczanu morfiny: badanie o akronimie MERITO [14], badanie ORTIBER [15] (ocena doustnego roztworu siarczanu morfiny w fazie początkowej, a następnie przestawienia na stałą terapię siarczanem morfiny o przedłużonym uwalnianiu), badanie TIME [16].

Badane jednoramienne MERITO [14] wykazało, że stosowanie roztworu siarczanu morfiny w populacji pacjentów z bólem nowotworowym wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem nasilenia bólu po 3. i 5. dniach terapii a typowe zdarzenia niepożądane związane z opioidami występowały głównie w pierwszych dniach leczenia i miały tendencję do samoistnego ustępowania (z wyjątkiem zaparć) bez konieczności stosowania dodatkowej terapii. Badanie otrzymało 6 punktów w skali NICE.

W badaniu ORTIBER [15] podczas początkowej terapii roztworem siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu zaobserwowano redukcję nasilenia bólu, zarówno w subpopulacji pacjentów z bólem nowotworowym, jak i nienowotworowym. Badanie otrzymało 6 punktów w skali NICE.

W badaniu TIME [16] wykazano, że stosowanie siarczanu morfiny w postaci roztworu o szybkim uwalnianiu wiązało się z istotną statystycznie redukcją średniego nasilenia bólu po 7. i 14. dniach terapii, poprawą stanu sprawności w skali Karnofsky'ego, natychmiastowym spadkiem liczby nowych epizodów bólu przebijającego i poprawą długości snu w nocy w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Do najczęściej stosowanych zdarzeń niepożądanych na początku badania należały nudności, zaparcia i wymioty. Badanie otrzymało 5 punktów w skali NICE.

Co istotne, w badaniu o akronimie TIME [16] uznano, że bólu, którego doświadczają pacjenci po ostatniej dawce leku nie można uznać za ból przebijający, ale należy go postrzegać jako źle kontrolowany ból podstawowy. Może to mieć związek z istniejącą obawą, że nieprawidłowe stosowanie silniejszych terapii może prowadzić do przedawkowania leków, eskalacji dawkowania potrzebnego do

leczenia bólu przebijającego, nasilenia działań niepożądanych i epizodów przeczulicy bólowej spowodowanej opioidami [84]. Natomiast w badaniu ORTIBARN [17] wykazano, że osoby dotknięte bólem związanym z chorobą nowotworową w większości uzyskały kontrolę bólu w ciągu pierwszych 3 dni (64,4% pacjentów), podobnie jak pacjenci z bólem nienowotworowym (74,3%). Można to częściowo przypisać faktowi, że schemat leczenia początkowego był łatwy do przestrzegania przez pacjentów, którzy mogli samodzielnie przyjmować leczenie w przypadku wystąpienia bólu przebijającego. Takie czynniki mogły odgrywać znaczącą rolę w uzyskaniu satysfakcji z leczenia przez pacjentów i poprawie jakości życia. Ponadto, Autorzy badania dowiedli, że zmiana na stałą terapię opioidem o przedłużonym uwalnianiu, poprzedzona rozpoczęciem terapii morfiną w postaci roztworu doustnego o natychmiastowym uwalnianiu może zmniejszyć konieczność przyjmowania wielu leków przeciwbólowych, a tym samym ograniczyć liczbę potencjalnych działań niepożądanych wynikających z niewielkich interakcji lekowych.

**W większości badań włączonych do zasadniczej części analizy, uczestniczyli pacjenci z bólem nowotworowym a w przypadku wskazania do leczenia bólu nienowotworowego nie zidentyfikowano badań dla: neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kausalgii. W zidentyfikowanych badaniach (o akronimie TIME, ORTIBER, ORTIBARN), do leczenia kwalifikowano co prawda pacjentów z bólem nienowotworowym wynikającym z chorób przewlekłych, ale były to głównie schorzenia mięśniowo-szkieletowe. Biorąc pod uwagę powyższe, można uznać, że populacja pacjentów oceniana we wszystkich powyższych badaniach włączonych do niniejszego opracowania odpowiada w istotnym stopniu docelowej populacji chorych, która może odnieść największe korzyści ze stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu o natychmiastowym uwalnianiu. Reprezentatywność populacji w przypadku bólu nowotworowego należy ocenić wysoko a dla bólu nienowotworowego reprezentatywność populacji jest niejasna.**

**Dawki siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu oraz wyjściowe stężenie stosowane we wszystkich powyższych były dość zróżnicowane, ale przez dużą dowolność w zakresie modyfikacji dawki i dopasowania jej do potrzeb pacjenta a także nasilenia bólu i wcześniejszego doświadczenia ze stosowaniem opioidów, mieściły się w spektrum wskazanym w Charakterystyce produktu leczniczego Oramorph®. Stąd reprezentatywność interwencji w powyższych badaniach, włączonych do zasadniczej części niniejszej analizy, należy ocenić dość wysoko ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku.**

**Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach klinicznych**

**uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest stosunkowo wysokie, ze względu na dość wysoką reprezentatywność zarówno populacji chorych, jak i zastosowanej interwencji.**

Podczas przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań, w których przeprowadzono bezpośrednie porównanie pomiędzy interwencją wnioskowaną a produktem leczniczym Sevredol®, będącym podstawowym komparatorem dla wnioskowanej technologii w niniejszej analizie. W związku z tym przedstawiono jedyne badanie skupiające się na farmakokinetyce, w którym porównywano tabletki powlekane w dawce 10 mg (Sevredol®) i doustnym roztworem w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml (Oramorph®): Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18]. Badanie wykazało, że profil średniego stężenia siarczanu morfiny w osoczu w funkcji czasu był podobny do średniego stężenia po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu (Sevredol®) i doustnego roztworu (Oramorph®). Średnie maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) było o około 30% wyższe dla doustnego roztworu siarczanu morfiny w porównaniu do tabletki powlekanej o niezmodyfikowanym uwalnianiu. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax) była taka sama dla doustnego roztworu (Oramorph®) i dla tabletek powlekanych (Sevredol®). Większość ze zgłoszonych zdarzeń niepożądanych miało stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany a ich częstość była nieco większa w przypadku stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem były zaburzenia neurologiczne (senność, zawroty głowy i ból głowy) oraz żołądkowo-jelitowe (nudności i wymioty). Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako niejasne.

Z uwagi na to, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu z wybranymi dla niego komparatorami postanowiono przeprowadzić porównanie pośrednie. Do porównania pośredniego planowano włączyć badania uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, w których oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z silnym bólem nowotworowym. W związku z tym jako wspólny komparator wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Odnaleziono jedno badanie randomizowane, które dotyczyło oceny parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy morfiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu a postacią tabletek o przedłużonym uwalnianiu: Chrstrup i wsp. 1999 [19] oraz jedno badanie, w którym oceniano siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć względem siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu: Sun i wsp. 2022 [20].

W zidentyfikowanym badaniu Chrstrup i wsp. 1999 [19] nie odnaleziono informacji dotyczących wyjściowego stężenia leków, dawkowania oraz potwierdzenia, że stosowano siarczan możliwy, stąd odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego. Z kolei w badaniu Sun i wsp. 2022 [20] ograniczeniem wykluczającym przeprowadzenie porównania pośredniego był fakt, że w jednym ramieniu leczenia podawano pacjentom siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć a w drugim – kombinację siarczanu morfiny w postaci wstrzyknięć z jednoczesnym podawaniem tabletek o przedłużonym uwalnianiu. W związku z tym, wyniki dla obu badań przedstawiono jedynie pogładowo.

W badaniu Christrup i wsp. 1999 [19] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi dla morfiny i jej metabolitów. Jednak czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu był istotnie statystycznie dłuższy dla morfiny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu niż dla tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Nie wykazano różnic w działaniu przeciwbólowej, sedacji i czasie reakcji pomiędzy leczeniem tabletkami o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do tabletek o przedłużonym uwalnianiu a pojawiające się zdarzenia niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa morfiny. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako wysokie.

W badaniu Sun i wsp. 2022 [20] w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu pierwszej dawki, średnia liczba podań ratunkowej dawki środka przeciwbólowego w grupie leczonej morfiną w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie, która stosowała jedynie morfinę w postaci podskórnej iniekcji. Obie grupy terapeutyczne wykazały wyraźną redukcję natężenia bólu po zastosowaniu leczenia. Jakość życia wykazała ogólną poprawę w 7. dniu leczenia, podczas gdy grupa pacjentów leczonych kombinacją obu form terapeutycznych morfiny wykazała istotnie statystycznie wyższe wyniki niż grupa stosująca jedynie podskórną iniekcję morfiny. Podobny trend zaobserwowano w odniesieniu do stanu emocjonalnego pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym były zaparcia, nudności, senność i wymioty. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ww. badaniu określono jako wysokie.

**Podsumowując, wyniki z wszystkich opisanych powyżej badań wskazują, że wystandaryzowana terapia siarczanem morfiny w postaci roztworu doustnego może być stosowana w leczeniu przewlekłego bólu u pacjentów dotkniętych nowotworem lub bólu wynikającego z innych wskazań. Doustne podanie morfiny w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu zapewnia dobry poziom kontroli bólu podstawowego, normalizację częstości epizodycznych bólów przebijających, zmniejszenie bólu, skrócenie czasu ustąpienia bólu po każdej dawce ratunkowej i poprawę snu oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Pojawiające się zdarzenia niepożądane podczas leczenia pacjentów siarczanem morfiny w postaci roztworu obejmowały najczęściej nudności, zmęczenie i zaparcia, czyli zdarzenia dobrze znane i dość charakterystyczne dla morfiny. Ponadto, podawanie siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego co 4 godziny i siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin zapewnia co najmniej podobną skuteczność przeciwbólową i profil działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, siarczan morfiny w postaci doustnych kropli może stanowić istotną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po środkach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.**



## 16. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Ograniczenia analizy, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (produkt leczniczy Oramorph®) z wybranymi dla niego komparatorami. Postanowiono przeprowadzić porównanie pośrednie, ale nie odnaleziono żadnego badania, które porównywałoby siarczan morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu, które wybrano jako potencjalny wspólny komparator. W przypadku siarczanu morfiny w postaci iniekcji odnaleziono jedno badanie, ale po przeprowadzeniu oceny wskazań do stosowania, metodyki, dawkowania i schematu leczenia odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na fakt, iż w jednym z ramion leczenia pacjenci stosowali siarczan morfiny w postaci iniekcji a w drugim stosowali siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jednocześnie przyjmując siarczan morfiny w postaci iniekcji;
- nie zidentyfikowano badań oceniających siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w leczeniu neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulgalgii;
- w związku z brakiem badań porównujących interwencje wnioskowaną z komparatorami oraz w związku z odstąpieniem od przeprowadzenia porównania pośredniego, przedstawienie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej opiera się na podstawie badań oceniających siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie;
- w zasadniczej części analizy uwzględniono badania randomizowane oraz nierandomizowane, oceniające interwencję wnioskowaną względem siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Badania różniły się znacznie pod względem długości okresu leczenia i obserwacji oraz dawkowania. Dodatkowo, zidentyfikowano badania, w których wyjściowe stężenie roztworu siarczanu morfiny było inne niż stężenie 20 mg/ml w przypadku interwencji wnioskowanej. Autorzy niektórych z włączonych badań podali informację o pacjentach przyjmujących doustny roztwór siarczanu morfiny, ale nie określono, że to były krople oraz że

opisano porównanie siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z roztworem morfiny, bez określenia, że był to siarczan;

- niektóre z badań włączonych do zasadniczej części analizy zawierały bardzo ograniczone dane dotyczące wyników skuteczności klinicznej czy profilu bezpieczeństwa, bez graficznego i tabelarycznego przedstawienia wyników a często nawet bez wartości liczbowych.

#### Ograniczenia poszczególnych badań:

- badanie Thirwell i wsp. 1989 [5]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;
  - relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=28);
  - odległa data publikacji;
- Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkinstall i wsp. 1989 [7]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;
  - relatywnie mała liczba włączonych pacjentów (N=29), ponadto w analizie danych uwzględniono jedynie 17 chorych;
  - do badania włączono wyłącznie pacjentów powyżej 19 roku życia;
  - odległa data publikacji;
- Ventafridda i wsp. 1989 [8]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;
  - odległa data publikacji;
- Panish i wsp. 1993 [9]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - brak informacji na temat wyjściowego stężenia roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;
  - relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=49);
  - odległa data publikacji;
  - badanie uwzględnia tylko pacjentów z Tajlandii;
- Finn i wsp. 1993 [10]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - podawano produkt leczniczy Roxanol®;
  - relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=34);
  - odległa data publikacji;

- Walsh i wsp. 1992 [11]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - podawano produkt leczniczy Roxanol®;
  - relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=34);
  - odległa data publikacji;
- Deschamps i wsp. 1992 [12]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - relatywnie niska liczba włączonych pacjentów;
  - odległa data publikacji;
  - nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;
  - brak wyników dla dwóch punktów końcowych związanych z natężeniem bólu, mimo opisanie sposobu ich oceny;
- Faura i wsp. 1996 [13]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;
  - relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=39);
  - większość wyników dla interesujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej podawana była łącznie dla obu postaci morfiny;
  - odległa data publikacji;
- MERITO [14]:
  - badanie otwarte, jednoramienne;
  - w tekście publikacji brak danych na temat postaci farmaceutycznej siarczanu morfiny stosowanego doustnie, jednakże Zamawiający potwierdził, że w badaniu stosowano produkt Oramorph® w postaci roztworu (postaci płynnej);
- Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;
  - relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=36);
  - krótki czas trwania badania mógł wpłynąć na brak zmian odnośnie deklarowanego odczucia bólu w kwestionariuszach, które zawierają pytania dotyczące okresu do 2 tygodni w retrospekcji;
  - punkty końcowe związane ze skutecznością ocenianej farmakoterapii dotyczyły bezpośrednio ocenianych w badaniu jednostek chorobowych a nie wnioskowanej w niniejszej analizie populacji i w związku z tym zdecydowano się przedstawić jedynie wyniki dotyczące jakości życia i satysfakcji z leczenia;

- Oxberry i wsp. 2011 [3], [4]:
  - porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;
  - nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;
  - relatywnie niską liczbę włączonych pacjentów (N=35);
  - krótki czas trwania badania mógł wpłynąć na brak zmian w kwestionariuszach;
  - punkty końcowe związane ze skutecznością dotyczyły bezpośrednio ocenianych w badaniu jednostek chorobowych a nie wnioskowanej w niniejszej analizie populacji i w związku z tym zdecydowano się przedstawić jedynie wyniki dotyczące jakości życia i satysfakcji z leczenia;
- ORTIBER [15]:
  - badanie otwarte, jednoramienne;
  - w tekście publikacji brak danych odnośnie postaci farmaceutycznej siarczanu morfiny stosowanego doustnie, jednakże Zamawiający potwierdził, że w badaniu stosowano produkt Oramorph® w postaci roztworu (postaci płynnej);
  - celem badania była głównie ocena stosowania siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu po leczeniu początkowym siarczanem morfiny o szybkim uwalnianiu [w postaci roztworu], a większość wyników podano dla okresu, w którym wnioskowaną interwencję stosowano jedynie w ramach leczenia ratunkowego; do badania kwalifikowano pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym;
- TIME [16]:
  - badanie otwarte, jednoramienne;
  - w tekście publikacji brak danych me temat postaci farmaceutycznej siarczanu morfiny stosowanego doustnie, jednakże Zamawiający potwierdził że w badaniu stosowano produkt Oramorph® w postaci roztworu (postaci płynnej);
  - do badania kwalifikowano pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym; w przypadku oceny bezpieczeństwa częstość występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono jedynie na wykresie, bez podania konkretnych danych liczbowych;
- ORTIBARN [17]:
  - badanie otwarte, jednoramienne;
  - w tekście publikacji brak danych me temat postaci farmaceutycznej siarczanu morfiny stosowanego doustnie, jednakże Zamawiający potwierdził że w badaniu stosowano produkt Oramorph® w postaci roztworu (postaci płynnej);
  - do badania kwalifikowano pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym; większość wyników podano dla okresu, w którym wnioskowaną interwencję stosowano jedynie w ramach leczenia wstępnego, przed przestawieniem na opioid o przedłużonym uwalnianiu;
- Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18]:

- porównanie interwencji wnioskowanej z wybranym dla niej komparatorem przeprowadzono tylko w fazie pilotażowej badania;
- każda z faz badania była przeprowadzona na zdrowych ochotnikach;
- niewielka liczebność populacji w badaniu pilotażowym uniemożliwiła wyciągnięcie ostatecznych wniosków na temat biorównoważności dostępnych na rynku preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (tabletki, kapsułki i roztwór) oraz nowo opracowanego leku w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej;
- Christrup i wsp. 1999 [19]:
  - ograniczone wyniki dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa;
  - brak pewności czy podawano siarczan morfiny;
  - brak informacji odnośnie początkowego stężenia obu leków i brak informacji na temat dawkowania;
  - relatywnie niska liczba włączonych pacjentów.

## 17. WNIOSKI KOŃCOWE

I. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu z wybranymi dla niego komparatorami. W zasadniczej części analizy uwzględniono 10 badań klinicznych, w których oceniano wnioskowaną interwencję, niezależnie od terapii zastosowanej w grupie kontrolnej. W większości włączonych badań interwencję wnioskowaną porównywano do tabletek o przedłużonym uwalnianiu, które nie są komparatorem w niniejszej analizie.

II. Wyniki badań włączonych do zasadniczej części niniejszej analizy, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu a siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w przypadku:

- natężenia bólu ocenianego w skali VAS i w skali PPI;
- zintegrowanego wyniku natężenia bólu, który raportował średnia różnicę w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia;
- natężenia bólu ocenianego przez pielęgniarkę w skali od 0 do 3 punktów;
- konieczności zastosowania ratunkowej dawki morfiny w bólu przebijającym;
- występowania epizodów bólu przebijającego;
- czasu snu w nocy i w trakcie dnia;
- zmiany jakości życia od wartości początkowej do wartości mierzonej w momencie zakończenia okresu obserwacji, ocenianej za pomocą kwestionariusza stanu zdrowia (ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease*, KBILD) i stanu emocjonalnego pacjentów na podstawie kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7).

III. Wyniki badań jednoramiennych wskazują, że stosowanie doustnego roztworu siarczanu morfiny wiąże się z istotną redukcją nasilenia bólu względem wartości wyjściowych i ze zmniejszeniem częstości występowania bólu przebijającego a efekt przeciwbólowy rozpoczyna się krótko po podaniu (po około 15-20 minutach od podania).

IV. Raportowano akceptowalny profil bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu względem siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, raportowane również dla innych postaci farmaceutycznych morfiny.

V. Przedstawiono jedyne badanie dotyczące oceny farmakokinetycznej, w którym pośrednio porównywano tabletki powlekane w dawce 10 mg (Sevredol®) i doustnym roztworem w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml (Oramorph®): Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18].

Wyniki wykazały, że:

- profil średniego stężenia siarczanu morfiny w osoczu w funkcji czasu był podobny po podaniu tabletki powlekanej o przedłużonym uwalnianiu (Sevredol®) i doustnego roztworu (Oramorph®) ze zmiennością obserwowaną wokół parametru Cmax;
- mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax) wynosiła 0,75 godziny dla doustnego roztworu (Oramorph®) i 0,75 godziny dla tabletek powlekanych (Sevredol®);
- większość zdarzeń niepożądanych wykazywało łagodny (66/87, 76%) lub umiarkowany (21/87, 24%) stopień nasilenia a ich częstość była nieco częstsza w przypadku stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (38%) niż w przypadku siarczanu morfiny w postaci tabletek powlekanych (23%) oraz
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem były zaburzenia neurologiczne (senność, zawroty głowy i ból głowy) oraz żołądkowo-jelitowe (nudności i wymioty).

VI. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu z wybranymi dla niego komparatorami. W związku z tym przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych, w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z komparatorami. Do porównania pośredniego planowano włączyć badania randomizowane uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, które oceniały skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego. W związku z tym jako wspólny komparator do porównania pośredniego wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Odnaleziono dwa badania dotyczące porównania doustnego roztworu morfiny z komparatorami, ale ze względu na istotne ograniczenia odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego a wyniki przedstawiono jedynie poglądowo.

VII. Odnaleziono badanie randomizowane, w którym oceniano profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny pomiędzy morfiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu a tabletkami o przedłużonym uwalnianiu: Christrup i wsp. 1999 [19]. Wyniki tego badania nie wykazały istotnych różnic między dwoma preparatami pod względem działania przeciwbólowego i występowania skutków ubocznych ale czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia morfiny w osoczu był znacznie dłuższy w przypadku leku o przedłużonym uwalnianiu niż leku o natychmiastowym uwalnianiu.

VIII. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania komparatora dodatkowego - siarczanu morfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych przeprowadzono w porównaniu z kombinacją siarczanu morfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych z doustną tabletką o przedłużonym uwalnianiu w badaniu Sun i wsp. 2022 [20].

Wykazano, że:

- średnia liczba podań ratunkowej dawki morfiny w razie potrzeby w grupie leczonej doustną morfiną w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie, która stosowała jedynie morfinę w postaci podskórnej iniekcji;
- w grupie stosującej kombinację obu postaci farmakologicznych morfiny natężenie bólu w punktowej skali numerycznej po 30 minutach, 60 minutach i w 3. dniu po miareczkowaniu było znacznie niższe niż w grupie przyjmującej tylko podskórną iniekcję morfiny;
- jakość życia oceniana na podstawie skali FACT-G oraz stan emocjonalny pacjentów wykazały ogólną poprawę w 7. dniu leczenia w grupie pacjentów leczonych kombinacją obu form terapeutycznych morfiny;
- najczęstszym działaniem niepożądanym były zaparcia, nudności, senność i wymioty.

IX. Wyniki pozostałych badań wykazały, że stosowanie morfiny jest skuteczne w opanowywaniu bólu wynikającego z różnych stanów chorobowych – zarówno schorzeń przewlekłych, jak i bólu pooperacyjnego, złamań czy urazów.

X. Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych bez meta-analizy są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy, ponieważ opierają się na wynikach niektórych z badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu.

XI. Zaletą stosowania produktu leczniczego Oramorph® względem aktualnie refundowanego komparatora jest możliwość podania kropli doustnych we wszystkich sytuacjach klinicznych, obejmujących nagłe wypadki, pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, pacjentów mających problem z połykaniem, sondę lub poddanych żywieniu dojelitowemu przez przeskórną endoskopową gastrostomię, pacjentów z lękiem przed iniekcją czy z jakościowym zaburzeniem świadomości oraz pacjentów od 1. roku życia i osoby starsze i osłabione. Ponadto, płynna postać morfiny pozwala na podawanie bardzo małych i precyzyjnych dawek i jest szybciej wchłaniana z przewodu pokarmowego niż tabletki powlekane, a co za tym idzie osiąga maksymalne stężenie w czasie 1 godziny od podania i zapewnia szybszy efekt przeciwbólowy.

**X. Podsumowując, siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu jest skutecznym lekiem przeciwbólowym, co ma odzwierciedlenie w zmniejszaniu natężenia silnego, przewlekłego bólu związanego z nowotworami, ale również we wskazaniach innych niż ból nowotworowy. Pacjenci na ogół doświadczali dobrej kontroli bólu a wyniki badań uwzględnionych w zasadniczej części analizy wskazują, że siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu podawany co 4 godziny jest co najmniej równie skuteczny, co siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawanym co 12 godzin. Nie wykazano różnic w zmianie natężenia bólu ocenianego w skali VAS i w skali PPI, w zakresie**



Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



**otrzymywania dodatkowych dawek ratujących w celu złagodzenia bólu przebijającego i dłuższego czasu snu oznaczającego ulgę w bólu, pomiędzy formą roztworu o natychmiastowym uwalnianiu a tabletkami o przedłużonym uwalnianiu.**

**Efekty działania morfiny w postaci roztworu były widoczne w krótkim czasie po podaniu a raportowane w badaniach działania/zdarzenia niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa morfiny.**

**Refundacja nowej postaci farmaceutycznej morfiny może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z silnym bólem, którzy wymagają stosowania doustnego leku, ale mają problem z połykaniem tabletek.**

## 18. BIBLIOGRAFIA

### A. Pierwotne badania kliniczne, w których oceniano siarczan morfiny podawany drogą doustną w postaci roztworu

- [1] Kronborg-White S, Andersen CU, Kohberg C, Hilberg O, Bendstrup E. Palliation of chronic breathlessness with morphine in patients with fibrotic interstitial lung disease - a randomised placebo-controlled trial. *Respir Res.* 2020 Jul 23;21(1):195.
- [2] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622022>
- [3] Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2011 Sep;13(9):1006-12.
- [4] <https://www.isrctn.com/ISRCTN85268059>
- [5] Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH, Mount BM. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer.* 1989 Jun 1;63(11 Suppl):2275-83.
- [6] Goughnour BR, Arkinstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer.* 1989 Jun 1;63(11 Suppl):2294-7.
- [7] Arkinstall WW, Goughnour BR, White JA, Stewart JH. Control of severe pain with sustained-release morphine tablets v. oral morphine solution. *CMAJ.* 1989 Mar 15;140(6):653-7, 661.
- [8] Ventafridda V, Saita L, Barletta L, Sbanotto A, De Conno F. Clinical observations on controlled-release morphine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1989 Sep;4(3):124-9.
- [9] Panich A, Charnvej L. Comparison of morphine slow-release tablet (MST) and morphine sulphate solution (MSS) in the treatment of cancer pain. *J Med Assoc Thai.* 1993 Dec;76(12):672-6.
- [10] Finn JW, Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Krebs LU, Shepard KV. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *J Clin Oncol.* 1993 May;11(5):967-72.
- [11] Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Shepard KV, Michaud M, Zanes R. A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *Am J Clin Oncol.* 1992 Jun;15(3):268-72.
- [12] Deschamps M, Band PR, Hislop TG i wsp. The evaluation of analgesic effects in cancer patients as exemplified by a double-blind, crossover study of immediate-release versus controlled-release morphine. *J Pain Symptom Manage.* 1992 Oct;7(7):384-92.
- [13] Faura CC, Moore RA, Horga JF, Hand CW, McQuay HJ. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effect in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1996 Feb;11(2):95-102.
- [14] De Conno F, Ripamonti C et al. The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during "titration phase" in patient with cancer pain; *Palliative Medicine* 2008; 22:214-221.
- [15] Gatti A, Reale C, Occhioni R et al. Terapia standard con oppiacei nella gestione del dolore cronico. *Lo studio ORTIBER.* *Clin Drug Invest* 2009; 29 (Suppl. 1):17-23.
- [16] Lo Presti C, Roscetti A, Muriess D, Mammucari M. Time to pain relief after immediate release morphine in episodic pain: the TIME study. *Clin Drug Investig.* 2010;30 Suppl 2:49-55.
- [17] Gatti A, Reale C, Luzi M, Canneti A, Mediati RD, Vellucci R, Mammucari M, Sabato AF. Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. *Clin Drug Investig.* 2010;30 Suppl 2:39-47.

### B. Pierwotne badania kliniczne, w których oceniano tabletki siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu

- [18] Atrux-Tallau N, Naimi Z, Jaudinot EO. Pharmacokinetics of Morphine Sulfate Orodispersible Tablets and Bioequivalence with Immediate-Release Oral Morphine Sulfate Formulations in Healthy Adult Subjects Under Fasting Conditions: Single-Dose Comparative Bioavailability Studies. *Clin Drug Investig.* 2022 Dec;42(12):1101-1112.

### **C. Badanie kliniczne, w którym oceniano siarczan morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do tabletek o przedłużonym uwalnianiu**

- [19] Christrup LL, Sjøgren P, Jensen NH, Banning AM, Elbaek K, Ersbøll AK. Steady-state kinetics and dynamics of morphine in cancer patients: is sedation related to the absorption rate of morphine? *J Pain Symptom Manage.* 1999 Sep;18(3):164-73. doi: 10.1016/s0885-3924(99)00068-8. PMID: 10517037.

### **D. Badanie kliniczne, w którym oceniano siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć**

- [20] Sun Y, Wei H, Yu M, Zheng R, Li J, Fu Y, Zheng Y, Zhang X, Shou F, Zhou J, Yao W, Chen P, Liu D, Jia Y, Fu Y, Wang Y, Zhu J. Rapid titration with oral sustained-release morphine plus subcutaneous morphine in a multi-center, randomized control study of cancer patients with moderate to severe cancer pain. *Jpn J Clin Oncol.* 2022 Nov 3;52(11):1303-1310.

### **E. Badania o niższej wiarygodności**

- [21] Fanelli A, Ghisi D, Pergolotti B, Martinotti M, Fanelli G, Danelli G. Pilot double-blinded study to assess efficacy and tolerability of morphine sulphate oral solution (Oramorph®) given preoperatively as add-on therapy within a multimodal postoperative pain approach in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2014 Jan;80(1):66-75.
- [22] Delgove A, Harper L, Berciaud S, Lalioui A, Angelliaume A, Lefevre Y. Efficacy, pain, and overall patient satisfaction with pediatric upper arm fracture reduction in the emergency department. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019 May;105(3):513-515.
- [23] Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA. Chronopharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution. *Pain.* 1995 Jun;61(3):375-381.
- [24] Hanks GW, Rose NM, Aherne GW, Piall EM, Fairfield S, Trueman T. Controlled-release morphine tablets. A double-blind trial in dental surgery patients. *Br J Anaesth.* 1981 Dec;53(12):1259-64.
- [25] Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol.* 1994 Feb;5(2):141-6.
- [26] McCormack JP, Warriner CB, Levine M, Glick N. A comparison of regularly dosed oral morphine and on-demand intramuscular morphine in the treatment of postsurgical pain. *Can J Anaesth.* 1993 Sep;40(9):819-24.
- [27] Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B, Gärtner J, Hellmich M, Hein R, Piel M, Cornely OA, Nauck F, Voltz R. EffenDys-Fentanyl Buccal Tablet for the Relief of Episodic Breathlessness in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Morphine-Controlled, Crossover, Phase II Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016 Nov;52(5):617-625.
- [28] Welsh J, Stuart JFB, Habeshaw T, Billiaert P, Kaye SB, Calman KC. Prospective cross over double-blind comparison of MST continus 30 mg and morphine sulphate solution cancer patients with pain. *Br-j-cancer,* 1983, 47(4), 568.

### **F. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania siarczuanu morfiny**

#### **EMA**

- [29] Charakterystyka Produktu Leczniczego Oramorph®.
- [30] Przegląd bezpieczeństwa i skuteczności doustnych leków opioidowych o zmodyfikowanym uwalnianiu III poziomu WHO w leczeniu bólu. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/modified-released-oral-opioids> (styczeń 2023)

#### **FDA**

- [31] Ulotka informacyjna dotycząca roztworu doustnego siarczuanu morfiny  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022195s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022195s006lbl.pdf) (styczeń 2023)
- [32] Ulotka informacyjna dotycząca roztworu doustnego siarczuanu morfiny  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022195s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022195s002lbl.pdf) (styczeń 2023)
- [33] Ulotka informacyjna dotycząca tabletek siarczuanu morfiny  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022207s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022207s004lbl.pdf) (styczeń 2023)
- [34] Komunikat FDA w sprawie bezpieczeństwa leków: FDA ostrzega przed kilkoma problemami związanymi z bezpieczeństwem opioidowych leków przeciwbólowych; wymaga zmiany etykiety. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda->

drug-safety-communication-fda-warns-about-several-safety-issues-opioid-pain-medicines-requires (styczeń 2023)

#### **Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb**

[35] Przegląd raportów przesyłanych do Lareb i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=N02AA01&drug=ORAMORPH+%28MORFINE%29> (styczeń 2023)

#### **Health Canada**

[36] Potencjalnie śmiertelna interakcja między opioidowymi lekami przeciwbólowymi o powolnym uwalnianiu a alkoholem. <https://www.canada.ca/en/news/archive/2005/08/potentially-fatal-interaction-between-slow-release-opioid-painkillers-alcohol.html> (styczeń 2023)

#### **G. Opracowania (badania) wtórne**

[37] Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.pub4. Accessed 13 January 2023.

[38] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD011056.

#### **H. Publikacje wykorzystane w części opisowej**

[39] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf), (luty 2023)

[40] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org) (luty 2023)

[41] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Wiley 2011

[42] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analzy-uwzględnione-we-19070663> (luty 2023)

[43] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). (luty 2023)

[44] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.

[45] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (luty 2023)

[46] Shea B.J., Reeves B.C., Wells G. i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

[47] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.

[48] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

[49] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.

[50] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.

[51] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriall J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.

- [52] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [53] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 11. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1581976053> (styczeń 2023)
- [54] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10. <https://icd.who.int/browse10/2010/en#/R52> (styczeń 2023)
- [55] International Association for the Study of Pain. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain> (styczeń 2023)
- [56] Wordliczek J., Dobrogowski J. Leczenie bólu. PZWL, Warszawa 2007: 11–27.
- [57] Thor P. (red.) Podstawy patofizjologii człowieka. Kraków; Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne VESALIUS, 2009.
- [58] Domżał T M. Ból przewlekły – problemy kliniczne i terapeutyczne. *Pol Prz Neurol* 2008; 1: 1-8.
- [59] Konturek S. Fizjologia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny. Wrocław; Elsevier Urban&Partner, 2007.
- [60] Jacob E, Kyle Mack A, Savendra M, Van Cleve L, Wilkie D. Adolescent Pediatric Pain Tool for Multidimensional Measurement of Pain in Children and Adolescents. *Pain Manag Nurs* 2014; 3: 694-706.
- [61] Van Cleve L, Bossert E, Beecroft P, Adlard K, Alvarez O, Savendra M. The Pain Experience of Children With Leukemia During the First Year After Diagnosis. *Nurs Res* 2004; 1: 1-10.
- [62] Kotlińska-Lemieszek A., Bączek E., Łuczak J.: Podstawy patofizjologii i diagnostyki bólów nowotworowych. Zespoły bólowe najczęściej występujące u pacjentów w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej. *Nowa Medycyna* 1999, 92(8), 15-25.
- [63] Goudas L.C., Bloch R., Gialeli-Goudas M. et al.: The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest.* 2005, 23(2): 182-90.
- [64] ESMO Patient Guide Series based on the ESMO Clinical Practice Guidelines. What is Cancer Pain? Let us answer some of your questions. 2019, European Society for Medical Oncology.
- [65] Breivik H., Cherny N., Collett B. et al.: Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann. Oncol.* 2009 Aug, 20(8), 1420-33.
- [66] WHO. Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2019, World Health Organisation. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390> (luty 2023)
- [67] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sevredol. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-02-24\\_2012\\_02\\_20\\_Sevredol\\_ChPL.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-02-24_2012_02_20_Sevredol_ChPL.pdf) (luty 2023)
- [68] Charakterystyka Produktu Leczniczego MST Continus. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-11-12\\_mst\\_continus\\_chpl-wersja\\_ostateczna.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-11-12_mst_continus_chpl-wersja_ostateczna.pdf) (luty 2023)
- [69] Charakterystyka Produktu Leczniczego Morphini sulfas WZF. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-05-31\\_morphini\\_sulfas\\_chpl\\_2012\\_zatw.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-05-31_morphini_sulfas_chpl_2012_zatw.pdf) (luty 2023)
- [70] Wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu, Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii dotyczące oceny farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory, *Ból* 2017, Tom 18, Nr 3, s. 11-53,
- [71] Wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB), Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) dotyczące zasad stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego, 2015, Tom 16, Nr 3.
- [72] Geppetti P, Benemei S. Pain treatment with opioids : achieving the minimal effective and the minimal interacting dose. *Clin Drug Investig.* 2009; 29 Suppl 1:3-16.
- [73] Uzasadnienie wniosku: Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA, NFZ), 2022.
- [74] Lazarus H, Fitzmartin RD, Goldenheim PD.A. Multi investigator clinical evaluation of oral controlled releasing morphine administered to cancer patients. *Hosp J* 1990; 6: 1-15.
- [75] Ferrell B. Effect of controlled release morphine on quality of life for cancer pain. *Oneal Nurs Forum* 1989; 16:4, 521-6.
- [76] Ventafridda V, Oliveri E, Caraceni A et al: A retrospective study on the use of oral morphine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1987; 2: 77-81.

- [77] Quiding H, Oikarinen V, Sane J, Sjoblad A-M. Analgesic efficacy after single and repeated doses of codeine and acetaminophen. *J Clin Pharmacol* 1984; 24:27-34.
- [78] Idem: A Monograph on the Management of Cancer Pain (cat no H42-2/4-1984E), Dept of Supply and Services, Ottawa, 1984: 18-29.
- [79] Twycross RG: Strong narcotic analgesics. *Clin Oncol* 1984; 3 (1): 109-133.
- [80] Hanks GW, Hoskin PJ: Opioid analgesics in the management of pain in patients with cancer. A review. *Palliative Med* 1987; 1: 1-25.
- [81] Lamerton RC. Evaluation of MST continus tablets 60 mg. and 100 mg. in the treatment of pain in terminal illness: a hospice overview. In: Wilkes E, Levy J eds. *Advanced in morphine therapy. The 1983 International Symposium on pain control. International Congress and Symposium Series The Royal Society of Medicine London* 1984;64:85-89.
- [82] Walsh TD. A controlled study of MST continus tablets for chronic pain in advanced cancer. In: Wilkes E, Levy J eds. *Advances in morphine therapy. The 1983 International Symposium on pain control. International Congress and Symposium Series The Royal Society of Medicine London* 1984;64:99- 102.
- [83] Dahlstrom B, Tamsen A, Paalzow L, Hartuig P. Pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:266- 279.
- [84] McQuay HJ, Moore RA, Glynn CJ, Lloyd WJ. High systemic availability of oral morphine sulphate solution and sustained release preparation. In: Fields HL, ed. *Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press* 1985;719-725.
- [85] Jumbelic MI. Deaths with transdermal fentanyl patches. *Am J Forensic Med Pathol* 2010 Mar; 31 (1): 18-21.
- [86] Gordon NC, Heller PH, Gear RW et al. Temporal factors in the enhancement of morphine analgesia by desipramine. *Pain* 1993; 53: 273-6.
- [87] de Mos M., de Bruijn A.G., Huygen F.J. i wsp. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*, 2007; 129: 12–20.
- [88] <https://instytutleczeniabolu.pl/82/neuralgia-popolpaskowa> (luty 2023)
- [89] Malec-Milewska M. Neuralgia popółpaścowa. *Medycyna Bólu MCKPUJ, Kraków* 2008: 1–6.
- [90] Kotlińska-Lemieszek A, Bączyk E, Ciałkowska-Rysz A, Łuczak J. Artykuł przeglądowy. Morfina w leczeniu bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Czy dobrze znamy ten lek? Jak go bezpiecznie stosować? *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 67–80

## **Badania wykluczone z analizy**

### **I. Opracowania wtórne - wykluczone**

- [91] Mariscal G, Morales J, Pérez S, Rubio-Belmar PA, Bovea-Marco M, Bas JL, Bas P, Bas T. Meta-analysis of the efficacy of ketamine in postoperative pain control in adolescent idiopathic scoliosis patients undergoing spinal fusion. *Eur Spine J.* 2022 Dec;31(12):3492-3499.
- [92] da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AW, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 17;(9):CD003115.
- [93] Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, Cole P, Moore RA. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD011669.
- [94] Collins SL, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Dec;16(6):388-402.
- [95] Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Sep;35(3):173-90
- [96] Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1(3):219-30.
- [97] Thirunavukarasu AJ, Hassan R, Savant SV, Hamilton DL. Analgesia for retinopathy of prematurity screening: A systematic review. *Pain Pract.* 2022 Sep;22(7):642-651.
- [98] McPherson C, Grunau RE. Pharmacologic Analgesia and Sedation in Neonates. *Clin Perinatol.* 2022 Mar;49(1):243-265.
- [99] Montandon G. The pathophysiology of opioid-induced respiratory depression. *Handb Clin Neurol.* 2022;1 88:339-355.

- [100] Borden BA, Jhun EH, Danahey K, Schierer E, Apfelbaum JL, Anitescu M, Knoebel R, Shahul S, Truong TM, Ratain MJ, O'Donnell PH. Appraisal and development of evidence-based clinical decision support to enable perioperative pharmacogenomic application. *Pharmacogenomics J.* 2021 Dec;21(6):691-711.
- [101] Gutierrez Y, Pourali SP, Kohn AH, Jones ME, Rajkumar JR, Armstrong AW. Topical opioid use in dermatologic disease: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2021 Nov;34(6):e15150.
- [102] Nambiar AR, Rana S, Rajagopal MR. Serious health-related suffering and palliative care in South Asian countries. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2021 Sep 1;15(3):169-173.
- [103] Li Y, Ma J, Lu G, Dou Z, Knaggs R, Xia J, Zhao S, Dong S, Yang L. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Aug 5;8(8):CD011108.
- [104] Gadd S, Cox N, Samuelson J, Kenney A, Turner K, Cochran G. Abuse-Deterrent Opioid Formulations and the Opioid Crisis: A Pharmacist's Perspective. *Ther Drug Monit.* 2021 Feb 1;43(1):35-41.
- [105] Chen LF, Yang CH, Lin TY, Pao PJ, Chu KC, Hsu CW, Bai CH, Du MH, Hsu YP. Effect of magnesium sulfate on renal colic pain: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 13;99(46):e23279.
- [106] Deer TR, Pope JE, Hanes MC, McDowell GC. Intrathecal Therapy for Chronic Pain: A Review of Morphine and Ziconotide as Firstline Options. *Pain Med.* 2019 Apr 1;20(4):784-798.
- [107] Chaves C, Remiao F, Cisternino S, Declèves X. Opioids and the Blood-Brain Barrier: A Dynamic Interaction with Consequences on Drug Disposition in Brain. *Curr Neuropharmacol.* 2017 Nov 14;15(8):1156-1173.
- [108] Dhillon S. Hydrocodone Bitartrate ER (Hysingla® ER): A Review in Chronic Pain. *Clin Drug Investig.* 2016 Nov;36(11):969-980.
- [109] Sullivan W, Hirst M, Beard S, Gladwell D, Fagnani F, López Bastida J, Phillips C, Dunlop WC. Economic evaluation in chronic pain: a systematic review and de novo flexible economic model. *Eur J Health Econ.* 2016 Jul;17(6):755-70.
- [110] Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Golzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sportsmed.* 2016;44(2):101-8. doi: 10.1080/00913847.2016.1168272. Epub 2016 Apr 4. PMID: 26985986; PMCID: PMC4932822.
- [111] Radulovic NS, Blagojevic PD, Randjelovic PJ, Stojanovic NM. The last decade of antinociceptive alkaloids: structure, synthesis, mechanism of action and prospect. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(17):2134-70.
- [112] Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;2012(7):CD008943.
- [113] Johnson F, Setnik B. Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended-release capsules: naltrexone release, pharmacodynamics, and tolerability. *Pain Physician.* 2011 Jul-Aug;14(4):391-406. PMID: 21785483.
- [114] Lyseng-Williamson KA. Fentanyl pectin nasal spray: in breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *CNS Drugs.* 2011 Jun 1;25(6):511-22.
- [115] Walter-Nicolet E, Annequin D, Biran V, Mitanchez D, Tourniaire B. Pain management in newborns: from prevention to treatment. *Paediatr Drugs.* 2010 Dec 1;12(6):353-65.
- [116] Webster LR, Fine PG. Approaches to improve pain relief while minimizing opioid abuse liability. *J Pain.* 2010 Jul;11(7):602-11.
- [117] Turgeon J, Gröning R, Sathyan G, Thippawong J, Richarz U. The pharmacokinetics of a long-acting OROS hydromorphone formulation. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010 Jan;7(1):137-44.
- [118] Ordóñez Gallego A, González Barón M, Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol.* 2007 May;9(5):298-307.
- [119] Anderson BJ, Palmer GM. Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006 Jun;19(3):285-92.
- [120] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879-923.
- [121] Vermeire A, Remon JP. Stability and compatibility of morphine. *Int J Pharm.* 1999 Sep 30;187(1):17-51.
- [122] Buckley MM, Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs.* 1990 Jan;39(1):86-109.

- [123] Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD012592.
- [124] Balch RJ, Trescot A. Extended-release morphine sulfate in treatment of severe acute and chronic pain. *J Pain Res.* 2010 Sep 21;3:191-200.
- [125] Melzack R, Ofiesh JG, Mount BM. The Brompton mixture: effects on pain in cancer patients. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 125-129.

#### **J. Badanie pierwotne - wykluczone**

- [126] Wei Chern Gan SR, Kamani T, Daniel M. Analgesia following adenotonsillar surgery in children: is Oramorph required in addition to paracetamol and ibuprofen? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017 Feb;134(1):23-25.
- [127] Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, Purser T. The reproducibility of bioavailability of oral morphine from solution under fed and fasted conditions. *J Pain Symptom Manage.* 1991 Oct;6(7):431-6.
- [128] Säwe J, Dahlström B, Rane A. Steady-state kinetics and analgesic effect of oral morphine in cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(4):537-42.
- [129] Hasselström J, Alexander N, Bringel C, Svensson JO, Säwe J. Single-dose and steady-state kinetics of morphine and its metabolites in cancer patients--a comparison of two oral formulations. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40(6):585-91.
- [130] Abdelghaffar NA, Farahat TE. Fluoroscopic anterior approach versus ultrasound guided superior hypogastric plexus neurolysis in cancer pelvic pain: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2022 Dec 27;22(1):403.
- [131] Gildeeva GN, Belostotsky AV, Ezhova EA, Yurkov VI. Bioequivalence study of morphine hydrochloride oral solution versus immediate release tablets. *Journal of Global Pharma Technology* 2019 11:6 (220-225) Supplement.
- [132] Perveen RA, Rahman MS. Strength, efficacy and tolerability of morphine solution with and without added preservatives: A comparative study. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 2015, 10:1 (116-124).
- [133] Abdelemam RM, Fares KM, Kamal SM. Effect of Combined Epidural Morphine and Midazolam on Postoperative Pain in Patients Undergoing Major Abdominal Cancer Surgery. *Clin J Pain.* 2022 Nov 1;38(11):693-699.
- [134] Xue Y, Huang Z, Cheng B, Sun J, Zhu H, Tang Y, Wang X. Analgesic efficacy and safety of nalbuphine versus morphine for perioperative tumor ablation: a randomized, controlled, multicenter trial. *Trials.* 2022 Oct 22;23(1):887.
- [135] Demoule A, Deleris R, Bureau C, Lebbah S, Decavèle M, Dres M, Similowski T, Dechartres A. Low dose of morphine to relieve dyspnea in acute respiratory failure (OpiDys): protocol for a double-blind randomized controlled study. *Trials.* 2022 Sep 30;23(1):828.
- [136] Brozovich AA, Incavo SJ, Lambert BS, Sullivan TC, Winger AE, Clyburn TA, Taraballi F, Park KJ. Intraosseous Morphine Decreases Postoperative Pain and Pain Medication Use in Total Knee Arthroplasty: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty.* 2022 Jun;37(6S):S139-S146.
- [137] Vincent S, Paskey T, Critchlow E, Mann E, Chapman T, Abboudi J, Jones C, Kirkpatrick W, Namdari S, Hammoud S, Ilyas AM. Prospective Randomized Study Examining Preoperative Opioid Counseling on Postoperative Opioid Consumption after Upper Extremity Surgery. *Hand (N Y).* 2022 Mar;17(2):200-205.
- [138] Urman RD, Khanna AK, Bergese SD, Buhre W, Wittmann M, Le Guen M, Overdyk FJ, Di Piazza F, Saager L. Postoperative opioid administration characteristics associated with opioid-induced respiratory depression: Results from the PRODIGY trial. *J Clin Anesth.* 2021 Jun;70:110167.
- [139] Abdel-Ghaffar HS, Askar FGE, Mohamed HH, Ibrahim NM, Abdel-Wahab AH, Abbas MS. Analgesic and Respiratory Effects of Two Doses of Morphine as an Adjunct to Bupivacaine in Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block in Upper Abdominal Surgery. *Pain Physician.* 2019 Sep;22(5):509-517. PMID: 31561652.
- [140] Neefjes ECW, van der Wijngaart H, van der Vorst MJDL, Ten Oever D, van der Vliet HJ, Beeker A, Rhodius CA, van den Berg HP, Berkhof J, Verheul HMW. Optimal treatment of opioid induced constipation in daily clinical practice - an observational study. *BMC Palliat Care.* 2019 Mar 29;18(1):31.
- [141] de Leeuw TG, Mangiarini L, Lundin R, Kaguelidou F, van der Zanden T, Pasqua OD, Tibboel D, Ceci A, de Wildt SN; GAPP consortium. Gabapentin as add-on to morphine for severe neuropathic or mixed pain in children from age 3 months



- to 18 years - evaluation of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of a new gabapentin liquid formulation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019 Jan 15;20(1):49.
- [142] Hirasawa N, Kurosaka K, Nishino M, Nakayama T, Matsubara M, Tsukada S. No Clinically Important Difference in Pain Scores After THA Between Periarticular Analgesic Injection and Placebo: A Randomized Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Sep;476(9):1837-1845.
- [143] Zaslansky R, Schramm C, Stein C, Güthoff C, Schmidt-Westhausen AM. Topical application of morphine for wound healing and analgesia in patients with oral lichen planus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Oral Investig*. 2018 Jan;22(1):305-311.
- [144] Ruiz-Castro M, San José Santos M, Rodríguez-Miguel A, de Abajo Iglesias FJ. Intraspinal administration of morphine hydrochloride combined with low doses of bupivacaine in hemorrhoidectomy: a clinical randomized trial. *Minerva Anestesiol*. 2017 Sep;83(9):930-938.
- [145] Reif I, Wincent A, Stiller CO. Intrathecal analgesia by bupivacaine is not enhanced by coadministration of morphine in patients with severe cancer-related pain: a randomized double-blind cross-over study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jun;55(6):525-532.
- [146] Jarruwale P, Ingkanart S, Panichkul S. Effectiveness of Intraperitoneal Bupivacaine in Reducing Postoperative Morphine Used among Total Abdominal Hysterectomy Patients at Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2016 Aug;99(8):868-76. PMID: 29947487.
- [147] Zhao JN, Kong M, Qi B, Ge DJ. Comparison of the morphine-sparing effect of intraoperative dexmedetomidine with and without loading dose following general anesthesia in multiple-fracture patients: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(33):e4576.
- [148] Akural E, Järvinmäki V, Alaniska K, Oikarinen K, Alahuhta S. Peripheral morphine reduces acute pain in inflamed tissue after third molar extraction: A double-blind, randomized, active-controlled clinical trial. *Scand J Pain*. 2016 Apr;11:59-64.
- [149] Kolacz M, Karlinski M, Walerzak K, Trzebicki J. Preoperative Local Administration of Morphine as an Add-on Therapy in Patients Undergoing Surgical Removal of an Odontogenic Maxillary Cyst. A Randomized, Double-Blind Pilot Study. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015 Fall;29(4):378-83.
- [150] Majidi A, Dinpanah H, Ashoori S, Motamed H, Tabatabaey A. Comparison of morphine-midazolam versus morphine injection for pain relief in patients with limb fractures - a clinical trial. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2015 Jan;21(1):22-6.
- [151] Graham RF, Hughes JR, Johnson AE, Cuenca PJ, Mosely T. Intra-articular Morphine versus Lidocaine for Acute Knee Pain. *J Spec Oper Med*. 2014 Summer;14(2):74-79.
- [152] Peravali R, Brock R, Bright E, Mills P, Petty D, Alberts J. Enhancing the Enhanced Recovery Program in Colorectal Surgery - Use of Extended-Release Epidural Morphine (DepoDur®). *Ann Coloproctol*. 2014 Aug;30(4):186-91.
- [153] Benziger DP, Kaiko RF, Miotto JB, Fitzmartin RD, Reder RF, Chasin M. Differential effects of food on the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution. *J Pharm Sci*. 1996 Apr;85(4):407-10.
- [154] Broomhead A, Kerr R, Tester W, O'Meara P, Maccarrone C, Bowles R, Hodsman P. Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Aug;14(2):63-73.
- [155] Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain*. 1997 Oct;73(1):37-45.
- [156] Likar R, Sittl R, Gragger K, Pipam W, Blatnig H, Breschan C, Schalk HV, Stein C, Schäfer M. Peripheral morphine analgesia in dental surgery. *Pain*. 1998 May;76(1-2):145-50.
- [157] Gupta A, Axelsson K, Allvin R, Liszka-Hackzell J, Rawal N, Althoff B, Augustini BG. Postoperative pain following knee arthroscopy: the effects of intra-articular ketorolac and/or morphine. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 May-Jun;24(3):225-30.
- [158] Maccarrone C, West RJ, Broomhead AF, Hodsman GP. Single dose pharmacokinetics of Kapanol® a new oral sustained-release morphine formulation. *Drug Investigation* 1994, 7:5, 262-274.
- [159] Fiske WD, Jobses J, Xiang Q, Chang SC, Benedek IH. The effects of ethanol on the bioavailability of oxymorphone extended-release tablets and oxymorphone crush-resistant extended-release tablets. *J Pain*. 2012 Jan;13(1):90-9.

- [160] De Bernardi M, De Bernardi F, Colobmo P. Randomised crossover comparison of the pharmacokinetic profiles of two sustained release morphine sulfate formulations in patients with cancer-related pain. *Clinical Drug Investigation*, 1997, 14:SUPPL. 1 (28-33).
- [161] Comer SD, Metz VE, Cooper ZD, Kowalczyk WJ, Jones JD, Sullivan MA, Manubay JM, Vosburg SK, Smith ME, Peysen D, Saccone PA. Comparison of a drug versus money and drug versus drug self-administration choice procedure with oxycodone and morphine in opioid addicts. *Behav Pharmacol*. 2013 Sep;24(5-6):504-16.
- [162] Sun J, Wu X, Xu X, Jin L, Han N, Zhou R. A comparison of epidural magnesium and/or morphine with bupivacaine for postoperative analgesia after cesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2012 Oct;21(4):310-6.
- [163] Hauber AB, Fleischmann J, Lothgren M, Wilson M, Lam A, Dubois D, Sabatowski R. Economic evaluation of OROS hydromorphone for chronic pain: a Pan-European perspective. *J Opioid Manag*. 2011 Jul-Aug;7(4):287-96.
- [164] Raffaelli W, Righetti D, Sarti D, Balestri M, Ferioli I, Monterubbianesi MC, Caminiti A. Ziconotide: A rapid detoxification protocol for the conversion from intrathecal morphine--the Raffaelli Detoxification Model. *J Opioid Manag*. 2011 Jan-Feb;7(1):21-6.
- [165] Eroglu A, Saracoglu S, Erturk E, Kosucu M, Kerimoglu S. A comparison of intraarticular morphine and bupivacaine for pain control and outpatient status after an arthroscopic knee surgery under a low dose of spinal anaesthesia. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Nov;18(11):1487-95.
- [166] Lazarczyk M, Matyja E, Lipkowski AW. A comparative study of morphine stimulation and biphalin inhibition of human glioblastoma T98G cell proliferation in vitro. *Peptides*. 2010 Aug;31(8):1606-12.
- [167] Johnson FK, Stark JG, Bieberdorf FA, Stauffer J. Relative oral bioavailability of morphine and naltrexone derived from crushed morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended-release capsules versus intact product and versus naltrexone solution: a single-dose, randomized-sequence, open-label, three-way crossover trial in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2010 Jun;32(6):1149-64.
- [168] Ziegler CM, Wiechnik J, Mühling J. Analgesic effects of intra-articular morphine in patients with temporomandibular joint disorders: a prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar;68(3):622-7.
- [169] Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault CG, Dulguerov P, Allal A, Desmeules J, Herrmann FR, Pautex S. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study. *J Palliat Med*. 2010 Feb;13(2):125-8.
- [170] Yuan Y, Chen JY, Guo H, Zhang Y, Liang DM, Zhou D, Zhao H, Lin F. Relief of abdominal pain by morphine without altering physical signs in acute appendicitis. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Jan 20;123(2):142-5. PMID: 20137360.
- [171] Baftiu N, Hadri B, Mustafa A. Comparison of epidural morphine versus intramuscular morphine for postoperative analgesia. *Med Arh*. 2010;64(4):231-4. PMID: 21246923.
- [172] Kidd S, Brennan S, Stephen R, Minns R, Beattie T. Comparison of morphine concentration-time profiles following intravenous and intranasal diamorphine in children. *Arch Dis Child*. 2009 Dec;94(12):974-8.
- [173] Bektas F, Eken C, Karadeniz O, Goksu E, Cubuk M, Cete Y. Intravenous paracetamol or morphine for the treatment of renal colic: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2009 Oct;54(4):568-74.
- [174] Nesher N, Ekstein MP, Paz Y, Marouani N, Chazan S, Weinbroum AA. Morphine with adjuvant ketamine vs higher dose of morphine alone for immediate postthoracotomy analgesia. *Chest*. 2009 Jul;136(1):245-252.
- [175] Friedman Z, Katznelson R, Phillips SR, Zanchetta C, Nistor OI, Eisen LB, Siddiqui N. A randomized double-blind comparison of a morphine-fentanyl combination vs. morphine alone for patient-controlled analgesia following bowel surgery. *Pain Pract*. 2008 Jul-Aug;8(4):248-52.
- [176] Canbay O, Celebi N, Uzun S, Sahin A, Celiker V, Aypar U. Topical ketamine and morphine for post-tonsillectomy pain. *Eur J Anaesthesiol*. 2008 Apr;25(4):287-92.
- [177] Stoker DG, Reber KR, Waltzman LS, Ernst C, Hamilton D, Gawarecki D, Mermelstein F, McNicol E, Wright C, Carr DB. Analgesic efficacy and safety of morphine-chitosan nasal solution in patients with moderate to severe pain following orthopedic surgery. *Pain Med*. 2008 Jan-Feb;9(1):3-12.
- [178] Han CD, Lee DH, Yang IH. Intra-synovial ropivacaine and morphine for pain relief after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, double blind study. *Yonsei Med J*. 2007 Apr 30;48(2):295-300.

- [179] Chang KY, Chang WK, Chang WL, Lin SM, Chan KH, Sung CS, Tsou MY. Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with buprenorphine versus morphine after lumbar spinal fusion--a prospective randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2006 Sep;44(3):153-9.
- [180] Lundeberg S, Hatava P, Lagerkranser M, Olsson GL. Perception of pain following rectal administration of morphine in children: a comparison of a gel and a solution. *Paediatr Anaesth*. 2006 Feb;16(2):164-9.
- [181] Kaczmarzyk T, Stypulkowska J. Assessment of the effectiveness of peripheral administration of morphine with local articaine anaesthesia for surgery in inflamed oral and maxillofacial tissues. *Pain*. 2005 Jun;115(3):348-354.
- [182] Goodman SR, Drachenberg AM, Johnson SA, Negron MA, Kim-Lo SH, Smiley RM. Decreased postpartum use of oral pain medication after a single dose of epidural morphine. *Reg Anesth Pain Med*. 2005 Mar-Apr;30(2):134-9.
- [183] Niiyama Y, Kawamata T, Shimizu H, Omote K, Namiki A. The addition of epidural morphine to ropivacaine improves epidural analgesia after lower abdominal surgery. *Can J Anaesth*. 2005 Feb;52(2):181-5.
- [184] Reeves M. Does the provision of pre-prepared morphine solution alter the administration of opioids to patients in the recovery room? *Anaesth Intensive Care*. 2004 Feb;32(1):31-2.
- [185] Unlüğenç H, Ozalevli M, Güler T, Işık G. Postoperative pain management with intravenous patient-controlled morphine: comparison of the effect of adding magnesium or ketamine. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 May;20(5):416-21.
- [186] Drosos GI, Vlachonikolis IG, Papoutsidakis AN, Gavalas NS, Anthopoulos G. Intra-articular morphine and postoperative analgesia after knee arthroscopy. *Knee*. 2002 Dec;9(4):335-40.
- [187] Cherng CH, Wong CS, Chang FL, Ho ST, Lee CH. Epidural morphine delays the onset of tourniquet pain during epidural lidocaine anesthesia. *Anesth Analg*. 2002 Jun;94(6):1614-6, table of contents.
- [188] Illum L, Watts P, Fisher AN, Hinchcliffe M, Norbury H, Jabbal-Gill I, Nankervis R, Davis SS. Intranasal delivery of morphine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Apr;301(1):391-400.
- [189] Park JY, Lee GW, Kim Y, Yoo MJ. The efficacy of continuous intrabursal infusion with morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after subacromial arthroscopy. *Reg Anesth Pain Med*. 2002 Mar-Apr;27(2):145-9.
- [190] Franceschi F, Rizzello G, Cataldo R, Denaro V. Comparison of morphine and ropivacaine following knee arthroscopy. *Arthroscopy*. 2001 May;17(5):477-80.
- [191] Haemmig RB, Tschacher W. Effects of high-dose heroin versus morphine in intravenous drug users: a randomised double-blind crossover study. *J Psychoactive Drugs*. 2001 Apr-Jun;33(2):105-10.
- [192] Yeh HM, Chen LK, Shyu MK, Lin CJ, Sun WZ, Wang MJ, Mok MS, Tsai SK. The addition of morphine prolongs fentanyl-bupivacaine spinal analgesia for the relief of labor pain. *Anesth Analg*. 2001 Mar;92(3):665-8.
- [193] Fudin J, Smith HS, Toledo-Binette CS, Kenney E, Yu AB, Boutin R. Use of continuous ambulatory infusions of concentrated subcutaneous (s.q.) hydromorphone versus intravenous (i.v.) morphine: cost implications for palliative care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2000 Sep-Oct;17(5):347-53.
- [194] Yarussi A, Sands R, Edge S, Lema MJ, de Leon-Casasola OA. Evaluation of peripheral morphine analgesia for lumpectomy and axillary node dissection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Mar-Apr;24(2):142-5.
- [195] Ceremuga TE, Gelinias EA, Gonzales JL, Ramos-Alarilla JM. Evaluation of the effects of the addition of morphine sulfate to a standard Bier block solution in peripheral arm surgery. *AANA J*. 1998 Oct;66(5):459-65.
- [196] Chung CJ, Kim JS, Park HS, Chin YJ. The efficacy of intrathecal neostigmine, intrathecal morphine, and their combination for post-cesarean section analgesia. *Anesth Analg*. 1998 Aug;87(2):341-6.
- [197] Gentili M, Houssel P, Osman M, Henel D, Juhel A, Bonnet F. Intra-articular morphine and clonidine produce comparable analgesia but the combination is not more effective. *Br J Anaesth*. 1997 Nov;79(5):660-1.
- [198] France JC, Jorgenson SS, Lowe TG, Dwyer AP. The use of intrathecal morphine for analgesia after posterolateral lumbar fusion: a prospective, double-blind, randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997 Oct 1;22(19):2272-7.
- [199] Duckett JW, Cangiano T, Cubina M, Howe C, Cohen D. Intravesical morphine analgesia after bladder surgery. *J Urol*. 1997 Apr;157(4):1407-9.
- [200] Pace S, Burke TF. Intravenous morphine for early pain relief in patients with acute abdominal pain. *Acad Emerg Med*. 1996 Dec;3(12):1086-92.

- [201] Cepeda MS, Delgado M, Ponce M, Cruz CA, Carr DB. Equivalent outcomes during postoperative patient-controlled intravenous analgesia with lidocaine plus morphine versus morphine alone. *Anesth Analg.* 1996 Jul;83(1):102-6.
- [202] Lundeberg S, Beck O, Olsson GL, Boreus LO. Rectal administration of morphine in children. Pharmacokinetic evaluation after a single-dose. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996 Apr;40(4):445-51.
- [203] Masood AR, Thomas SH. Systemic absorption of nebulized morphine compared with oral morphine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1996 Mar;41(3):250-2.
- [204] Rainov NG, Gutjahr T, Burkert W. Intra-operative epidural morphine, fentanyl, and droperidol for control of pain after spinal surgery. A prospective, randomized, placebo-controlled, and double-blind trial. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(1):33-9.
- [205] McNeill TW, Andersson GB, Schell B, Sinkora G, Nelson J, Lavender SA. Epidural administration of methylprednisolone and morphine for pain after a spinal operation. A randomized, prospective, comparative study. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 Dec;77(12):1814-8.
- [206] De Conno F, Ripamonti C, Saita L, MacEachern T, Hanson J, Bruera E. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain. *J Clin Oncol.* 1995 Apr;13(4):1004-8.
- [207] Castagnera L, Maurette P, Pointillart V, Vital JM, Erny P, SÉNÉGAS J. Long-term results of cervical epidural steroid injection with and without morphine in chronic cervical radicular pain. *Pain.* 1994 Aug;58(2):239-243.
- [208] Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, Pace NL, Stanley TH. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology.* 1993 Jul;79(1):49-59; discussion 25A.
- [209] Morgan DJ, McCormick Y, Cosolo W, Roller L, Zalberg J. Prolonged release of morphine alkaloid from a lipophilic suppository base in vitro and in vivo. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1992 Dec;30(12):576-81.
- [210] Abboud TK, Zhu J, Reyes A, Miller H, Steffens Z, Afrasiabi K, Afrasiabi A, Sherman G, Emershad B. Effect of subarachnoid morphine on the incidence of spinal headache. *Reg Anesth.* 1992 Jan-Feb;17(1):34-6.
- [211] Jones SF, McQuay HJ, Moore RA, Hand CW. Morphine and ibuprofen compared using the cold pressor test. *Pain.* 1988 Aug;34(2):117-122. doi: 10.1016/0304-3959(88)90156-X.
- [212] Fischer IW, Gram M, Hansen TW i wsp. Cortical and spinal assessment - a comparative study using encephalography and the nociceptive withdrawal reflex. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2017 Mar-Apr;84:37-43.
- [213] Friedman EW, Webber AB, Osborn H, Schwartz S. Oral analgesia for treatment of painful crisis in sickle cell anemia. *Ann Emerg Med* 537. 1986 Jul;15(7):787-91.
- [214] Syed MI, Magos TA, Singh J, Montague ML. A new analgesia regimen after (adeno) tonsillectomy in children: a pilot study. *Clin Otolaryngol.* 2016 Dec;41(6):660-665.
- [215] Stauffer J, Setnik B, Sokolowska M, Romach M, Johnson F, Sellers E. Subjective effects and safety of whole and tampered morphine sulfate and naltrexone hydrochloride (ALO-01) extended-release capsules versus morphine solution and placebo in experienced non-dependent opioid users: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(12):777-90.
- [216] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02591017>
- [217] Leppert W. Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain. *Nowotwory* 2001 51:3 (257-266)
- [218] Radbruch L, Loick G, Schulzeck S i wsp. Intravenous titration with morphine for severe cancer pain: report of 28 cases. *Clin J Pain.* 1999 Sep;15(3):173-8.
- [219] Melzack R, Mount BM, Gordon JM. The Brompton mixture versus morphine solution given orally: effects on pain. *Can Med Assoc J.* 1979 Feb 17;120(4):435-8.
- [220] Lloret-Linares C, Hirt D, Bardin C i wsp. Does body composition of obese patients correlate with morphine pharmacokinetics? *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2013 27 SUPPL. 1 (72-)
- [221] Gajula MK. Spectrum of patients on oral morphine solution therapy-an Indian experience. *Supportive Care in Cancer* 2012 20 SUPPL. 1 (S108-)

- [222] Gamburg H, Riis J, Christrup L, Krantz T. Effect of intraoral and subcutaneous morphine on dyspnea at rest in terminal patients with primary lung cancer or lung metastases. *J Opioid Manag.* 2013 Jul-Aug;9(4):269-74.
- [223] Barkin RL, Shirazi D, Kinzler E. Effect of ethanol on the release of morphine sulfate from Oramorph SR tablets. *Am J Ther.* 2009 Nov-Dec;16(6):482-6.
- [224] Heinrich-Nols J, Schug BS, Evers G, Larsimont V, Elze M, Blume HH, Lee LS, Crawford F. Bioequivalence study of two morphine extended release formulations after multiple dosing in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999 Mar;37(3):153-8.
- [225] Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1588-93.
- [226] Miller AJ, Smith KJ. Effect of food on the comparative pharmacokinetics of modified-release morphine tablet formulations, Oramorph SR and MST Continus. *Br J Clin Pharmacol.* 1996 Nov;42(5):645-7.
- [227] Cooper SA, Fitzmartin R, Slywka J, Buckley BJ, Kaiko R, Goldenheim PD, Mooar P, Witte JF, Hersh EV. Analgesic efficacy and safety of two oral controlled-release morphine preparations in orthopedic postoperative pain. *Adv Ther.* 1994 Sep-Oct;11(5):213-27.
- [228] Drake J, Kirkpatrick CT, Aliyar CA, Crawford FE, Gibson P, Horth CE. Effect of food on the comparative pharmacokinetics of modified-release morphine tablet formulations: Oramorph SR and MST Continus. *Br J Clin Pharmacol.* 1996 May;41(5):417-20.
- [229] Bloomfield SS, Cissell GB, Mitchell J, Barden TP, Kaiko RF, Fitzmartin RD, Grandy RP, Komorowski J, Goldenheim PD. Analgesic efficacy and potency of two oral controlled-release morphine preparations. *Clin Pharmacol Ther.* 1993 Apr;53(4):469-78.
- [230] Bass J, Shepard KV, Lee JW, Hulse J. An evaluation of the effect of food on the oral bioavailability of sustained-release morphine sulfate tablets (ORAMORPH SR) after multiple doses. *J Clin Pharmacol.* 1992 Nov;32(11):1003-7.
- [231] Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM, Plummer JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain.* 1997 Feb;69(3):295-302
- [232] Currow DC, Clark K, Louw S, Fazekas B, Greene A, Sanderson CR. A randomized, double-blind, crossover, dose ranging study to determine the optimal dose of oral opioid to treat breakthrough pain for patients with advanced cancer already established on regular opioids. *Eur J Pain.* 2020 May;24(5):983-991
- [233] De Gregori S, Minella CE, De Gregori M, Tinelli C, Ranzani GN, Govoni S, Allegri M, Regazzi M. Clinical pharmacokinetics of morphine and its metabolites during morphine dose titration for chronic cancer pain. *Ther Drug Monit.* 2014 Jun;36(3):335-44.
- [234] Ripamonti CI, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Luzzani M, Maltoni M, De Conno F; MERITO Study Group. Normal-release oral morphine starting dose in cancer patients with pain. *Clin J Pain.* 2009 Jun;25(5):386-90.
- [235] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Ficorella C, Verna L, Tirelli W, Villari P, Arcuri E. Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage.* 2006 Mar;31(3):242-7.
- [236] Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, Hval B, Borchgrevink PC. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain.* 2003 Jan;101(1-2):193-8.
- [237] Ridgway D, Sopata M, Burneckis A, Jespersen L, Andersen C. Clinical efficacy and safety of once-daily dosing of a novel, prolonged-release oral morphine tablet compared with twice-daily dosing of a standard controlled-release morphine tablet in patients with cancer pain: a randomized, double-blind, exploratory crossover study. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Apr;39(4):712-20.
- [238] Khojasteh A, Evans W, Reynolds RD, Thomas G, Savarese JJ. Controlled-release oral morphine sulfate in the treatment of cancer pain with pharmacokinetic correlation. *J Clin Oncol.* 1987 Jun;5(6):956-61. doi: 10.1200/JCO.1987.5.6.956. PMID: 3585450.
- [239] Boureau F, Saudubray F, d'Arnoux C, Vedrenne J, Estève M, Roquefeuil B, Siou DK, Brunet R, Ranchère JY, Roussel P, et al. A comparative study of controlled-release morphine (CRM) suspension and CRM tablets in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1992 Oct;7(7):393-9.

- [240] Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *J Clin Oncol*. 1995 Jun;13(6):1520-7.
- [241] Magnani C, Giannarelli D, Calvieri A, Dardeli A, Eusepi G, Restuccia MR, Mastroianni C, Casale G. Breakthrough cancer pain tailored treatment: which factors influence the medication choice? An observational, prospective and cross-sectional study in patients with terminal cancer. *Postgrad Med J*. 2018 Oct;94(1116):566-570.
- [242] Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gaertner J, Sabatowski R. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med*. 2005 Aug;8(4):743-50.
- [243] Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet*. 1997 Nov 8;350(9088):1358-61.
- [244] Christensen KS, Cohen AE, Mermelstein FH, Hamilton DA, McNicol E, Babul N, Carr DB. The analgesic efficacy and safety of a novel intranasal morphine formulation (morphine plus chitosan), immediate release oral morphine, intravenous morphine, and placebo in a postsurgical dental pain model. *Anesth Analg*. 2008 Dec;107(6):2018-24.
- [245] Lynch PM, Butler J, Huerta D, Tsals I, Davidson D, Hamm S. A pharmacokinetic and tolerability evaluation of two continuous subcutaneous infusion systems compared to an oral controlled-release morphine. *Journal of pain and symptom management*, 2000, 19(5), 348-356 | added to CENTRAL: 31 October 2003 | 2003 Issue 4.
- [246] Bourke M, Hayes A, Doyle M, McCarroll M. A comparison of regularly administered sustained release oral morphine with intramuscular morphine for control of postoperative pain. *Anesth Analg*. 2000 Feb;90(2):427-30.
- [247] Fell D, Chmielewski A, Smith G. Postoperative analgesia with controlled-release morphine sulphate: comparison with intramuscular morphine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Jul 10;285(6335):92-4.
- [248] Calava JM, Patt RB, Reddy S, Varma DG, Chiang J. Psoas sheath chemical neurolysis for management of intractable leg pain from metastatic liposarcoma. *Clin J Pain*. 1996 Mar;12(1):69-75.
- [249] Choi YK, Novembre E. Continuous inferior mesenteric ganglion block for the control of abdominal pain. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Jul-Aug;24(4):358-60.
- [250] Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989 Apr;27(4):499-505.
- [251] Tateishi M, Ohashi K, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamaguchi J, Fujioka H, Izawa K, Masada M. Interindividual variation in the ratio between plasma morphine and its metabolites in cancer patients. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2003;23(2-3):75-82.
- [252] Crews JC, Denson DD. Recovery of morphine from a controlled-release preparation. A source of opioid abuse. *Cancer*. 1990 Dec 15;66(12):2642-4.
- [253] Yuta A, Tatematsu M, Tokuriki T, Yoshimura E, Yamada H, Majima Y, Sakakura Y. Continuous infusion of high dose morphine for pain management in a patient with dysphagia due to hypopharyngeal cancer. *Practica Otologica* 1995 88:7 (925-929)
- [254] Tassinari D, Masi A, Sartori S, Nielsen I, Ravaioli A. Atypical absorption of morphine sulphate through oral mucosa: an unusual case of acute opioid poisoning. *J Pain Symptom Manage*. 1995 Jul;10(5):405-7.
- [255] Mercadante S, Serretta R, Casuccio A. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Symptom Manage*. 2001 May;21(5):369-72.
- [256] Weinbroum AA, Gorodetzky A, Nirkin A, Kollender Y, Bickels J, Marouani N, Rudick V, Meller I. Dextromethorphan for the reduction of immediate and late postoperative pain and morphine consumption in orthopedic oncology patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Cancer*. 2002 Sep 1;95(5):1164-70.
- [257] Mohamed SA, Ahmed DG, Mohamad MF. Chemical neurolysis of the inferior hypogastric plexus for the treatment of cancer-related pelvic and perineal pain. *Pain Res Manag*. 2013 Sep-Oct;18(5):249-52. d
- [258] Wu TT, Wang ZG, Ou WL, Wang J, Yao GQ, Yang B, Rao ZG, Gao JF, Zhang BC. Intravenous flurbiprofen axetil enhances analgesic effect of opioids in patients with refractory cancer pain by increasing plasma  $\beta$ -endorphin. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(24):10855-60.

- [259] Amin P, Roeland E, Atayee R. Case report: efficacy and tolerability of ketamine in opioid-refractory cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014 Sep;28(3):233-42.
- [260] Jamalian SM, Sotodeh M, Mohaghegh F. Comparison of sublingual buprenorphine and intravenous morphine in reducing bone metastases associated pain in cancer patients. *European Journal of Translational Myology* 2019 29:2
- [261] Silverman S, Raffa RB, Cataldo MJ, Kwarcinski M, Ripa SR. Use of immediate-release opioids as supplemental analgesia during management of moderate-to-severe chronic pain with buprenorphine transdermal system. *Journal of Pain Research* 2017 10 (1255-1263).
- [262] Mikkelsen Lynch P, Butler J, Huerta D, Tsals I, Davidson D, Hamm S. A pharmacokinetic and tolerability evaluation of two continuous subcutaneous infusion systems compared to an oral controlled-release morphine. *J Pain Symptom Manage.* 2000 May;19(5):348-56.
- [263] Anderson RJ, Corbett B, Ly BT. A Case of Acute Pericarditis Following Intravenous Injection of Crushed Morphine Tablets. *J Psychoactive Drugs.* 2016 Nov-Dec;48(5):355-358.
- [264] Jonsson B, Backman E, Salmonson H, Höjer J. Injection of crushed tablets--a prospective observational study. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 Nov;52(9):982-3.
- [265] Melson TI, Boyer DL, Minkowitz HS, Turan A, Chiang YK, Evashenk MA, Palmer PP. Sufentanil sublingual tablet system vs. intravenous patient-controlled analgesia with morphine for postoperative pain control: a randomized, active-comparator trial. *Pain Pract.* 2014 Nov;14(8):679-88.
- [266] Ostrop NJ, Lamb J, Reid G. Intravaginal morphine: an alternative route of administration. *Pharmacotherapy.* 1998 Jul-Aug;18(4):863-5. PMID: 9692663.
- [267] Pang WW, Mok MS, Huang S, Hwang MH. The analgesic effect of fentanyl, morphine, meperidine, and lidocaine in the peripheral veins: a comparative study. *Anesth Analg.* 1998 Feb;86(2):382-6.
- [268] Bell MD, Murray GR, Mishra P, Calvey TN, Weldon BD, Williams NE. Buccal morphine--a new route for analgesia? *Lancet.* 1985 Jan 12;1(8420):71-3.
- [269] Banning AM, Schmidt JF, Chraemmer-Jørgensen B, Risbo A. Comparison of oral controlled release morphine and epidural morphine in the management of postoperative pain. *Anesth Analg.* 1986 Apr;65(4):385-8. PMID: 3954112.
- [270] Bloor RN, Smallbridge NJ. Intravenous use of slow release morphine sulphate tablets. *BMJ.* 1990 Mar 10;300(6725):640-1.
- [271] Velázquez Rivera I, Muñoz Garrido JC, García Velasco P, España Ximénez de Enciso I, Velázquez Clavarana L. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. *Adv Ther.* 2014 Jan;31(1):107-17. doi: 10.1007/s12325-013-0086-4. Epub 2014 Jan 3
- [272] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003658-34/FR>
- [273] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01322360>
- [274] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03429400>
- [275] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01226186>
- [276] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02869321>
- [277] <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00715947/full>
- [278] <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01057375/full>
- [279] <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01201325/full>
- [280] <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00096194/full>

## 19. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej. ....	30
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań wtórnych do analizy klinicznej. ....	31
Tabela 3. Klasyfikacja bólu wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [54]. ....	42
Tabela 4. Sposób refundacji preparatów morfiny w leczeniu bólu silnego, w szczególności nowotworowego, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na styczeń 2023) [43]. ....	50
Tabela 5. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania siarczanu morfiny w przypadku wystąpienia silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności w bólu nowotworowym. ....	58
Tabela 6. Opis metodyki badania Thirwell i wsp. 1989 [5]. ....	64
Tabela 7. Opis metodyki badania Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7]. ....	66
Tabela 8. Opis metodyki badania Ventafridda i wsp. 1989 [8]. ....	68
Tabela 9. Opis metodyki badania Panish i wsp. 1993 [9]. ....	70
Tabela 10. Opis metodyki badania Finn i wsp. 1993 [10]. ....	71
Tabela 11. Opis metodyki badania Walsh i wsp. 1992 [11]. ....	73
Tabela 12. Opis metodyki badania Deschamps i wsp. 1992 [12]. ....	76
Tabela 13. Natężenie bólu w skali PPI w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [5]. ....	77
Tabela 14. Natężenie bólu w skali VAS w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6]. ....	78
Tabela 15. Natężenie bólu w skali PPI w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6]. ....	80
Tabela 16. Ocena natężenia bólu w skali VAS i w skali oceny bólu przez pielęgniarkę w 7. dniu leczenia względem wartości wyjściowej w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [9]. ....	82
Tabela 17. Czas snu w ciągu dnia i w nocy w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [9]. ....	83
Tabela 18. Średnie wyniki uzyskane w skali VAS dla bólu w obu grupach terapeutycznych w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego, ocenianych w trzech punktach czasowych w 3. i 6. dniu badania [10]. ....	84
Tabela 19. Liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podczas ostatnich 4 godzin w czasie 12-godzinnej przerwy w leczeniu [10]. ....	84
Tabela 20. Średnie wyniki uzyskane w skali VAS dla bólu w obu grupach terapeutycznych w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego, ocenianych w trzech punktach czasowych w 3. i 6. dniu badania [11]. ....	86
Tabela 21. Liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podczas dwóch 24-godzinnych okresów obserwacji (w 3. i 6. dniu) [11]. ....	86
Tabela 22. Liczba pacjentów doświadczających bólu przebijającego w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu podczas ostatnich 4 godzin 12-godzinnej przerwy w leczeniu (w 3. i 6. dniu) [11]. ....	87
Tabela 23. Liczba bólów przebijających dziennie, które wymagały ratunkowych dawek morfiny w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [11]. ....	87



Tabela 24. Ocena natężenia bólu w skali VAS (cm) w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu przez 7 dni [12].....	88
Tabela 25. Średnia dawka zastosowanej dodatkowej morfiny w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego leczonych roztworem morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletkami morfiny o przedłużonym uwalnianiu przez 7 dni [12].....	89
Tabela 26. Ocena nasilenia nudności w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [5].....	90
Tabela 27. Średnie oceny nasilenia działań/zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6], [7]. .....	90
Tabela 28. Działania/zdarzenia niepożądane występujące w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego w pierwszym tygodniu badania po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [8].....	91
Tabela 29. Działania/zdarzenia niepożądane występujące w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [9]. .....	92
Tabela 30. Preferencje pacjentów dotyczące dalszego leczenia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [9]. .....	92
Tabela 31. Średnie wyniki w skali VAS dla nasilenia nudności, sedacji, lęku i depresji w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [10]. .....	93
Tabela 32. Średnie wyniki w skali VAS dla nasilenia nudności, sedacji, lęku i depresji w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu [11]. .....	94
Tabela 33. Średnie wyniki w skali VAS dla nasilenia nudności, sedacji, lęku i depresji w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu w trzech punktach czasowych [11].....	94
Tabela 34. Nasilenie działań niepożądanych występujące w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i roztworu o natychmiastowym uwalnianiu [12]. .....	96
Tabela 35. Opis metodyki badania Faura i wsp. 1993 [13]. .....	97
Tabela 36. Opis metodyki badania MERITO [14].....	98
Tabela 37. Natężenie bólu i łagodzenie bólu oceniane za pomocą zmiennych kategoriycznych i w skali VAS w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu doustnego roztworu siarczanu morfiny i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [3]. .....	100
Tabela 38. Czas z kontrolą bólu w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu [14]. .....	101
Tabela 39. Nasilenie bólu w skali numerycznej* w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu [14]. .....	102
Tabela 40. Profil bezpieczeństwa roztworu siarczanu morfiny z uwzględnieniem średniego nasilenia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego [14].....	103
Tabela 41. Opis metodyki badania Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2].....	104
Tabela 42. Opis metodyki badania Oxberry i wsp. 2011 [3], [4] .....	105
Tabela 43. Opis metodyki badania ORTIBER [15]. .....	107
Tabela 44. Opis metodyki badania TIME [16]. .....	108

Tabela 45. Opis metodyki badania ORTIBARN [17].....	110
Tabela 46. Zmiana wyniku King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) i wyniku kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (GAD7) od wizyty początkowej do 1 godziny po pierwszej dawce leki i do okresu obserwacji w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu innego niż nowotworowy stosujących doustne krople siarczanu morfiny lub placebo [1], [2]. .....	112
Tabela 47. Czas do uśmierzenia bólu przebijającego w populacji pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym po zastosowaniu ratunkowej dawki siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu, w czasie terapii siarczanem morfiny o przedłużonym uwalnianiu [15].	113
Tabela 48. Dzielne nasilenie bólu w skali numerycznej (0-10)* w populacji pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym w czasie stosowania roztworu morfiny o szybkim uwalnianiu [16].	113
Tabela 49. Stan sprawności w skali Karnofsky'ego w populacji pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym w czasie stosowania roztworu morfiny o szybkim uwalnianiu [16].	114
Tabela 50. Liczba epizodów intensywnego bólu [bólu przebijającego] w populacji pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym po zastosowaniu roztworu morfiny o szybkim uwalnianiu, w podgrupie pacjentów z bólem nowotworowym [16].	114
Tabela 51. Nasilenie bólu w skali numerycznej (0-10)^, w czasie terapii siarczanem morfiny o przedłużonym uwalnianiu, w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym [17].	117
Tabela 52. Odsetek pacjentów ze średnimi dobowymi dawkami morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu (NR) przyjmowanymi o stałych porach; liczba dni potrzebnych do uzyskania kontroli bólu przed zmianą na opioid o przedłużonym uwalnianiu (SR); nasilenie bólu (wynik w skali numerycznej*) w zależności od wizyty kontrolnej (populacja pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym) [17].	119
Tabela 53. Działania/zdarzenia niepożądane od wizyty początkowej do okresu obserwacji po 1 tygodniu leczenia pacjentów populacji pacjentów cierpiących na ból inny niż nowotworowy stosujących doustne krople morfiny lub placebo [1], [2].	120
Tabela 54. Zdarzenia niepożądane w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu innego niż nowotworowy, stosujących doustny siarczan morfiny, doustny oksykodon i placebo. Wartości ujemne oznaczają pogorszenie objawu w 11-punktowej numerycznej skali (NRS). Wartości inne niż NRS reprezentują liczbę uczestników, których to dotyczy, a nie liczbę epizodów [3], [4].	120
Tabela 55. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności stosowania morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy w oparciu o wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych obserwacyjnych.	122
Tabela 56. Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy w oparciu o wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych obserwacyjnych.	124
Tabela 57. Opis metodyki badania Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18].	129
Tabela 58. Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych siarczanu morfiny w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (30 mg), doustnego roztworu (30 mg/5 ml, Oramorph®), kapsułki (30 mg) lub tabletki powlekanej (3 × 10 mg, Sevredol®) zdrowym osobom na czczo w badaniu pilotażowym [18].	132
Tabela 59. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (30 mg), doustnego roztworu (30 mg/5 ml, Oramorph®), kapsułki (30 mg) lub tabletki powlekanej (3 × 10 mg, Sevredol®) zdrowym osobom na czczo w badaniu pilotażowym [18].	133
Tabela 60. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu względem komparatorów, w populacji pacjentów cierpiących na ból nowotworowy.	135
Tabela 61. Opis metodyki badania Christrup i wsp. 1999 [19].	141

Tabela 62. Parametry farmakokinetyczne dla morfiny i jej metabolitów (M6G i M3G) w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek o przedłużonym uwalnianiu [19].	142
Tabela 63. Opis metodyki badania Sun i wsp. 2022 [20].	146
Tabela 64. Średnia liczba podań ratunkowej dawki morfiny w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego stosujących doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny względem pacjentów stosujących jedynie podskórną iniekcję morfiny [20].	147
Tabela 65. Ocena natężenia bólu w punktowej skali numerycznej (NRS) w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego stosujących doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny względem pacjentów stosujących jedynie podskórną iniekcję morfiny w trzech punktach czasowych [20].	148
Tabela 66. Działania niepożądane w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego stosujących doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny względem pacjentów stosujących jedynie podskórną iniekcję morfiny względem stopnia nasilenia [20].	150
Tabela 68. Charakterystyka pozostałych badań klinicznych wykluczonych z zasadniczej części analizy dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból, ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.	153
Tabela 69. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego.	209
Tabela 70. Strategia i i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania siarczanu morfiny (Oramorph®) w łagodzeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2023 roku).	210
Tabela 71. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy roztworem siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym [natychmiastowym] uwalnianiu a komparatorami wybranymi w niniejszej analizie: siarczanem morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu i siarczanem morfiny w postaci wstrzyknięć w łagodzeniu bólu nowotworowego, z uwzględnieniem wspólnego komparatora w postaci tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2023 roku).	211
Tabela 72. Wyniki wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, a także opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach dla zastosowania siarczanu morfiny (Oramorph®) w łagodzeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2023 roku).	215
Tabela 73. Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych dla siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	222
Tabela 74. Przyczyny wykluczenia badań pierwotnych dla siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego i wybranych komparatorów z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	222
Tabela 75. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania siarczanu morfiny.	225
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Finn i wsp. 1993 [10].	249
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Thirlwell i wsp. 1989 [5].	250
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkinstall i wsp. 1989 [7].	250
Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ventafridda i wsp. 1989 [8] – badanie randomizowane.	251
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Walsh i wsp. 1992 [11].	251
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Panich i wsp. 1993 [9].	251
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Deschamps i wsp. 1992 [12].	252

Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2].	252
Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Oxberry i wsp. 2011 [3], [4].	252
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Faura i wsp. 1996 [13].	253
Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania MERITO [14].	254
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ORTIBER [15].	256
Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania TIME [16].	257
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ORTIBARN [17].	257
Tabela 89. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18].	258
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Christrup i wsp. 1999 [19].	259
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sun i wsp. 2022 [20].	259
Tabela 92. Charakterystyka i wyniki z pozostałych badań dla siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu.	261
Tabela 93. Podsumowanie nasilenia bólu w skali NRS podczas pierwszych 3 godzin po przebudzeniu u pacjentów stosujących doustny roztwór siarczanu morfiny i placebo przed operacją cholecystektomii laparoskopowej [21].	262
Tabela 94. Procentowa różnica w średnich wartościach Cmax i AUC po podaniu dawki o 10:00 i 18:00 w stosunku do dawki o 14:00 u pacjentów z chorobą nowotworową [23].	264
Tabela 95. Różnica w intensywności bólu (PID), suma wyników w zakresie różnicy w intensywności bólu (SPID) i wyniki w zakresie uśmierzania bólu u pacjentów stosujących siarczan morfiny w postaci tabletek oraz doustnego roztworu w odpowiednim punkcie końcowym po rozpoczęciu leczenia [24].	266
Tabela 96. Częstość działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących doustną morfinę o standardowym schemacie dawkowania w porównaniu do morfiny podawanej domięśniowo na żądanie [26].	269
Tabela 97. Podsumowanie skuteczności klinicznej u pacjentów stosujących podjęzykowy fentanyl lub doustny roztwór morfiny [27].	270
Tabela 97. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.	273
Tabela 99. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Oramorph® (siarczan morfiny) w trakcie badań klinicznych [29].	282
Tabela 100. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem siarczanu morfiny, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 17 stycznia 2023 roku [35].	287
Tabela 101. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem siarczanu morfiny zgłoszone do Światowej Organizacji Zdrowia za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na styczeń 2023) [35].	288
Tabela 102. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Thirwell i wsp. 1989 [5].	290
Tabela 103. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Goughnour i wsp. 1989/Arkininstall i wsp. 1989 [6], [7].	290
Tabela 104. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Ventafridda i wsp. 1989 [8].	291
Tabela 105. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Panisch i wsp. 1993 [9].	291
Tabela 106. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Finn i wsp. 1993 [10].	291
Tabela 107. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Walsh i wsp. 1992 [11].	292
Tabela 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Deschamps i wsp. 1992 [12].	292
Tabela 109. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kronborg-White i wsp 2020 [1], [2].	293
Tabela 110. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Oxberry i wsp 2011 [3], [4].	293
Tabela 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18].	294
Tabela 112. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Sun i wsp. 2022 [20].	294
Tabela 113. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Christrup i wsp. 1999 [19].	295
Tabela 114. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	295
Tabela 115. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE.	296

Tabela 116. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2. ....	297
Tabela 117. Charakterystyka skal/testów/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	301
Tabela 118. Klasyfikacja doniesień naukowych *. ....	304
Tabela 119. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [40]. ....	304
Tabela 118. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. ....	305
Tabela 121. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. ....	306
Tabela 122. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. ....	306
Tabela 123. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR2*. ....	307
Tabela 124. Formularz ekstrakcji danych z badań. ....	309

### Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (produkt leczniczy Oramorph®) stosowanego w łagodzeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego. ....	217
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (produkt leczniczy Oramorph®) stosowanego w łagodzeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego. ....	218
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siarczanu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego). ....	220
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siarczanu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego). ....	221

## Spis wykresów

Wykres 1. Rzeczywista wielkość kwoty refundacji zrefundowanych opakowań jednostkowych Sevredolu® (0,02 g, 60 tabletek) w grupie limitowej – „149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe – morfina do podawania doustnego – postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu” w latach 2013–2022 – źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [73].....	45
Wykres 2. Średnia ocena nasilenia bólu, określona na postawie wizualnej skali analogowej (VAS) w zależności od pory dnia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6]. Trójkąty odpowiadają tabletkom siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu a kółka – roztworowi siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. ....	78
Wykres 3. Średnia ocena nasilenia bólu, określona na postawie wizualnej skali analogowej (VAS) w zależności od dnia leczenia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu [6]. Trójkąty odpowiadają tabletkom siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu a kółka – roztworowi siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. ....	79
Wykres 4. Średnia dobowo ocena bólu w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu ( <i>Morphine oral solution</i> ) i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (MST) w ciągu pierwszych 14 dni leczenia. Linie ciągłe oznaczają wartości średnie a linie przerywane – błąd standardowy (SE) [8].....	81
Wykres 5. Średnie dawki dobowe stosowanego roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (M.SOL) i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (MST) w ciągu pierwszych 14 dni leczenia. Linie ciągłe oznaczają wartości średnie a linie przerywane – błąd standardowy (SE) [8]. ....	81
Wykres 6. Ocena natężenia bólu w skali VAS (cm) w zależności od pory dnia w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego po zastosowaniu roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MSS) i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (CRM) [12]. ....	88
Wykres 7. Łagodzenie bólu (średnia $\pm$ 95% CI, czteropunktowa skala kategorierna) przed i po podaniu morfiny u 15 pacjentów otrzymujących roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (MSS, kwadrat) i 24 pacjentów otrzymujących tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (MST, koło) [13]. ....	100
Wykres 8. Wykres zmiany wyniku King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD, lewy wykres) i wyniku kwestionariusza uogólnionego zaburzenia lękowego (GAD7, prawy wykres) od wartości początkowej do okresu kontrolnego w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu innego niż nowotworowy stosujących doustne krople morfiny lub placebo [1], [2]. ....	111
Wykres 9. Czas do uzyskania częściowego i całkowitego złagodzenia bólu w przypadku intensywnych napadów bólu przebijającego po podaniu dawki ratunkowej siarczanu morfiny w postaci roztworu o przedłużonym uwalnianiu w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym. $p < 0,005$ dla dni 6, 7, 10, 12, 13, 14 w porównaniu z dniem 1, dla początku łagodzenia bólu; wszystkie czasy $p < 0,0001$ vs dzień 1 zarówno dla całkowitego, jak i częściowego złagodzenia bólu [16].....	115
Wykres 10. Liczba dni stosowania morfiny o niemodyfikowanym uwalnianiu wymaganych do uzyskania kontroli bólu, w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym [17].....	117
Wykres 11. Odsetek pacjentów doświadczających średnio 1, 2–3, 4–6 lub 7–10 epizodów bólu przebijającego dziennie, wyjściowo i podczas badania (populacja pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym). Odsetek pacjentów z pojedynczym epizodem wzrastał od wartości wyjściowej podczas pierwszej obserwacji. * $p < 0,001$ w porównaniu z wartością wyjściową [17]. ....	118
Wykres 12. Odsetek pacjentów doświadczających średnio 1, 2–3, 4–6 lub 7–10 epizodów bólu przebijającego dziennie, wyjściowo i podczas badania, w zależności od źródła bólu (populacja pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym). Odsetek pacjentów z pojedynczym epizodem wzrastał od wartości wyjściowej podczas pierwszej obserwacji [17].....	118
Wykres 13. Częstość (w %) zdarzeń niepożądanych na początku badania i po 15 dniach stosowania roztworu siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym [16].....	121
Wykres 14. Liniowy profil średniego stężenia siarczanu morfiny w osoczu w funkcji czasu do czasu ostatniego pobrania po podaniu tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (30 mg, niebieskie kwadraty), doustnego roztworu (30 mg/5 ml, Oramorph®,	

pomarańczowe kółka), kapsułki (30 mg, szare romby) lub tabletki powlekanej (3 × 10 mg, Sevredol®, zielone trójkąty) zdrowym osobom na czczo w badaniu pilotażowym [18]. .....	131
Wykres 15. Średnia indywidualna ocena bólu w skali VAS jako funkcja średnich indywidualnych stężeń morfiny + M6G w osoczu po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu (a) i przedłużonym uwalnianiu (b) w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego [19]. .....	143
Wykres 16. Średnia indywidualna ocena bólu w skali VAS jako funkcja średnich indywidualnych stężeń M6G:morfiny w osoczu po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu (a) i przedłużonym uwalnianiu (b) w populacji pacjentów cierpiących z powodu silnego bólu nowotworowego [19]. .....	143
Wykres 17. Jakość życia oceniana na podstawie skali FACT-G (A) oraz stan emocjonalny oceniany w skali PHQ-9 (B) w populacji pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego stosujących doustną morfinę w postaci tabletki o przedłużonym działaniu w połączeniu z podskórną iniekcją morfiny (niebieskie słupki) względem pacjentów stosujących jedynie podskórną iniekcję morfiny (pomarańczowe słupki) na początku badania (Baseline) i w 7. Dniu badania (Day 7) [20]. .....	149

## 20. ANEKS

### 20.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Oramorph® podawanego doustnie (siarczan morfiny 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) w porównaniu do wybranych komparatorów, które w populacji pacjentów odczuwających silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy stanowią: siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym [natychmiastowym] uwalnianiu i siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [39] i *Cochrane Collaboration* [40] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [41]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [REDACTED] a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 94%. Przedział czasowy dla przeszukania dla opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania). Data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych: 19.01.2023.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.



## 20.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe, wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

**Tabela 68. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja) – szerokie wyszukiwania</b>	<i>pain OR pains OR suffering OR sufferings</i>
<b>Problem zdrowotny - do porównania pośredniego</b>	<i>cancer pain OR cancer pains OR 'cancer-related pain' OR cancer related pain OR 'cancer-associated pain' OR cancer associated pain OR oncological pain OR oncological pains OR oncology pain OR oncology pains OR tumor related pain OR 'tumor-related pain' OR 'tumor-associated pain' OR tumor associated pain OR 'neoplasm-related' pain OR neoplasm related pain OR 'neoplasm-associated pain' OR neoplasm associated pain</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana (Oramorph® – siarczan morfiny)</b>	<i>morphine OR morphia OR morphine sulfate OR morphine sulfas OR Oramorph OR SDZ 202-250 OR SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR SDZ202-250 OR SDZ202 250 OR SDZ202250 AND solution OR oral drops OR drops</i>
<b>AND</b>	
<b>Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku opracowań (badań) wtórnych</b>	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
<b>Komparator I (technologia opcjonalna – siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych, Sevredol®) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>morphine OR morphia OR morphine sulfate OR morphine sulfas OR Sevredol OR SDZ 202-250 OR SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR SDZ202-250 OR SDZ202 250 OR SDZ202250 AND tablets OR tablet OR coated tablets OR coated tablet OR film-coated tablets OR film-coated tablet OR unmodified release OR immediate release OR ir</i>
<b>Komparator II (technologia opcjonalna – siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>morphine OR morphia OR morphine sulfate OR morphine sulfas OR morphine sulfas OR SDZ 202-250 OR SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR SDZ202-250 OR SDZ202 250 OR SDZ202250 AND injection OR injections OR solution for injection OR solution for injections OR infusion OR infusions OR intravenous</i>
<b>Technologia opcjonalna potencjalnie przydatna do porównania pośredniego – wspólny komparatr - siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu</b>	<i>morphine OR morphia OR morphine sulfate OR morphine sulfas OR MST Continus OR SDZ 202-250 OR SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR SDZ202-250 OR SDZ202 250 OR SDZ202250 AND modified release OR sustained-release OR sustained release OR sr OR prolonged release OR prolonged-action OR prolonged action OR controlled-release OR controlled release OR extended release OR slow release</i>
<b>AND</b>	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed</i>

Słowa kluczowe	
	<i>przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
<b>Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – szerokie wyszukiwanie dla siarczanu morfiny oraz porównań z komparatorami]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports, Observational Study, Clinical Study; Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – szerokie wyszukiwanie badań dla komparatorów przydatnych do porównania pośredniego]</b>	<i>baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched)</i>
AND	
<b>Język</b>	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 69. Strategia i i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania siarczanu morfiny (Oramorph®) w łagodzeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2023 roku).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	<i>pain OR pains OR suffering OR sufferings<sup>1,3</sup> 'pain'/exp OR pain OR pains OR 'suffering'/exp OR suffering OR sufferings<sup>2</sup></i>	1 517 319	2 204 425	257 479
<b>Interwencja wnioskowana – siarczan morfiny w postaci kropli doustnych, Oramorph®</b>				
#2	<i>morphine OR morphia OR morphine sulfate OR morphine sulfas<sup>1,3</sup> 'morphine'/exp OR morphine OR 'morphia'/exp OR morphia OR (('morphine'/exp OR morphine) AND ('sulfate'/exp OR sulfate)) OR (('morphine'/exp OR morphine) AND sulfas)<sup>2</sup></i>	75 496	136 649	16 416
#3	<i>Oramorph<sup>1,3</sup> 'oramorph'/exp OR oramorph<sup>2</sup></i>	26	8 461	32
#4	<i>'SDZ 202-250' OR SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR 'SDZ202-250' OR SDZ202 250 OR SDZ202250<sup>1</sup> 'SDZ 202-250' OR (SDZ AND 202 AND 250) OR (SDZ AND 202250) OR 'SDZ202-250' OR (SDZ202 AND 250) OR SDZ202250<sup>2</sup> SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR SDZ202 250 OR SDZ202250<sup>3</sup></i>	63 697	3	5

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#5	#2 OR #3 OR #4	75 4798	136 651	16 357
#6	<i>solution OR oral drops OR drops</i> <sup>1,3</sup> <i>'solution'/exp OR solution OR (oral AND drops) OR drops</i> <sup>2</sup>	1 021 3982	839 626	92 261
#7	#5 AND #6	<b>2 570</b>	<b>3 495</b>	<b>1 287</b>
<b>Razem (opracowania wtórne)</b>				
#8	#1 AND #7	1 054	1 609	1 038
#9	#8*	62	17	<b>80</b>
#10	#9^	<b>54</b>	<b>16</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne dotyczące efektywności klinicznej i praktycznej)</b>				
#11	#1 AND #7	1 049	1 609	1 038
#12	#11**	489	469	<b>949</b>
#13	#12^	<b>437</b>	<b>418</b>	-

\* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = *Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review*; baza Embase = *Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*; baza Cochrane = *Cochrane Reviews, Cochrane Protocols (Word variations have been searched)*.

\*\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = *Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Case reports*; baza Embase = *Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*; baza Cochrane = *Trials (Word variations have been searched)*.

^ publikacje w językach: *English, Polish*.

**Tabela 70. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy roztworem siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym [natychmiastowym] uwalnianiu a komparatorami wybranymi w niniejszej analizie: siarczanem morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu i siarczanem morfiny w postaci wstrzyknięć w łagodzeniu bólu nowotworowego, z uwzględnieniem wspólnego komparatora w postaci tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2023 roku).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	<i>cancer pain OR cancer pains OR 'cancer-related pain' OR cancer related pain OR 'cancer-associated pain' OR cancer associated pain</i> <sup>1,3</sup> <i>'cancer pain'/exp OR (cancer AND pain) OR (cancer AND pains) OR 'cancer-related pain'/exp OR ('cancer-related' AND pain) OR 'cancer related pain'/exp OR (cancer AND related AND pain) OR 'cancer-associated pain'/exp OR ('cancer-associated' AND pain) OR 'cancer associated pain'/exp OR (cancer AND associated AND pain)</i> <sup>2</sup>	73 046	234 469	25 534
#2	<i>oncological pain OR oncological pains OR oncology pain OR oncology pains</i> <sup>1,3</sup> <i>'oncological pain'/exp OR (oncological AND pain) OR (oncological pains) OR 'oncology pain'/exp OR (oncology AND pain) OR (oncology AND pains)</i> <sup>2</sup>	82 708	100 963	7 486
#3	<i>tumor related pain OR 'tumor-related pain' OR 'tumor-associated pain' OR tumor associated pain</i> <sup>1,3</sup> <i>'tumor related pain'/exp OR (tumor AND related AND pain) OR 'tumor-related pain'/exp OR ('tumor-related' AND pain) OR 'tumor-associated pain'/exp OR ('tumor-associated' AND pain) OR (tumor AND associated AND pain)</i> <sup>2</sup>	80 591	46 512	9 606

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#4	'neoplasm-related' pain OR neoplasm related pain OR 'neoplasm-associated pain' OR neoplasm associated pain <sup>1,3</sup>  'neoplasm-related'/exp OR ('tumor-related' AND pain) OR 'neoplasm related pain' OR (neoplasm AND related AND pain) OR 'neoplasm-rassociated pain'/exp OR ('neoplasm-associated' AND pain) OR (neoplasm AND associated AND pain) <sup>2</sup>	74 574	20 961	9 572
#5	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4</b>	91 231	275 791	32 150
<b>Komparator I (technologia opcjonalna – siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu)</b>				
#6	morphine OR morphia OR morphine sulfate OR morphine sulfas <sup>1,3</sup>  'morphine'/exp OR morphine OR 'morphia'/exp OR morphia OR (('morphine'/exp OR morphine) AND ('sulfate'/exp OR sulfate)) OR (('morphine'/exp OR morphine) AND sulfas) <sup>2</sup>	75 553	136 703	16 614
#7	Sevredol <sup>1,3</sup>  'sevredol'/exp OR sevredol <sup>2</sup>	3	8 459	10
#8	'SDZ 202-250' OR SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR 'SDZ202-250' OR SDZ202 250 OR SDZ202250 <sup>1</sup>  'SDZ 202-250' OR (SDZ AND 202 AND 250) OR (SDZ AND 202250) OR 'SDZ202-250' OR (SDZ202 AND 250) OR SDZ202250 <sup>2</sup>  SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR SDZ202 250 OR SDZ202250 <sup>3</sup>	63 734	3	5
#9	<b>#6 OR #7 OR #8</b>	75 554	136 651	16 421
#10	tablets OR tablet OR coated tablets OR coated tablet OR 'film-coated tablets' OR 'film-coated tablet' OR unmodified release OR immediate release OR ir <sup>1,3</sup>  tablets OR tablet OR (coated AND tablets) OR (coated AND tablet) OR ('film-coated' AND tablets) OR ('film-coated' AND tablet) OR (unmodified AND release) OR (immediate AND release) OR ir <sup>2</sup>	504 310	839 626	75 372
#11	<b>#9 AND #10</b>	3 320	136 705	1 087
<b>Komparator II (technologia opcjonalna – siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć)</b>				
#12	morphine OR morphia OR morphine sulfate OR morphine sulfas <sup>1,3</sup>  'morphine'/exp OR morphine OR 'morphia'/exp OR morphia OR (('morphine'/exp OR morphine) AND ('sulfate'/exp OR sulfate)) OR (('morphine'/exp OR morphine) AND sulfas) <sup>2</sup>	75 553	136 703	16 614
#13	Morphini sulfas <sup>1,3</sup>  'morphini sulfas'/exp OR (morphini AND sulfas) <sup>2</sup>	4	3	0
#14	'SDZ 202-250' OR SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR 'SDZ202-250' OR SDZ202 250 OR SDZ202250 <sup>1</sup>  'SDZ 202-250' OR (SDZ AND 202 AND 250) OR (SDZ AND 202250) OR 'SDZ202-250' OR (SDZ202 AND 250) OR SDZ202250 <sup>2</sup>  SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR SDZ202 250 OR SDZ202250 <sup>3</sup>	504 310	3	5

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#15	<b>#12 OR #13 OR #14</b>	75 554	136 705	16 618
#16	<i>injection OR injections OR solution for injection OR solution for injections OR infusion OR infusions OR intravenous OR subcutaneous OR intramuscular<sup>1,3</sup></i> <i>'injection'/exp injection OR injections OR 'solution for injection'/exp OR (solution AND for AND injection) OR solution for injections OR 'infusion'/exp OR infusion OR infusions OR intravenous OR subcutaneous OR intramuscular</i>	1 611 670	2 132 647	259 331
#17	<b>#15 AND #16</b>	<b>25 357</b>	<b>48 609</b>	<b>9 488</b>
<b>Interwencja przydatna do porównania pośredniego – siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu – wspólny komparator</b>				
#18	<i>morphine OR morphia OR morphine sulfate OR morphine sulfas<sup>1,3</sup></i> <i>'morphine'/exp OR morphine OR 'morphia'/exp OR morphia OR (('morphine'/exp OR morphine) AND (sulfate/exp OR sulfate)) OR (('morphine'/exp OR morphine) AND sulfas)<sup>2</sup></i>	75 553	136 703	16 614
#19	<i>MST Continus<sup>1,3</sup></i> <i>(MST AND Continus)<sup>2</sup></i>	20	153	33
#20	<i>'SDZ 202-250' OR SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR 'SDZ202-250' OR SDZ202 250 OR SDZ202250<sup>1</sup></i> <i>'SDZ 202-250' OR (SDZ AND 202 AND 250) OR (SDZ AND 202250) OR 'SDZ202-250' OR (SDZ202 AND 250) OR SDZ202250<sup>2</sup></i> <i>SDZ 202 250 OR SDZ 202250 OR SDZ202 250 OR SDZ202250<sup>3</sup></i>	504 310	3	5
#21	<b>#18 OR #19 OR #20</b>	75 554	136 705	<b>16 623</b>
#22	<i>modified release OR sustained-release OR sustained release OR sr OR prolonged release OR prolonged-action OR prolonged action OR controlled-release OR controlled release OR extended release OR slow release<sup>1,3</sup></i> <i>'modified release'/exp OR (modified AND release) OR 'sustained-release'/exp OR 'sustained-release' OR 'sustained release'/exp OR (sustained AND release) OR 'sr'/exp OR 'sr' OR 'prolonged release'/exp OR (prolonged AND release) OR 'prolonged-action'/exp OR 'prolonged-action' OR 'prolonged action'/exp OR (prolonged AND action) OR 'controlled-release'/exp OR 'controlled-release' OR 'controlled release'/exp OR (controlled release) OR 'extended release'/exp OR (extended release) OR 'slow release'/exp OR (slow AND release)</i>	339 976	701 629	814 686
#23	<b>#21 AND #22</b>	<b>3 505</b>	<b>6 438</b>	<b>7 598</b>
<b>Randomizowane badania kliniczne potencjalnie przydatne do porównania pośredniego, zawierające porównanie pomiędzy komparatorem - siarczanem morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu a wspólnym komparatorem - siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu</b>				
#24	<b>#5 AND #11 AND #23</b>	<b>247</b>	<b>415</b>	<b>294</b>
#25	<b>#24**</b>	<b>83</b>	<b>30</b>	<b>209</b>
#26	<b>#25^</b>	<b>79</b>	<b>20</b>	<b>-</b>
<b>Randomizowane badania kliniczne potencjalnie przydatne do porównania pośredniego, zawierające porównanie pomiędzy komparatorem - siarczanem morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć a wspólnym komparatorem - siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu</b>				
#27	<b>#5 AND #17 AND #23</b>	<b>112</b>	<b>440</b>	<b>395</b>

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#28	#27**	22	11	319
#29	#28^	22	10	-

\*\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = *Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial*; baza Embase = *Humans, Controlled clinical Trails, Randomized Controlled Trials AND [214mbase]/lim NOT [medline]/lim*; baza Cochrane = *Trials (Word variations have been searched)*.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie odnaleziono żadnych badań dotyczących oceny skuteczności klinicznej i/lub profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu podawanego w we wnioskowanej populacji względem wybranych komparatorów. Zidentyfikowano natomiast randomizowane badania kliniczne, w których porównywano efekty stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, wskazujące na równoważność obu form podania leku pod względem efektywności i bezpieczeństwa a także badania jednoramienne dedykowane zastosowaniu wnioskowanej interwencji.

#### 20.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed, Embase i Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takich jak: *American Medical Association (AMA; <https://www.ama-assn.org/>)*, *American College of Physicians (ACP; <https://www.acponline.org/>)*, *European Association for Palliative Care (EAPC; <https://www.eapcnet.eu/>)*. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



**Tabela 71. Wyniki wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, a także opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach dla zastosowania siarczanu morfiny (Oramorph®) w łagodzeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2023 roku).**

Medyczne serwisy internetowe	Zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
<i>American Medical Association (AMA; <a href="https://www.ama-assn.org/">https://www.ama-assn.org/</a>)</i>	#1	<i>morphine sulfate OR Oramorph</i>	<b>0</b>
<i>American College of Physicians (ACP; <a href="https://www.acponline.org/">https://www.acponline.org/</a>)</i>	#1	<i>morphine sulfate OR Oramorph</i>	<b>5</b>
<i>European Association for Palliative Care (EAPC; <a href="https://www.eapcnet.eu/">https://www.eapcnet.eu/</a>)</i>	#1	<i>morphine sulfate OR Oramorph</i>	<b>0</b>
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
<b>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</b>	#1	<i>morphine sulfate OR Oramorph</i>	<b>1</b>
<b>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>0</b>
<b>European Medicines Agency (EMA)</b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>761</b>
<b>Food and Drug Administration (FDA)</b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>99</b>
<b>Health Canada (HC)</b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>19</b>
<b>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>0</b>
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>1</b>
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b>	#1	<i>morphine sulfate</i>	<b>3</b>
<b>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>0</b>
<b>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</b>	#1	<i>morphine sulfate OR Oramorph</i>	<b>1</b>
<b>The Swedish Council on Health Technology Assessment</b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>1</b>
<b>The Uppsala Monitoring Centre</b>	#1	<i>morphine sulfate OR Oramorph</i>	<b>0</b>
<b>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB)</b>	#1	<i>Siarczan morfiny</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Oramprph</i>	<b>0</b>
<b>Badania pierwotne</b>			
<b>Trip Database</b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>1 159</b>
<b>U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a></b>	#1	<i>morphine sulfate OR oramorph AND pain</i>	<b>2 646</b>
<b>EU Clinical Trials Register; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a></b>	#1	<i>morphine sulfate AND pain</i>	<b>25</b>

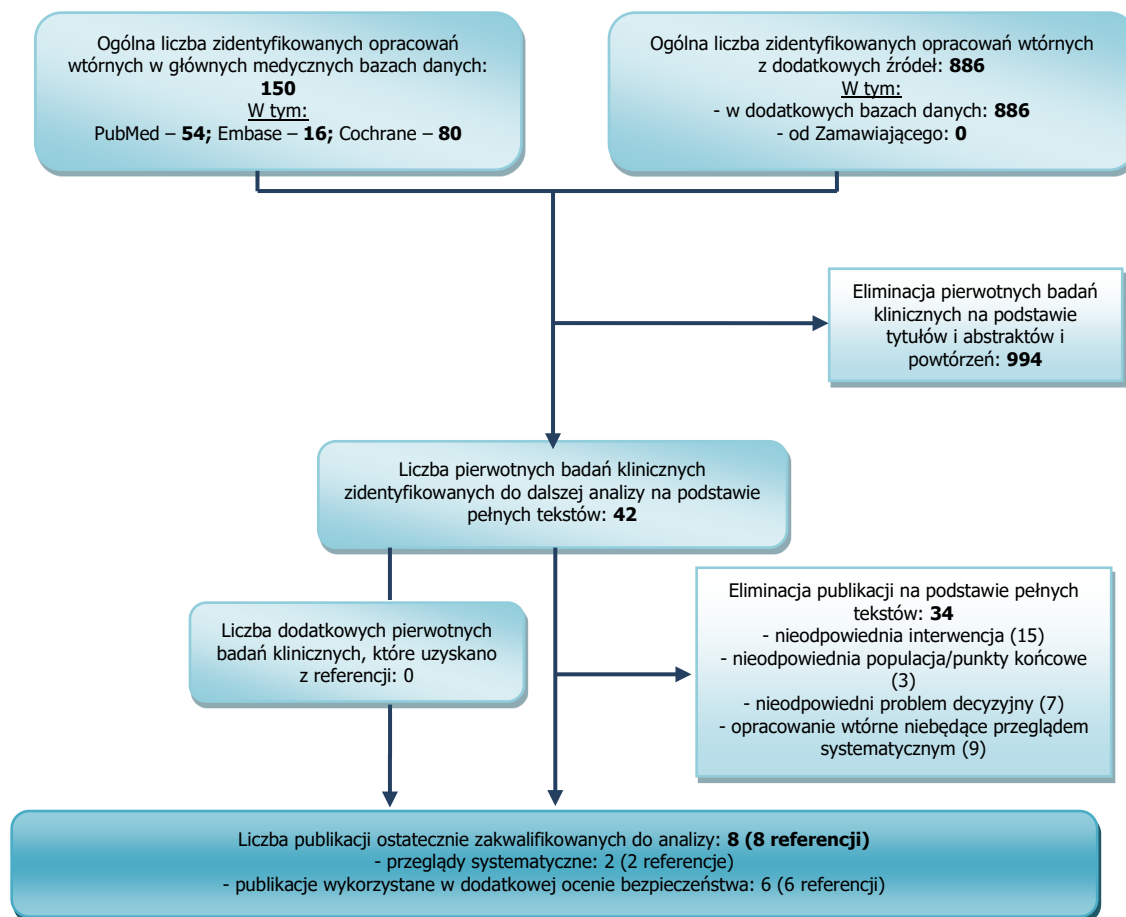
**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

### **20.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)**

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilka tysięcy publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych), dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych).



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu

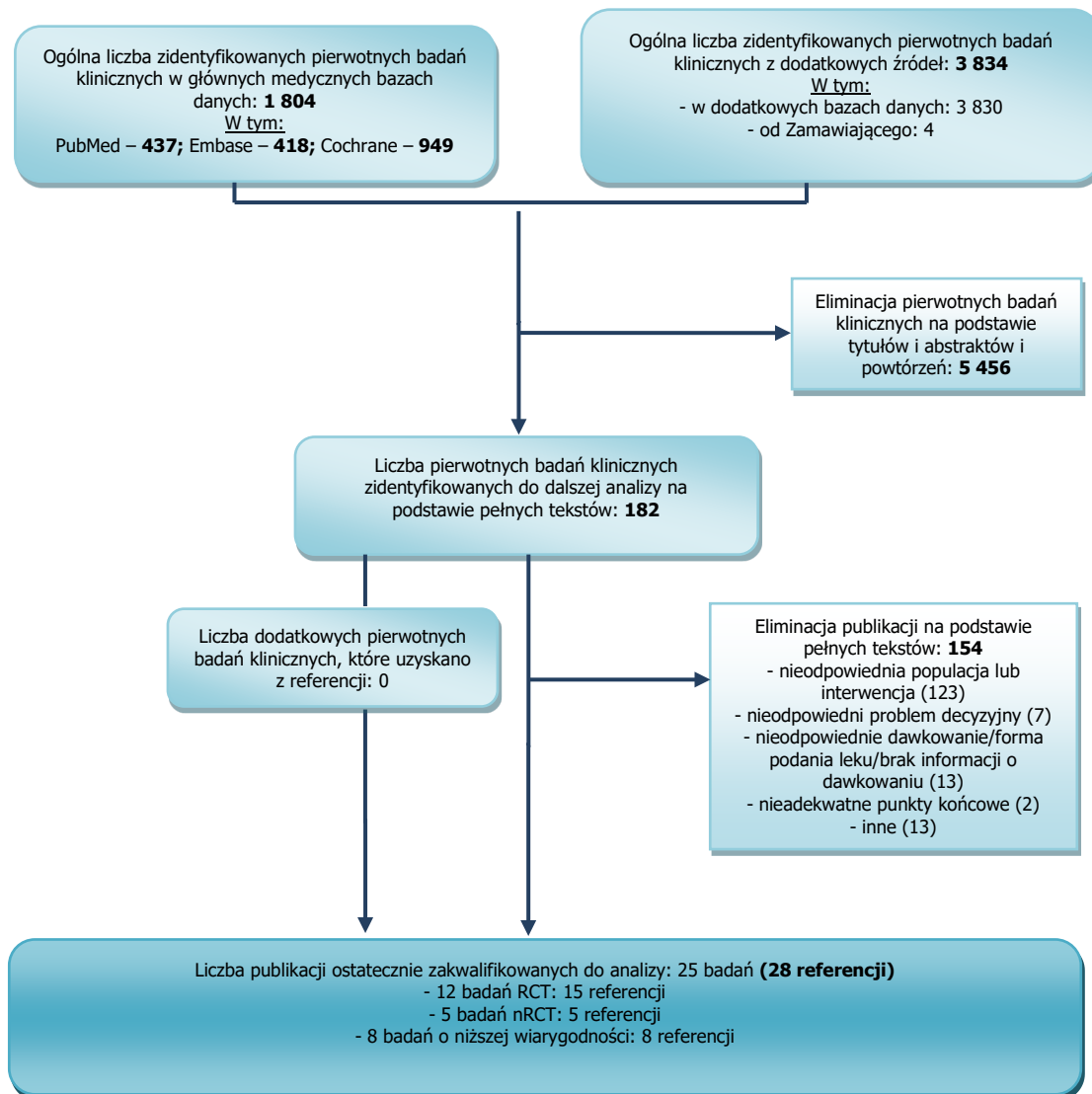


**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (produkt leczniczy Oramorph®) stosowanego w łagodzeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 2 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Wiffen i wsp. 2016 [37] i Wiffen i wsp. 2014 [38];
- 6 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Oramorph® [29] oraz przegląd bezpieczeństwa i skuteczności doustnych leków opioidowych [30], ulotki do siarczanu morfiny w postaci roztworu i tabletek opracowane przez amerykańską agencję FDA [31]-[33] oraz komunikat FDA w sprawie bezpieczeństwa leków [34], informacje z bazy danych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [35].

**Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu**



**Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (produkt leczniczy Oramorph®) stosowanego w łagodzeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego.**

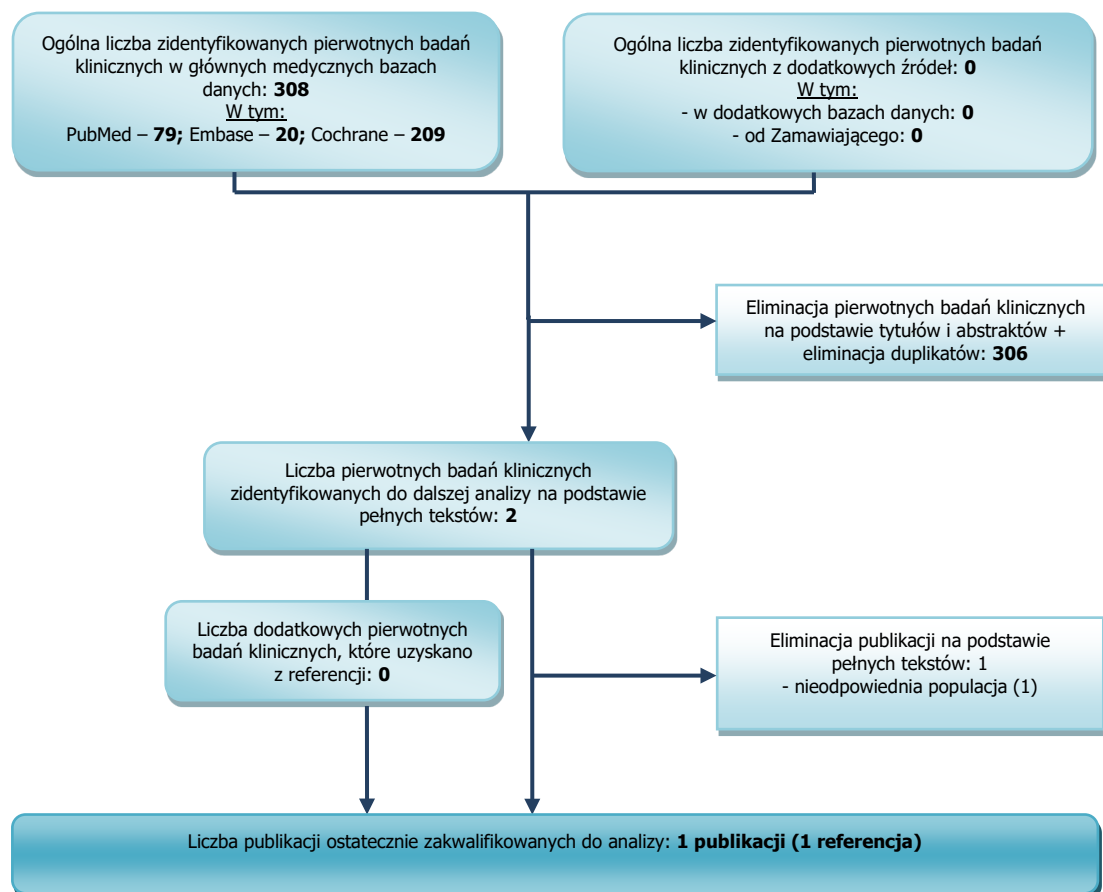
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 12 badań randomizowanych: Thirwell i wsp. 1989 [5], Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkinstall i wsp. 1989 [7], Ventafridda i wsp. 1989 [8], Panish i wsp. 1993 [9], Finn i wsp. 1993 [10], Walsh i wsp. 1992 [11] i Deschamps i wsp. 1992 [12], Kronborg-White i wsp. 2020 [1]-[2], Oxberry i wsp. 2011 [3]-[4], Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18], Christrup i wsp. 1999 [19], Sun i wsp. 2022 [20];
- 5 badań nierandomizowanych: Faura i wsp. 1996 [13], MERITO [14], ORTIBER [15], TIME [16] i

ORTIBARN [17];

- 8 badań o niższej wiarygodności, wykluczonych z zasadniczej części analizy:
  - 5 badań randomizowanych: Fanelli i wsp. 2014 [21], Hanks i wsp. 1981 [24], Wilder-Smith i wsp. 1994 [25], McCormack i wsp. 1993 [26], Simon i wsp. 2016 [27];
  - 2 badania jednoramienne: Delgove i wsp. 2019 [22], Gourlay i wsp. 1995 [23];
  - 1 badanie prospektywne: Welsh i wsp. 1983 [28].

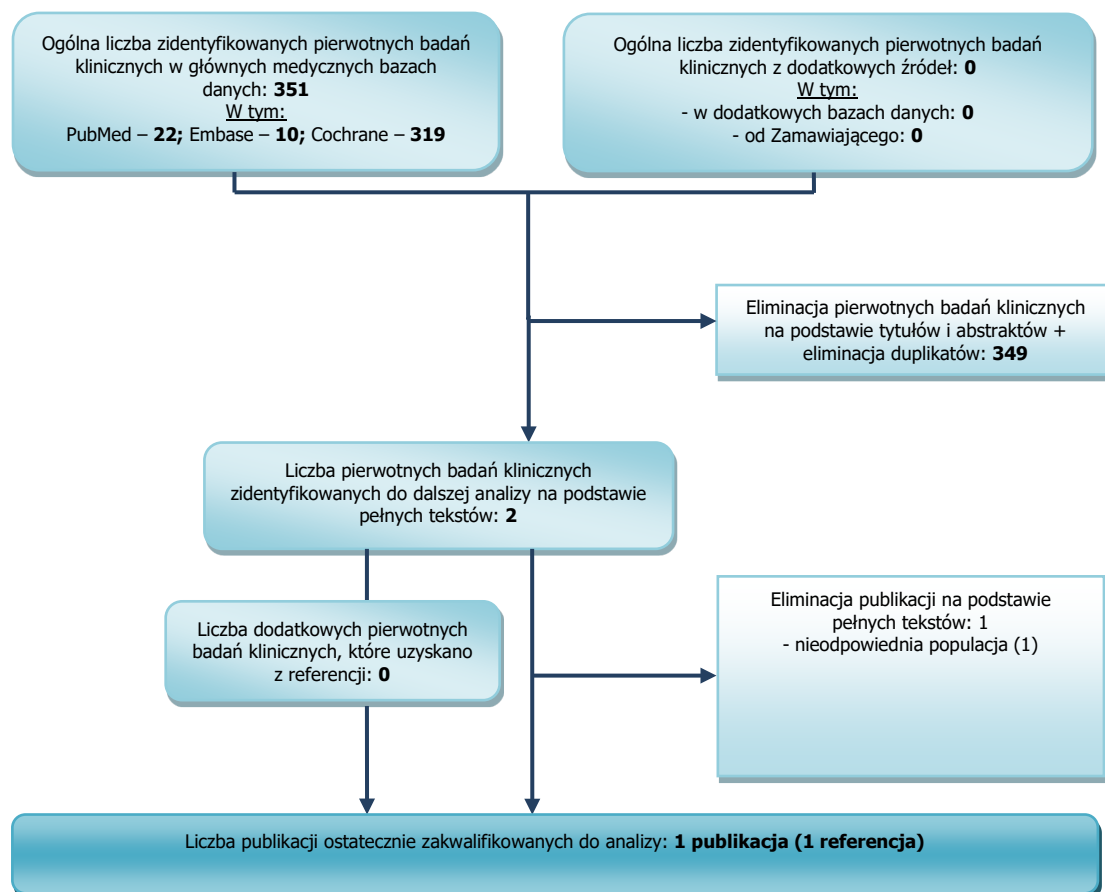
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – siarczuanu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do siarczuanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



**Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siarczuanu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do siarczuanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano jedno badanie randomizowane dotyczące oceny profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego pomiędzy morfiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (analizowane pod kątem wykorzystania do porównania pośredniego): Christrup i wsp. 1999 [19].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – siarczan morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



**Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) siarczanu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do siarczanu morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano jedno badanie randomizowane porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa siarczanu morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (analizowane pod kątem wykorzystania do porównania pośredniego): Sun i wsp. 2022 [20].

## 20.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) w łagodzeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o szłbszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego.

W tabelach poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów, z podziałem na opracowania wtórne i badania pierwotne dla siarczanu morfiny w postaci doustnej, uwzględniając badania dla komparatorów, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego.

**Tabela 72. Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych dla siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS	Referencje
<b>Nieodpowiednia interwencja</b>	Mariscal i wsp. 2022 [91], da Costa i wsp. 2014 [92], Cooper i wsp. 2017 [93], Thirunavukarasu i wsp. 2022 [97], McPherson i wsp. 2022 [98], Gutierrez i wsp. 2021 [101], Li i wsp. 2021 [103], Chen i wsp. 2020 [105], Deer i wsp. 2019 [106], Richards i wsp. 2016 [110], Chaparro i wsp. 2012 [112], Lyseng-Williamson i wsp. 2011 [114], Ordóñez Gallego i wsp. 2007 [118], Grond i wsp. 2004 [120], Wiffen i wsp. 2017 [123]
<b>Nieodpowiednia populacja</b>	Walter-Nicolet i wsp. 2010 [115]
<b>Nieodpowiedni problem decyzyjny</b>	Collins i wsp. 1998 [94], Gourlay i wsp. 1998 [95], Borden i wsp. 2021 [100], Niambiar i wsp. 2021 [102], Gadd i wsp. 2021 [104], Sullivan i wsp. 2015 [109], Tugeon i wsp. 2010 [117]
<b>Nieodpowiednie punkty końcowe</b>	Johnson i wsp. 2011 [113], Buckley i wsp. 1990 [122]
<b>Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym</b>	Berkowitz i wsp. 1976 [96], Montadnon i wsp. 2022 [99], Chaves i wsp. 2017 [107], Dhillon i wsp. 2016 [108], Radulovic i wsp. 2013 [111], Webster i wsp. 2010 [116], Anderson i wsp. 2006 [119], Vermeire i wsp. 1999 [121], Balch i wsp. 2010 [124]

**Tabela 73. Przyczyny wykluczenia badań pierwotnych dla siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego i wybranych komparatorów z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS	Referencje
<b>Nieodpowiednia populacja</b>	Maccarrone i wsp. 1994 [158], Pace i wsp. 1996 [200], Jones i wsp. 1988 [211], Khojasteh i wsp. 1987 [238], Christensen i wsp. 2008 [244], Bourke i wsp. 2000 [246], Hoskin i wsp. 1989 [250], Mikkelsen i wsp. 2000 [262], [272], [273], [274], [275], [276]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS	Referencje
<p style="text-align: center;"><b>Nieodpowiednia interwencja</b></p>	<p>Wei Chen i wsp. 2017 [126], Gourlay i wsp. 1991 [127], Sawe i wsp. 1983 [128], Hasselstrom i wsp. 1991 [129], Gildeeva i wsp. 2019 [131], Perveen i wsp. 2015 [132], Abdeleman i wsp. 2022 [133], Xue i wsp. 2022 [134], Brozovich i wsp. 2022 [136], Vincent i wsp. 2022 [137], Abel-Ghaffar i wsp. 2019 [139], Hirasawa i wsp. 2018 [142], Zaslansky i wsp. 2018 [143], Ruz-Castro i wsp. 2017 [144], Reif i wsp. 2017 [145], Jarruwale i wsp. 2016 [146], Zhao i wsp. 2016 [147], Kolacz i wsp. 2015 [149], Majidi i wsp. 2015 [150], Benzgier i wsp. 1996 [153], Broomgead i wsp. 1997 [154], Heiskanen i wsp. 1997 [155], Fiske i wsp. 2012 [159], de Bernardi i wsp. 1997 [160], Comer i wsp. 2013 [161], Hauber i wsp. 2011 [163], Raffaelli i wsp. 2011 [164], Eroglu i wsp. 2010 [165], Lazarczyk i wsp. 2010 [166], Johnson i wsp. 2010 [167], Ziegler i wsp. 2010 [168], Yuan i wsp. 2010 [170], Baftiu i wsp. 2010 [171], Kidd i wsp. 2009 [172], Bektas i wsp. 2009 [173], Neshier i wsp. 2009 [174], Friedman i wsp. 2008 [175], Canbay i wsp. 2008 [176], Stoker i wsp. 2008 [177], Han i wsp. 2007 [178], Chang i wsp. 2006 [179], Kaczmarzyk i wsp. 2005 [181], Goodman i wsp. 2005 [182], Niiyama i wsp. 2005 [183], Reeves i wsp. 2004 [184], Unlügenç i wsp. 2003 [185], Drosos i wsp. 2002 [186], Cherng i wsp. 2002 [187], Illum i wsp. 2002 [188], Park i wsp. 2002 [189], Franceschi i wsp. 2001 [190], Haemmig i wsp. 2001 [191], Yeh i wsp. 2001 [192], Fudin i wsp. 2000 [193], Yarussi i wsp. 1999 [194], Ceremuga i wsp. 1998 [195], Chung i wsp. 1998 [196], Gentli i wsp. 1997 [197], France i wsp. 1997 [198], Duckett i wsp. 1997 [199], Copeda i wsp. 1996 [201], Lundeberg i wsp. 1996 [202], Rainoy i wsp. 1996 [204], McNeill i wsp. 1995 [205], De Conno i wsp. 1995 [206], Castagnera i wsp. 1994 [207], Bailey i wsp. 1993 [208], Morgan i wsp. 1992 [209], Abboud i wsp. 1992 [210], Fisher i wsp. 2017 [212], Satuffer i wsp. 2009 [215], [216], Leppert i wsp. 2001 [217], Radbruch i wsp. 1999 [218], Melzack i wsp. 1979 [219], Gajula i wsp. 2012 [221], Gamborg i wsp. 2013 [222], Barkin i wsp. 2009 [223], Heinrich-Nols i wsp. 1999 [224], Payne i wsp. 1998 [225], Miller i wsp. 1996 [226], Cooper i wsp. 1994 [227], Drake i wsp. 1996 [228], Blomfield i wsp. 1993 [229], Bass i wsp. 1992 [230], Gourlay i wsp. 1997 [231], Currow i wsp. 2020 [232], De Gregori i wsp. 2014 [233], Ripamonti i wsp. 2009 [234], Mercadante i wsp. 2006 [235], Klepstad i wsp. 2003 [236], Ridgway i wsp. 2010 [237], Boureau i wsp. 1992 [239], Bruera i wsp. 1995 [240], Elsner i wsp. 2005 [242], Jacobson i wsp. 1997 [243], Crews i wsp. 1990 [252], Yuta i wsp. 1995 [253], Tassinari i wsp. 1995 [254], Mercadante i wsp. 2001 [255], Weinbroum i wsp. 2002 [256], Mohamed i wsp. 2013 [257], Wu i wsp. 2014 [258], Amin i wsp. 2014 [259], Jamalian i wsp. 2019 [260], Silverman i wsp. 2017 [261], Anderson i wsp. 2016 [263], Johnsson i wsp. 2014 [264], Melson i wsp. 2014 [265], Ostrop i wsp. 1998 [266], Pang i wsp. 1998 [267], Bell i wsp. 1985 [268], Banning i wsp. 1986 [269], Bloor i wsp. 1990 [270], [253], [257], Valaquez-Rivera i wsp. [271]</p>
<p style="text-align: center;"><b>Nieodpowiednie dawkowanie/brak informacji o dawkowaniu/nieodpowiednia forma podania leku</b></p>	<p>Urman i wsp. 2021 [138], Akural i wsp. 2016 [148], Graham i wsp. 2014 [151], Peravali i wsp. 2014 [152], Likar i wsp. 1998 [156], Gupta i wsp. 1999</p>

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS	Referencje
	[157], Sun i wsp. 2012 [162], Vayne-Bossert i wsp. 2010 [169], Lundeberg i wsp. 2006 [180]
<b>Nieodpowiedni problem decyzyjny</b>	Abdelghaffar i wsp. 2022 [130], Neefies i wsp. 2019 [140], Friedman i wsp. 1986 [213], Syed i wsp. 2016 [214], Lloret-Linares i wsp. 2013 [220],
<b>Badanie nierandomizowane</b>	Magnani i wsp. 2018 [241], Lynch i wsp. 2003 [245], Fell i wsp. 1982 [247], Calava i wsp. 1996 [248], Choi i wsp. 1999 [249]
<b>Nieodpowiednie punkty końcowe</b>	Masood i wsp. 1996 [203], Tateishi i wsp. 2003 [251]
<b>Dostępny tylko protokół do badania, niezawierający wyników</b>	Demoule i wsp. 2022 [135], de Leeuw i wsp. 2019 [141],
<b>Dostępny tylko anglojęzyczny abstrakt, reszta w nieodpowiednim języku</b>	[277], [278], [279], [280]

### 20.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o.



## 20.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 74. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania siarczanu morfiny.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badania randomizowane</b>						
<b>Finn i wsp. 1993 [10]</b>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, krzyżowe, kontrolowane, wieloośrodkowe (ośrodek Cross Cancer Institute w Kanadzie, Hospicjum Południowo-Wschodniego Michigan w Southfield i University of Colorado College of Medicine w Denver), typu II<sup>^</sup> (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p>	<p>Pacjenci w wieku powyżej 18 lat z bólem spowodowanym zaawansowanym nowotworem. Wszyscy byli pacjentami ambulatoryjnymi, którymi opiekowano się w ich domach z oczekiwaną długością życia dłuższą niż tydzień, ale krótszą niż 6 miesięcy i z niezmiennym silnym bólem, który wymagał leczenia stabilną, dzienną dawką co najmniej 60 mg doustnej morfiny o natychmiastowym działaniu, N=37.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (IR), podawany w dawce 20 mg co 4 godziny i tabletki placebo, identyczne z tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin (produkt Roxanol®), N=15.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (SR),</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 3 dni dla pierwszego leku i 3 dni dla leku alternatywnego.</p>	<p>Dwóch pacjentów przyjmujących roztwór morfiny o natychmiastowym uwalnianiu zdecydowało się wycofać z badania, a jeden pacjent, również przyjmujący roztwór morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, zmarł w 5 dniu, przed zakończeniem badania.</p> <p>W analizie danych z zakresu skuteczności uwzględniono 34 pacjentów, którzy ukończyli badanie.</p>	<p>- złagodzenie bólu, oceniane w 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej (VAS); - częstość występowania bólu przebijającego; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 18 lat; - pacjenci z poważnym bólem spowodowanym zaawansowanym nowotworem ; - oczekiwana długość życia dłuższa niż tydzień, ale krótsza niż 6 miesięcy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania</u>: brak danych.</p> <p><u>Sponsor</u>: Roxane Laboratories, Inc, Columbus, OH.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego</u>: niejasne.</p>	<p>podawany w dawce 30 mg co 12 godzin i roztwór placebo, identyczny z roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny, N=19.</p> <p><u>Schemat leczenia</u>: W pierwszym dniu badania wszyscy pacjenci otrzymali swoje dotychczasowe dzienne dawki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, dla których zebrano dane wyjściowe. W 2. i 3. dniu badania każdy pacjent otrzymał leczenie, do którego został zrandomizowany a w 4. dniu – alternatywne leczenie, które otrzymywał przez kolejne 3 dni.</p> <p>Pacjenci otrzymywali roztwór morfiny o natychmiastowym uwalnianiu lub placebo roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu o godzinie 2:00, 6:00 i 10:00 rano oraz o 14:00, 18:00 i 22:00 wieczorem. Pacjenci otrzymywali tabletki morfiny o przedłużonym uwalnianiu lub placebo tabletek morfiny o przedłużonym uwalnianiu o godzinie 10:00 i 22:00.</p>				
<b>Thirlwell i wsp. 1989 [5]</b>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, krzyżowe,	Dorośli pacjenci cierpiący na silny ból związany z chorobą nowotworową, którzy wymagali doustnej terapii opioidami, N=28.	<u>Okres leczenia</u> : co najmniej 5 dni dla każdej fazy badania.	- dwóch pacjentów wykluczono z badania podczas trwania fazy pierwszej, ze	- stężenie maksymalne i minimalne morfiny w osoczu;	<u>Kryteria włączenia</u> : - pacjenci dorośli, którzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>kontrolowane, typu II<sup>^</sup> (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>, <i>prawdopodobnie superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> Purdue Frederick, Inc., Toronto, Ontario, Canada.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niejasne.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny, podawany w dawce 20 mg co 4 godziny, N=12.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin lub co 8 godzin u pacjentów, którzy wymagali stosowania dawki 90 mg/dobę, N=11.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> w obu fazach podawano taką samą całkowitą dzienną dawkę morfiny.</p> <p>W pierwszej fazie badania pacjenci otrzymywali badane leki w stałej dziennej dawce przez co najmniej 5 dni. Pacjenci przechodzili do alternatywnego leczenia w dzień po ocenie farmakokinetycznej przeprowadzonej podczas fazy pierwszej. Pomiędzy fazami nie było okresu wypłukiwania, a dzienna dawka morfiny przyjmowana podczas fazy pierwszej była kontynuowana przez całą fazę drugą. Pacjenci otrzymywali lek fazy drugiej przez co najmniej 5 dni, a ocena farmakokinetyczna była</p>		<p>względu na narastającą senność, jak i dezorientację wymagającą odstawienia morfiny (jeden pacjent otrzymywał doustny roztwór siarczanu morfiny, a drugi tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu);</p> <p>- dwóch pacjentów przerwało badanie pierwszego dnia oceny farmakokinetycznej z powodu trudności w uzyskaniu próbek krwi.</p> <p>W analizie danych uwzględniono 23 pacjentów. Dane jednego pacjenta wyłączono z analizy, ponieważ otrzymał on dodatkową dawkę morfiny.</p>	<p>- średnie pole powierzchni pod krzywą (AUC);</p> <p>- ocena natężenia bólu;</p> <p>- ocena konieczności użycia dodatkowej dawki morfiny;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p>- ból związany z chorobą nowotworową wymagający doustnej terapii opioidami;</p> <p>- psychiczna i fizyczna kompetencja, aby wyrazić zgodę, odpowiedzieć na pytania i przestrzegać protokołu terapeutycznego;</p> <p>- poziomy kreatyniny w surowicy &lt;130 pmol/l i poziomy bilirubiny w surowicy &lt;26 pmol/l.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek;</li> <li>- pacjenci z ciężkimi nudnościami i/lub wymiotami;</li> <li>- pacjenci z niekontrolowanym bólem wymagającym częstego pozajelitowego podawania morfiny;</li> <li>- pacjenci, u których zaplanowano cykl chemioterapii lub radioterapii w ciągu 7 dni przed lub w</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>taka sama jak w fazie pierwszej.</p> <p>Podczas badania nie podawano żadnych opioidów innych niż badane leki i doustny roztwór morfiny, za pomocą którego kontrolowano ból przebijający. Nieopiodowe leki przeciwbólowe i inne leki (np. środki przeczyszczające), które były rutynowo przyjmowane przez pacjentów przed badaniem, były kontynuowane w stałych dawkach podczas badania.</p>				dowolnym momencie w trakcie badania.
<b>Goughnour i wsp. 1989 [6]/ Arkinstall i wsp. 1989 [7]</b>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, krzyżowe, wielośrodkowe, typu II<sup>^</sup> (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> Purdue</p>	<p>Pacjenci w wieku powyżej 19 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową, N=29.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu o mocy 30, 60 i 100 mg, podawane co 12 godzin.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny w stężeniu 5 mg/ml, podawany co 4 godziny.</p> <p>Po 12-godzinnej ocenie pojedynczej dawki, każdy pacjent został losowo przydzielony do poddania się miareczkowaniu dawki morfiny w obu postaciach w warunkach</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> po okresie miareczkowania, dawki przydzielonego badanego leku utrzymywano przez 10 dni a następnie pacjentów przedstawiono na identyczną dzienną dawkę drugiego z badanych leków przez dodatkowe 10 dni.</p>	<p>- dziesięciu pacjentów opuściło badanie lub zostało z niego usuniętych w okresie miareczkowania, a jeden przerwał udział w badaniu w okresie przejścia pomiędzy fazami. Powody przerwania leczenia były następujące: progresja choroby podstawowej z wyraźnymi zmianami natężenia bólu (n=4), skutki uboczne (n=3), niemożność spełnienia kryteriów miareczkowania</p>	<p>- natężenie bólu w skali VAS; - zapotrzebowanie na dodatkową dawkę siarczanu morfiny; - czas, w którym przyjmowano uzupełniającą morfinę przez cały 12-godzinny odstęp między kolejnymi dawkami; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 19 lat; - przewlekły i silny ból nowotworowy; - zgoda lekarza rodzinnego na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z bardzo zmiennym nasileniem bólu, u których wcześniejsze środki kontroli bólu okazały się nieskuteczne lub którzy mieli trudne do opanowania nudności lub wymioty; - pacjenci, u których zaplanowano chemioterapię lub</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Frederick Inc., Toronto. <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie.</u>	podwójnie ślepej próby. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawano o 7:00 i 19:00, a doustny roztwór morfiny o 7:00, 11:00, 15:00, 19:00, 23:00 i 3:00. Średnia dobową dawką morfiny na koniec okresu miareczkowania wynosiła 220,0 ± 180,0 mg i utrzymywała była na stałym poziomie przez pozostałe 20 dni badania.  Podczas badania nie wolno było podawać żadnych opioidów poza badanymi lekami i doustnym roztworem morfiny, uzupełniająco w leczeniu bólu przebijającego. Stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) i innych leków będących częścią regularnej terapii pacjentów było kontynuowane w stałych dawkach przez cały okres badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali leki ułatwiające wypróżnianie: środki przeczyszczające i zmiękczejące stolec.		(n=1) i nieprzestrzeganie protokołu (n=3); - dane od jednego pacjenta, który spełnił wymagania badania, zostały wyłączone z analizy, ponieważ otrzymał on radioterapię podczas badania, która znacząco wpłynęła na intensywność odczuwanego przez niego bólu.  W analizie danych uwzględniono jedynie 17 pacjentów.		radioterapię w ciągu najbliższego miesiąca.
<b>Ventafridda i wsp. 1989 [8]</b>	Referencja opisuje dwa badania: badanie randomizowane, typu II <sup>^</sup> oraz badanie o	<b>Badanie randomizowane:</b> Pacjenci cierpiący na zaawansowany ból nowotworowy, N=70.	<b>Badanie randomizowane:</b> <u>Okres leczenia:</u> co najmniej 14 dni.  <u>Badanie otwarte:</u> <u>Okres leczenia:</u>	<b>Badanie randomizowane:</b> - dwóch pacjentów zmarło podczas leczenia roztworem morfiny IR z	- ocena nasilenia bólu w skali liczbowej lub słownej; - dawka przyjętego leku i odstęp pomiędzy kolejnymi	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci cierpiący na zaawansowany ból nowotworowy.  <u>Kryteria wykluczenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>charakterze otwartym (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny, podawany co 4 godziny. Początkowe dawki roztworu morfiny wahały się od minimum 24 mg/dobę do maksymalnie 144 mg/dobę podawane w postaci 4% roztworu, tj. 4 mg/ml), N=35.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane co 12 godzin. Początkowe dawki morfiny wahały się od minimum 20 mg/dobę do maksymalnie 120 mg/dobę (podawane w postaci tabletek o mocy 10 mg i 30 mg), N=35.</p> <p>Jako leki wspomagające zastosowano niesteroidowy lek przeciwzapalny (Diklofenak sodowy 75 mg trzy razy na dobę) oraz lek przeciwwymiotny o działaniu ośrodkowym (haloperidol 20 mg dziennie, w dwóch dawkach doustnie).</p> <p><b>Badanie otwarte:</b> Pacjenci cierpiący na zaawansowany ból nowotworowy, N=113.</p> <p><u>Grupa badana:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o</p>	do 77 dni.	<p>przyczyn niezwiązanych z morfiną;</p> <p>- jednego pacjenta wykluczono z analizy z powodu nieskuteczności doustnego roztworu morfiny IR;</p> <p>- podczas podawania tabletek morfiny SR jeden pacjent zmarł z przyczyn niezwiązanych z podaniem leku, jeden przerwał leczenie po 1 dniu z powodu poważnych omamów a jeden został wykluczony z analizy z powodu poważnej psychologicznej nietolerancji morfiny.</p> <p><b>Badanie otwarte:</b> - dziewięciu pacjentów (7,9%) zostało wykluczonych z badania w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii z powodu działań niepożądanych (niepokój, omamy,</p>	<p>przyjmowanymi lekami;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	- brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>przedłużonym uwalnianiu, N=113.</p> <p>Wcześniejsze terapie przeciwbólowe obejmowały niesteroidowe leki przeciwzapalne (6,3%) i słabe opioidy w połączeniu z lekami przeciwzapalnymi (72,3%), zgodnie z wytycznymi WHO. Stosowane opioidy obejmowały oksykodon (25,5%), buprenorfinę (23,6%), dekstropropoksyfen (17%), pentazocynę (6,6%) i kodeinę (4,7%); około jedna piąta pacjentów stosowała doustny metadon (16%) lub doustny roztwór morfiny (5,4%).</p>		<p>zawroty głowy, suchość w ustach, nadmierna senność); - czterech pacjentów (3,5%) zmarło w tym okresie, a trzech (2,6%) zostało utraconych z okresu obserwacji.</p>		
<b>Walsh i wsp. 1992 [11]</b>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, krzyżowe, wielośrodkowe, typu II<sup>^</sup> (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p>	<p>Pacjenci w wieku powyżej 18 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową, z oczekiwaną długością życia przekraczającą tydzień w chwili włączenia do badania, N=33.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany w dawce 30 mg co 4 godziny, N=13.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin, N=14.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 dni pierwszym lekiem i 3 dni drugim lekiem.</p>	<p>- 6 pacjentów wykluczono z oceny skuteczności: trzech pacjentów (2 przyjmujących doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i 1 przyjmujący tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu) doświadczyło nudności, które utrzymywały się poza badaniem, co wymagało wycofania;</p>	<p>- ocena nasilenia bólu w skali VAS; - częstość występowania bólu przebijającego; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci hospitalizowani z bólem związanym z zaawansowanym rakiem, który wymagał leczenia lekiem opioidowym w minimalnej równoważnej dawce dobowej wynoszącej 60 mg doustnej morfiny IR; - stabilna dawka doustnego roztworu siarczanu morfiny IR była wymagana przez co najmniej 24</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania</u>: brak danych.</p> <p><u>Sponsor</u>: Roxane laboratories, Inc., Columbus, Ohio.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego</u>: niskie.</p>	<p><u>Schemat leczenia</u>: w 1. dniu badania wszyscy pacjenci otrzymywali roztwór siarczanu morfiny IR co 4 godziny. W 2. i 3. dniu każdy pacjent otrzymał albo tabletkę siarczanu morfiny SR przygotowywaną przez farmaceutę (10 mg/ml), a następnie natychmiast roztwór doustny placebo identyczny z roztworem siarczanu morfiny IR lub roztwór siarczanu morfiny IR, a następnie natychmiast tabletki placebo, identyczne z tabletkami siarczanu morfiny SR. W 4. dniu pacjenci zostali przestawieni na alternatywne leczenie, które otrzymywali przez następne trzy dni.</p> <p>Podczas badania pacjenci kontynuowali regularne przyjmowanie leków nieopiodowych stosowanych przed badaniem.</p>		<p>- 1 pacjent leczony tabletkami morfiny o przedłużonym uwalnianiu naruszył protokół z powodu wcześniejszego wypisu ze szpitala w trakcie badania a 2 pacjentów (po jednym w każdej grupie terapeutycznej) zostało wycofanych z powodu szybkiego pogorszenia stanu zdrowia.</p>		<p>godziny przed rozpoczęciem badania - pacjenci musieli wyrazić zgodę na leczenie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: - pacjenci otrzymujący dwie lub więcej pozajelitowych dawek morfiny z powodu bólu przebijającego w ciągu 24 godzin dnia wyjściowego; - pacjenci z niestabilnym, zmiennym bólem; - pacjenci, którzy nie byli w stanie regularnie przyjmować leków doustnych.</p>
<b>Panish i wsp. 1993 [9]</b>	<p>Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepione, krzyżowe, jednośrodkowe (Szpital Songklanagarind), typu II<sup>^</sup> (brak informacji o</p>	<p>Pacjenci z silnym bólem spowodowanym chorobą nowotworową.</p> <p><u>Grupa badana I</u>: doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 5-10 mg, podawany co 4 godziny, N=22.</p>	<p><u>Okres leczenia</u>: 7 dni pierwszym lekiem i co najmniej 7 dni drugim lekiem.</p>	<p>- 24/73 pacjentów nie było w stanie ukończyć badania: 1 pacjent zmarł 2 dni po przyjęciu leczenia z powodu choroby serca, 5 pacjentów trafiło na operację kilka dni po przyjęciu</p>	<p>- ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena bólu dokonywana przez pielęgniarkę w punktacji 0-3; - czas snu w ciągu nocy i dnia; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: - pacjenci doświadczający silnego bólu z powodu choroby nowotworowej, skierowani do kliniki od lipca 1989 roku do września 1990 roku.</p>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> od lipca 1989 roku do września 1990 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Songklanagarind Hospital Foundation, Hat Yai Thailand.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 10 lub 30 mg co 12 godzin, N=27.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> W pierwszej grupie pacjentów stosowano tabletki siarczanu morfiny SR w dawce 10 lub 30 mg co 12 godzin przez 7 dni. Następnie lek zmieniono na doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 5-10 mg co 4 godziny przez co najmniej 7 dni. W drugiej grupie pacjentom w pierwszej kolejności przepisywano doustny roztwór siarczanu morfiny i dostosowywano dawkę, aż pacjenci czuli się zadowoleni z leczenia przez 7 dni, a następnie zmieniono na tabletki siarczanu morfiny SR przez co najmniej 7 dni. Dzienna ilość przyjmowanego leku (średnia ± SD) wynosiła 55,3 ± 19,7 mg dla tabletek siarczanu morfiny SR i 61,0 ± 11,0 mg dla doustnego roztworu siarczanu morfiny.</p> <p>Jeśli pacjenci doświadczali bólu przebijającego, otrzymywali paracetamol lub zastrzyk z opioidem.</p>		<p>leczenia a 18 pacjentów zostało wykluczonych przed zakończeniem badania.</p> <p>W analizie danych uwzględniono 49 pacjentów.</p>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy nie mogli mówić lub byli nieprzytomni.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Deschamps i wsp. 1992 [12]</b>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, dwufazowe, w układzie krzyżowym, wielośrodkowe (cztery ośrodki onkologiczne), typu II<sup>^</sup> (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p>Pacjenci z bólem spowodowanym chorobą nowotworową o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny IR, podawany co 4 godziny, N=10. W miesiącu poprzedzającym fazę miareczkowania wszyscy pacjenci otrzymywali opioidy, głównie morfinę, w dawkach dziennych od 60 do 300 mg (średnio 200 mg ± 112 mg).</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane co 12 godzin, N=12. W ciągu miesiąca poprzedzającego fazę miareczkowania wszyscy, oprócz jednego pacjenta, otrzymywali morfinę w dawkach dobowych od 60 do 780 mg (średnio 310 mg ± 252 mg).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> randomizowany okres badania poprzedzała faza miareczkowania, podczas której ustalano dzienną dawkę siarczanu morfiny wymaganą do odpowiedniej kontroli bólu. Dawkę początkową oparto na całkowitej dziennej dawce morfiny przyjętej przez pacjentów przed włączeniem do</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 7 dni pierwszym lekiem i 7 dni drugim lekiem.</p>	<p>- 2 pacjentów stosujących doustny roztwór siarczanu morfiny IR nie było w stanie ukończyć fazy miareczkowania z powodu nudności i wymiotów oraz silnej senności i zmęczenia;</p> <p>- wśród pacjentów przydzielonych do leczenia za pomocą siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, czterech pacjentów nie ukończyło fazy miareczkowania z powodu zgonu, nudności i wymiotów, silnej senności i splątania oraz wycofania zgody;</p> <p>- dwóch pacjentów zostało wykluczonych z analiz: jeden pacjent odmówił udziału w fazie II, a drugi został nieumyślnie pominięty w przejściu na</p>	<p>- ocena nasilenia bólu w skali VAS;</p> <p>- ocena nasilenia bólu w słownej skali VRS, składającej się z aktualnej skali natężenia bólu (PPI);</p> <p>- czas podania i dawka dodatkowej morfiny podczas występowania bólu przebijającego;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku 18 lat i starsi, odczuwający ból z powodu choroby nowotworowej z przerzutami o na tyle dużym natężeniu, że uzasadnione było stosowanie opioidów;</li> <li>- pacjenci z prawidłową czynnością hematologiczną, wątroby i nerek;</li> <li>- pacjenci uznani za psychicznie i fizycznie zdolnych do przestrzegania wszystkich aspektów badania;</li> <li>- świadoma zgodna na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci poddawani aktywnej terapii przeciwnowotworowej lub otrzymujący terapię przeciwbólową inną niż leki przeciwbólowe (np. radioterapię, blokadę nerwów);</li> <li>- pacjenci, którzy nie byli w stanie przyjmować doustnie leków z powodu</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>badania. Odpowiednie dawki dla pacjentów, którzy przed badaniem otrzymywali opioidy inne niż morfina, przeliczano na doustne dawki siarczanu morfiny przy użyciu tabeli równoważności środków przeciwbólowych. Siarczan morfiny w tabletkach podawano co 12 godzin o godzinie 8:00 i 20:00 a siarczan morfiny w postaci roztworu podawano co 4 godziny o 8:00, 12:00, 16:00, 20:00 i 12:00 o północy, kiedy to pacjent przyjmował podwójną dawkę, aby uniknąć wybudzenia ze snu dla dawki o 4:00 rano.</p> <p>Jeśli pacjenci doświadczali bólu przebiegającego, dozwolona była dodatkowa dawka siarczanu morfiny.</p>		alternatywny testowany lek.		<p>trudnych do opanowania nudności, wymiotów lub innych uposledzeń fizycznych;</p> <p>- pacjenci, którzy nie tolerowali morfiny lub wymagali regularnych pozajelitowych leków przeciwbólowych w celu kontroli bólu.</p>
<b>Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1]-[2]</b>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (Centre of Rare Lung Diseases, Department of Respiratory Diseases and Allergy at Aarhus University Hospital.), typu II<sup>^</sup> (podejście do</p>	<p>Pacjenci dorośli cierpiący na włóknieniowe choroby śródmiąższowe płuc, N=36.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustne krople siarczanu morfiny w dawce 5 mg podawanej co 4 godziny, N=18.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=18.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> W razie potrzeby pacjenci dostawali dodatkowe pięć kropli</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p>	<p>- 1 pacjent z grupy leczonej kroplami siarczanu morfiny przerwał przyjmowanie leku z powodu dezorientacji i nudności, a jeden pacjent z grupy placebo przerwał przyjmowanie leku z powodu pogorszenia objawów ze strony</p>	<p>- zmiana nasilenia duszności od wartości początkowej do godziny po podaniu pierwszej dawki leku oraz obserwacja częstości oddechów, częstości akcji serca, skurczowego ciśnienia krwi, tętniczego ciśnienia parcjalnego tlenu, saturacji obwodowej w spoczynku,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek powyżej 18 lat;</p> <p>- pacjenci cierpiący na włóknieniowe choroby śródmiąższowe płuc, rozpoznane zgodnie z wytycznymi na podstawie ogólnej oceny tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, badań czynnościowych płuc,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>stosowanej hipotezy, <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie.</p>	<p>maksymalnie cztery razy dziennie (5 kropli odpowiada dawce 5 mg). Wszystkim pacjentom zaofiarowano środki przeczyszczające i zalecono rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zaparć.</p>		<p>układu oddechowego.</p> <p>Nie przedstawiono informacji na temat populacji pacjentów uwzględnionych w analizie danych; prawdopodobnie byli to wszyscy chorzy.</p>	<p>dystansu pokonanego w teście 6-minutowego marszu (6MWT) i desaturacji podczas 6MWT;</p> <p>- nasilenie kaszlu od wartości początkowej do obserwacji w ciągu ostatniego tygodnia;</p> <p>- wynik kaszlu Leicester;</p> <p>- jakość życia (kwestionariusz stanu zdrowia King's Brief Interstitial Lung Disease i Generalized Anxiety Disorder-7);</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p>bronchoskopii i biopsji;</p> <p>- nasilenie duszności <math>\geq 3</math> w skali Medical Research Council</p> <p>- podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci byli wykluczani, jeśli mieli trwającą infekcję, zmniejszoną czynność płuc do tego stopnia, że jakiegokolwiek pogorszenie stanu mogło zagrażać życiu w ocenie badacza;</p> <p>- uczulenie na morfinę lub jej analogi;</p> <p>- regularne leczenie morfiną lub innymi opioidami;</p> <p>- podejrzenie innej przyczyny przewlekłej duszności (np. niewydolność serca).</p>
<p><b>Oxberry i wsp. 2011 (ISRCTN 85268059) [3]-[4]</b></p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, krzyżowe, kontrolowane, jednośrodkowe (szpital Castle Hill w Hull w Wielkiej</p>	<p>Dorośli, ambulatoryjni pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca doświadczający duszności, N=39.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustny siarczan morfiny (Oramorph®) w stężeniu 10 mg/5 ml,</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 dni dla każdej interwencji.</p>	<p>- 2 pacjentów wycofało się z leczenia doustnym siarczanem morfiny z powodu zdarzeń niepożądanych w pierwszym tygodniu leczenia: jeden z powodu zmiany</p>	<p>- nasilenie duszności;</p> <p>- zmiany duszności od wartości początkowej do 4. dnia leczenia w przypadku najgorszej duszności w ciągu ostatnich 24 godzin;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dorośli pacjenci z kliniki w szpitalu Castle Hill w Hull w Wielkiej Brytanii;</p> <p>- z rozpoznaniem CHF III-IV wg NYHA z upośledzeniem czynności skurczowej</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Brytanii;), typu II<sup>^</sup> (podejście do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> Clinical Research Fellowship from Hull York Medical School.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie.</p>	<p>podawany w dawce 5 mg co 4 godziny.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustny oksykodon w dawce 2,5 mg cztery razy na dobę.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Po randomizacji uczestników oceniano w domu na początku badania (dzień 1), a następnie 1 godzinę po pierwszej dawce leku. Uczestników poproszono o przyjmowanie doustnego siarczanu morfiny z kolejnymi ocenami dokonywanymi o tej samej porze dnia przez łącznie 4 dni. Następnie pacjenci przechodzili 3-dniowy okres wypłukiwania przed kolejną interwencją. Proces ten powtórzono dla każdej z pozostałych dwóch interwencji. Na początku badania uczestnicy otrzymali również zapas leków przeciwwymiotnych i środków przeczyszczających do zastosowania w przypadku częstych działań niepożądanych.</p>		<p>nawyków jelitowych, a drugi z powodu epizodu zatrzymania moczu leczonego ambulatoryjnie.</p> <p>W analizie danych uwzględniono 35 pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ogólne wrażenie zmiany nasilenia duszności od wartości początkowej do 4. dnia leczenia;</li> <li>- ocena radzenia sobie z dusznościami;</li> <li>- satysfakcja z leczenia;</li> <li>- stan sprawności Karnofsky'ego;</li> <li>- jakość życia;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>lewej komory, zdefiniowanej jako frakcja wyrzutowa &lt;45% w badaniu echokardiograficznym przez klatkę piersiową;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali standardowe leczenie zachowawcze (leki moczopędne i inhibitor układu renina-angiotensyna w stabilnej dawce przez co najmniej 1 miesiąc).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego lub szczytowym przepływem wydechowym &lt;150 l/min;</li> <li>- pacjenci ze znaną nadwrażliwością na opioidy, otrzymywali terapię opioidami lub mieli zaburzenia czynności nerek (GFR &lt;30 ml/min).</li> </ul>
<b>Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18]</b>	Badanie I fazy składające się z trzech randomizowanych,	<p>Dorośli zdrowi ochotnicy.</p> <p>Porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny w</p>	<u>Okres leczenia:</u> podawano pojedynczą dawkę leku a pomiędzy interwencjami	Spośród 20 osób włączonych do badania pilotażowego, 17	<u>Główny punkt końcowy</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - zdrowi ochotnicy;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>zaślepionych części, krzyżowe, typu II<sup>^</sup> (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Badanie pilotażowe – randomizowane (stosunek 1:1:1:1), pojedyncza dawka, zaślepione laboratoryjnie, czterookresowe, czterosekwencyjne, naprzemienny projekt.</p> <p>Badanie zasadnicze dotyczące farmakokinetyki - randomizowane (stosunek 1:1), jednodawkowe, zaślepione dwuetapowe, czterookresowe, dwusekwencyjne, w układzie grup krzyżowych.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p>	<p>postaci kropli (Oramorph®) z tabletkami siarczanu morfiny o niezmodyfikowanym działaniu (Sevredol®) przedstawiono w badaniu pilotażowym</p> <p><u>Grupa badana I:</u> siarczan morfiny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, w dawce 30 mg, N=5.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> jedna kapsułka siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 30 mg, N=5.</p> <p><u>Grupa badana III:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o matychmiastowym uwalnianiu w dawce 30 mg, N=5.</p> <p><u>Grupa badana IV:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny w postaci kropli w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> W dniu 0 badania pilotażowego pacjenci otrzymywali jeden z przydzielonych im produktów leczniczych. Przed podaniem siarczanu morfiny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 30 mg pacjentów proszono o wstępne</p>	<p>pacjent musiał przejść 7-dniowy okres wypłukiwania.</p>	<p>pacjentów (85%) ukończyło badanie a 3 (15%) zostało wycofanych z przyczyn osobistych lub niestawiennictwa.</p>	<p><u>porównanie parametrów farmakokinetycznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>);</li> <li>- pole powierzchni pod krzywą (AUC);</li> <li>- czas do maksymalnego stężenia w osoczu (T<sub>max</sub>);</li> <li>- Okres półtrwania (T<sub>1/2</sub>);</li> <li>- wewnątrzosobniczy współczynnik zmienności (CV).</li> </ul> <p><u>Pozostałe oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena smakowitości;</li> <li>- ocena tolerancji;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>- podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania:</u> Badanie pilotażowe od listopada do grudnia 2018 roku a dwa kluczowe badania związane z farmakokinetyką od lipca do sierpnia 2019 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Ethypharm SAS.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niejasne.</p>	<p>zwilżenie ust 20 ml wody. Następnie tabletkę umieszczano na języku i poproszono o ssanie aż do rozpadu, a następnie polykanie śliny. Kapsułkę 30 mg i 3 tabletki powlekane po 10 mg podano z 240 ml wody. Prawidłowe dawkowanie roztworu siarczanu morfiny w postaci kropli w dawce 30 mg/5 ml zapewniono prosząc osoby badane o połknięcie zawartości fiołki jednodawkowej, a następnie 20 ml wody użytej do przepłukania fiołki.</p> <p>Wszystkie leki podano na czczo.</p>				
<b>Christrup i wsp. 1999 [19]</b>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepię, w układzie krzyżowym, typu II<sup>^</sup> (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p>	<p>Pacjenci ambulatoryjni z chorobą nowotworową i silnym bólem, ustabilizowanym za pomocą doustnej morfiny, N=18.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, podawana co 6 godzin, cztery razy na dobę.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawana co 12 godzin, dwa razy na dobę.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 dni dla pierwszego i 4 dni dla drugiego leku.</p>	<p>Brak danych dotyczących pacjentów utraconych z okresu leczenia i obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena nasilenia bólu w skali VAS;</li> <li>- ocena sedacji w skali VAS;</li> <li>- ciągły czas reakcji;</li> <li>- pole powierzchni pod krzywą (AUC);</li> <li>- minimalne i maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>min</sub> i C<sub>max</sub>);</li> <li>- czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T<sub>max</sub>);</li> <li>- wskaźniki fluktuacji;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>pacjenci ambulatoryjni;</u></li> <li>- <u>pacjenci odczuwający silny ból spowodowany chorobą nowotworową, ustabilizowany doustną morfiną;</u></li> <li>- <u>świadoma zgoda na udział w badaniu.</u></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci doświadczający znaczącego zaburzenia czynności nerek lub wątroby;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Sponsor:</u> Nycomed Danmark, DK-4000, Roskilde, Dania.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p>Badanie przeprowadzono jako zbilansowaną, podwójnie ślełą próbę bez okresu wypłukiwania oboma postaciami morfiny w pierwszym okresie badania, poprzedzoną 7-dniowym okresem wstępnym. Pierwszy okres badania wynosił 4 dni, po których pacjenci przechodzili na lek alternatywny (drugi okres badania). Indywidualna całkowita dobową dawkę morfiny była taka sama w obu okresach badania.</p> <p>Podczas obu okresów badania pacjentom nie wolno było przyjmować żadnych innych leków zawierających morfinę ani leków zawierających nikomorfinę lub kodeinę. Jako lek ratunkowy zastosowano ketobemidon i acetaminofen.</p>				<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z ciężką chorobą układu oddechowego;</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymali radioterapię lub chemioterapię w ciągu 4 tygodni przed badaniem lub jeśli spodziewano się, że ich choroba wpłynie na wchłanianie, metabolizm lub eliminację morfiny.</li> </ul>
<p><b>Sun i wsp. 2022 [19]</b></p>	<p>Badanie randomizowane, otwarte wieloośrodkowe (7 ośrodków w Chinach), typu II<sup>^</sup> (odejście do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p>	<p>Dorośli pacjenci doświadczający bólu nowotworowego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustna morfina o przedłużonym działaniu w dawce 10 mg co 12 godzin w połączeniu z morfiną w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 2 mg dla chorych z bólem umiarkowanym a na</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 7 dni</p>	<p>26 pacjentów nie mogło zostać włączonych do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 pacjentów wycofało chęć uczestniczenia w badaniu;</li> <li>- 3 pacjentów odczuwało ból nienowotworowy;</li> <li>- 19 pacjentów tolerowało opioidy;</li> </ul>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- liczba podań ratunkowej dawki morfiny w razie potrzeby, w ciągu pierwszych 24 godzin badania.</li> </ul> <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność przeciwbólowa;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z chorobą nowotworową, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów i odczuwali ból o nasileniu od umiarkowanego do silnego (4–10 w standardowej numerycznej skali ocen [NRS], zakres 0–10);</li> <li>- wiek od 18 do 70 lat;</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania:</u> Od grudnia 2013 roku do października 2014 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p>silny ból nowotworowy - doustna morfina o przedłużonym działaniu w dawce 30 mg co 12 godzin w połączeniu z morfiną w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 5 mg, N=54.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> morfina w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 2 mg dla pacjentów z umiarkowanym bólem lub w dawce 5 mg dla pacjentów z silnym bólem, N=54.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Dla pacjentów z grupy leczonej kombinacją dwóch form morfiny z umiarkowanym bólem -doustna morfina SR w dawce 10 mg co 12 godzin w połączeniu z morfiną w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 2 mg; dla chorych z silnym bólem nowotworowym - doustna morfina SR w dawce 30 mg co 12 godzin w połączeniu z morfiną w formie wstrzykiwań podskórnych w dawce 5 mg.</p>		<p>- 2 pacjentów było opornych na leczenie opioidami.</p> <p>Wyniki uzyskane przez pacjentów analizowano zgodnie z pierwotną randomizacją.</p>	<p>- jakość życia na podstawie skali Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworu (FACT-G);</p> <p>- stan psychiczny pacjentów oceniany za pomocą Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta-9 (PHQ-9).</p>	<p>- prawidłowe funkcje narządów;</p> <p>- świadoma zgoda na udział w badaniu uzyskana od pacjentów lub ich bliskich;</p> <p>- pacjenci świadomi, bez dysleksji ani niepełnosprawności intelektualnej z zachowaną zdolnością odczuwania, mówienia i pisania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z innymi ciężkimi chorobami somatycznymi;</li> <li>- historia nadużywania opioidów, chorób psychicznych lub uzależnienia od alkoholu;</li> <li>- kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>- pacjenci uczuleni na leki opioidowe; otrzymujący leczenie przeciwbólowe (np. opioidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, radioterapię paliatywną i terapię interwencyjną mającą</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						na celu łagodzenie bólu).
<b>Badania bez randomizacji</b>						
<b>Faura i wsp. 1996 [13]</b>	<p>Badanie otwarte, dwuramiennie, kohortowe typu IIIB lub IIID<sup>^</sup> z uwagi na brak informacji odnośnie prospektywnego lub retrospektywnego charakteru badania (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 7 miesięcy</p> <p><u>Sponsor:</u> grant FAR-0941 z CICYT, Hiszpania.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci badani w szpitalu, cierpiący na przewlekły ból nowotworowy.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny, podawany co 4 godziny. Średnia dawka na dobę wynosiła 219 mg (zakres 30 - 900 mg), N=15.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane co 12 godzin. Średnia dawka na dobę wynosiła 212 mg (zakres 20 - 1560 mg), N=24.</p> <p>Dawek nie zmieniano bezpośrednio przed lub w trakcie badania. Pacjenci przyjmowali morfinę dłużej niż tydzień i stabilną dawkę morfiny przez co najmniej 48 godzin, aby osiągnąć stan stacjonarny stężenia morfiny i jej metabolitów w osoczu. Nie podawano żadnych innych opioidów a schematu leczenia innymi lekami nie modyfikowano.</p>	Brak danych dotyczących czasu leczenia i obserwacji pacjentów.	Brak danych na temat osób utraconych z okresu leczenia i obserwacji lub o osobach, które nie ukończyły badania.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie minimalne morfiny i metabolitów w osoczu;</li> <li>- zakładany czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu;</li> <li>- stosunek metabolitu do morfiny;</li> <li>- stężenie znormalizowane względem dawki (nmol/l/mg/dobę);</li> <li>- zwiększenie stężenia morfiny w osoczu, zarówno obserwowane (nmol/l), jak i skorygowane o wielkość ostatniej dawki (nmol/l/mg);</li> <li>- ocena natężenia bólu za pomocą wskaźnika PRI, w skali katagorycznej oraz w 100-mm skali VAS;</li> <li>- ulga w bólu w skali katagorycznej oraz 100-mm skali VAS;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci musieli wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu;</li> <li>- pacjenci badani w szpitalu, jeśli cierpieli na przewlekły ból nowotworowy i przyjmowali doustnie morfinę, roztwór siarczanu morfiny IR lub tabletki siarczanu morfiny SR w zindywidualizowanych i regularnych dawkach.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p><b>Badanie o akronimie MERITO [14]</b></p>	<p>Badanie jednoramienne, otwarte, fazy IV, wielośrodkowe (16 ośrodków paliatywnych we Włoszech), typu IID<sup>^</sup>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> od 1 października do 3 sierpnia 2005 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym, nie stosujący wcześniej morfiny lub innych silnych opioidów, aktualnie przyjmujący leki przeciwbólowe I lub II szczebla drabiny analgetycznej WHO, N=159.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Siarczan morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu, stosowany doustnie <b>[zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowano Oramorph® w postaci roztworu]</b>, w początkowej dawce wynoszącej 5 (w przypadku pacjentów z bólem nieodpowiednio kontrolowanym pomimo stosowania leków przeciwbólowych z I stopnia drabiny analgetycznej WHO, tj. niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub paracetamol) lub 10 mg (w przypadku pacjentów z bólem nieodpowiednio kontrolowanym pomimo stosowania leków przeciwbólowych z II stopnia drabiny analgetycznej WHO tj. kodeiny z paracetamolem, tramadolu) co 4 godziny. Siarczan morfiny stosowano o godzinie: 7:00, 11:00, 15:00 i 19:00 i przed snem (przed</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 5 dni (wizyta ambulatoryjna w badaniu w przypadku pacjentów chodzących odbywała się pomiędzy 2 a 5 dniem, w pozostałych dniach z pacjentami kontaktowano się telefonicznie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa; pacjenci lub ich opiekunowie wypełniali dziennik, w którym oceniali nasilenie bólu itp.).</p>	<p>Spośród 159 pacjentów: - 3 (1,9%) nie otrzymało co najmniej jednej dawki siarczanu morfiny (w tym: 1 pacjent zmarł a 2 nie osiągnęło wymaganego progu nasilenia bólu do zastosowania morfiny); - 21 (13,2%) nie ukończyło badania (4 przeszło jedynie ocenę wyjściową, 17 przeszło ocenę wyjściową i jedynie jedną ocenę na wizycie 1.; 6 utrudniało współpracę, 6 naruszyło protokół badania, 2 przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych).</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N=156).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nasilenie bólu, oceniane w skali numerycznej 0-10;</li> <li>- zmiany w dawkowaniu morfiny;</li> <li>- konieczność stosowania dodatkowych (ratunkowych) dawek morfiny;</li> <li>- czas z odpowiednią kontrolą bólu;</li> <li>- czas do uzyskania kontroli bólu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku co najmniej 18 lat [z bólem nowotworowym];</li> <li>- nasilenie bólu wynoszące co najmniej 5 punktów w ciągu ostatnich 24 godzin, w 11-punktowej skali numerycznej (NRS), w której 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból;</li> <li>- pacjenci nie stosujący wcześniej morfiny lub innych silnych opioidów dostępnych we Włoszech (fenantylu, oksykodonu, metadonu, buprenorfiny), aktualnie przyjmujący leki przeciwbólowe I (nieopiodowe leki przeciwbólowe z powodu łagodnego bólu) lub II szczebla (opiodowe leki przeciwbólowe z powodu łagodnego do umiarkowanego bólu) drabiny analgetycznej WHO, stosowane</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>pójściem spać stosowano podwójną dawkę w celu uniknięcia konieczności stosowania leku w nocy).</p> <p>Pacjenci z niezadowalającą kontrolą bólu pomiędzy dawkami siarczanu morfiny, mogli poprosić o ratunkowe podanie dodatkowej dawki morfiny doustnej, do maksymalnie jednego podania co godzinę. Dawka ratunkowa morfiny musiała odpowiadać dawce regularnie stosowanej przez pacjenta.</p> <p>Na podstawie zapotrzebowania na morfinę z ostatnich 24 godzin (dawki stałe+dawki ratunkowe), w kolejnym dniu modyfikowano dawkę podawanego siarczanu morfiny u pacjentów. W protokole nie określono w maksymalnej dopuszczanej do stosowania dawki morfiny; dawkowanie mogło być zwiększane do czasu wystąpienia niekontrolowanych zdarzeń niepożądanych.</p>		<p>Dodatkowo przeprowadzono analizy skuteczności w populacji ITT (N=151), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę morfiny i mieli w jakimkolwiek stopniu wypełniony dziennik; dodatkowo w analizie zgodnej z protokołem badania uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę morfiny, nie mieli istotnych naruszeń protokołu badania tzn, np. uzupełniło co najmniej 20% dziennika).</p>		<p>prawidłowo, zgodnie z wytycznymi WHO;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiednie nawodnienie potwierdzone badaniem;</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- znana nadwrażliwość na morfinę;</li> <li>- „ostry brzuch” lub niedrożność jelit spowodowana paraliżem i/lub mechaniczną;</li> <li>- wynik &lt;6 w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (MMSE) [wskazujący na głębokie ośpienie];</li> <li>- choroba alkoholowa w przeszłości;</li> <li>- duszność,</li> <li>niewydolność nerek lub wątroby;</li> <li>- stosowanie aktualnie inhibitorów oksydazy monoaminy, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, benzodiazepin lub barbituranów,</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						cymetydyny lub ranitydyny; - radioterapia przebyta w ciągu 15 dni przed włączeniem do badania.
<b>Badanie o akronimie ORTIBER [15]</b>	<p>Badanie jednoramiennie, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe, typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak finansowania zewnętrznego.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z umiarkowanym lub poważnym bólem nowotworowym lub nienowotworowym, niestosujący wcześniej morfiny lub innych silnych opioidów, N=172.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu, stosowany doustnie [<b>Oramorph®; zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowany w postaci roztworu</b>], w początkowej dawce wynoszącej 5 (w przypadku pacjentów niestosujących wcześniej opioidów) lub 10 mg (w przypadku pacjentów stosujących wcześniej opioidy) co 4 godziny. Siarczan morfiny stosowano o godzinie: 8:00, 12:00, 16:00, 20:00 24:00 (przed pójściem spać stosowano podwójną dawkę w celu uniknięcia konieczności stosowania leku w nocy).</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 5 dni dla morfiny o szybkim uwalnianiu + 30 dni dla morfiny o przedłużonym uwalnianiu (wizyta w 5, 15 i 30 dniu terapii morfiną o przedłużonym uwalnianiu).</p>	<p>Spółród 172 pacjentów: 9 (5,2%) chorych z subpopulacji z bólem pochodzenia nowotworowego nie pojawiło się na wizytach kontrolnych i nie były dla nich dostępne dane pozwalające na uwzględnienie w analizie danych.</p>	<p>- nasilenie bólu, oceniane w skali VAS 0-10 w ocenie pacjenta i lekarza; - liczba epizodów bólu przebiegającego; - konieczność stosowania dodatkowych (ratunkowych) dawek morfiny; - odsetek pacjentów z redukcją bólu o &gt;50% względem wartości wyjściowych; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z umiarkowanym lub poważnym bólem nowotworowym lub pochodzenia nienowotworowego; - nasilenie bólu wynoszące ponad 4 w skali VAS (wynik od 0 do 10, gdzie 10 oznaczam najsilniejszy możliwy ból); - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - istotne przeciwwskazania do stosowania opioidów.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>Pacjenci z ostrym bólem przebijającym, mogli poprosić o ratunkowe podanie dodatkowej morfiny doustnej w dawce stanowiącej 20% skumulowanej stosowanej dobowej dawki tego leku. Po zakończeniu 5 dniowego okresu początkowego, pacjenci mogli zostać przestawieni na stosowanie morfiny o przedłużonym uwalnianiu, dostępnej na rynku włoskim, w dawce stanowiącej ekwiwalent dotychczas stosowanego siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu.</p> <p>W czasie stosowania morfiny o przedłużonym uwalnianiu pacjenci mogli otrzymywać siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu w ramach terapii ratunkowej, na podobnych zasadach jak w początkowym okresie terapii.</p>				
<b>Badanie o akronimie TIME [16]</b>	<p>Badanie jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe (3 ośrodki we Włoszech), typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z umiarkowanym lub poważnym bólem nowotworowym lub nienowotworowym, leczeni farmakologicznie, z silnym bólem przebijającym, N=85.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu, stosowany doustnie</p>	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 14 dni (pacjenci lub ich opiekunowie wypełniali dzienniczki, w których odnotowywano efekty leczenia; ponadto wypełniano formularze raportu klinicznego)	Spółród 85 pacjentów 15 (17,6%) zmarło, a 70 ukończyło badanie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do częściowej redukcji bólu (redukcja bólu o &gt;50% w skali Numerycznej);</li> <li>- całkowite złagodzenie bólu przebijającego;</li> <li>- liczba epizodów bólu przebijającego;</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci obu płci, w wieku co najmniej 18 lat z umiarkowanym lub poważnym bólem nowotworowym lub pochodzenia nienowotworowego (wynikającym z chorób

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania:</u> od września do grudnia 2009 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak finansowania zewnętrznego.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 5 punktów</p>	<p><b>[Oramorph®; zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowany w postaci roztworu].</b></p> <p>Siarczan morfiny stosowano w razie potrzeby w dawce od 10 do 20 mg co 4 godziny (6 razy na dobę) w celu stabilizacji bólu.</p> <p>Pacjenci z ostrym bólem przebijającym, mogli poprosić o ratunkowe podanie dodatkowej morfiny doustnej siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu, w dawce odpowiadającej stale stosowanej.</p> <p>Stosowano prewencyjne leczenie przeciwko zaparciom.</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- konieczność stosowania dodatkowych (ratunkowych) dawek morfiny i średnia dobową dawką morfiny;</li> <li>- odsetek pacjentów z redukcją bólu o &gt;50% względem wartości wyjściowych;</li> <li>- średnie dzienne nasilenie bólu;</li> <li>- ocena stanu sprawności w skali Karnofsky'ego;</li> <li>- ocena jakości snu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>degeneracyjnych np. kostno-stawowych);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- występowanie dwóch lub więcej epizodów intensywnego bólu przebijającego na dobę, pomimo leczenia farmakologicznego;</li> <li>- nasilenie bólu wynoszące ponad 4 punkty w ciągu ostatnich 24 godzin, w 11-punktowej skali numerycznej (NRS), w której 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból);</li> <li>- pacjenci będący w stanie wyrazić nasilenie bólu oraz określić efekt terapii przeciwbólowej;</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>
<p><b>Badanie o akronimie ORTIBARN [17]</b></p>	<p>Badanie jednoramienne, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe (3 ośrodki we</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, niekontrolowanym pomimo stosowania opioidów, N=326.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> terapia morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu stosowana była do momentu opanowania bólu (zazwyczaj do 3-5 dni, maksymalnie 7), następnie</p>	<p>Spośród 326 pacjentów 34 (10,4%) nie ukończyło badania, w tym: 20 (6,1%) zostało utraconych z okresu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- średnie dzienne nasilenie bólu w skali numerycznej;</li> <li>- liczba epizodów bólu przebijającego;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci obu płci, w wieku co najmniej 18 lat z przewlekłym bólem nowotworowym lub pochodzenia</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Włoszech), typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak finansowania zewnętrznego, jedynie wsparcie edytorskie i językowe ufundowane przez Molteni Farmaceutici, Inc., Italy.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów</p>	<p>[Siarczan] morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu, stosowany doustnie <b>[Oramorph®; zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w badaniu stosowany w postaci roztworu].</b></p> <p>Morfinę stosowano w dawce od 5 do 10 mg co 4 godziny (w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze terapie); dwukrotność wymienionej dawki była stosowana na noc, w celu uniknięcia przerwania snu.</p> <p>Początkowa terapia morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu była przepisana na minimum liczby dni niezbędnych do opanowania bólu (zmniejszenie nasilenia bólu do co najmniej 50% wartości wyjściowej). Po osiągnięciu tego celu pacjenci otrzymywali następnie leczenie opioidem o przedłużonym uwalnianiu innego typu niż poprzednio przyjmowany. Opioid o przedłużanym uwalnianiu zastosowany do rotacji był wybierany przez badacza; nie było szczególnych wytycznych dotyczących wyboru opioidów.</p>	<p>terapia wybranym opioidem o przedłużonym uwalnianiu do 14 dni.</p>	<p>obserwacji, 14 z powodu działań niepożądanych związanych z opioidami (4,2%). Siedmiu pacjentów przerwało terapię w czasie stosowania morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu a 7 w czasie stosowania opioidów o przedłużonym uwalnianiu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena dobowej dawki stosowanej morfiny;</li> <li>- czas trwania terapii morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu;</li> <li>- rodzaj opioidów stosowanych po morfinie o niezmodyfikowanym uwalnianiu;</li> <li>- ocena jakości życia i snu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>nienowotworowego (wynikającym z patologii kostno-szkieletowych), niekontrolowanym pomimo stosowania terapii opioidami o przedłużonym uwalnianiu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ból utrzymujący się przez &gt;3 miesiące o nasileniu wynoszącym ponad 5 punktów w 11-punktowej skali numerycznej (NRS), w której 0 to brak bólu a 10 to najsilniejszy możliwy ból);</li> <li>- pacjenci będący w stanie w pełni zrozumieć warunki udziału w badaniu;</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci stosujący: morfinę w dawce ponad 320 mg, oksykodon w dawce ponad 120 mg, hydromorfon w dawce ponad 64 mg, fenantyl w dawce ponad 125 µg, buprenorfinę w dawce 140 mg;</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>- pacjenci cierpiący na depresję i leczeniu benzodiazepinami lub antydepresantami;</li> <li>- pacjenci z uzależnieniem od alkoholu w przeszłości;</li> <li>- zaburzenie pulmonologiczne lub ostre patologie w obrębie wątroby;</li> <li>- poważna niewydolność wątroby lub nerek;</li> <li>- kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</li> </ul>

^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); Cmax - maksymalne stężenie w osoczu (ang. *Maximal Plasma Concentration*); Cmin – minimalne stężenie w osoczu (ang. *Minimal Plasma Concentration*); AUC - pole pod krzywą (ang. *Area under the curve*); Tmax - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. *Time to Maximum Plasma Concentration*); T1/2 - okres półtrwania (ang. *Half-Life*); PHQ-9 - Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9 (ang. *Patient Health Questionnaire-9*); FACT-G - Funkcjonalna Ocena Terapii Nowotworu (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*).

**Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Finn i wsp. 1993 [10].**

Cecha		Grupa badana I Doustny roztwór siarczanu morfiny IR, podawany w dawce 20 mg co 4 godziny i tabletki placebo, identyczne z tabletkami siarczanu morfiny SR co 12 godzin, N=15	Grupa badana II Doustny roztwór siarczanu morfiny SR, podawany w dawce 30 mg co 12 godzin i roztwór placebo, identyczne z roztworem siarczanu morfiny IR co 4 godziny, N=19
<b>Wiek [lata], średnia ± SEM</b>		58 ± 4	61 ± 3*
<b>Płeć, n (%)</b>	<b>Kobiety</b>	4 (26,67%)	5 (26,32%)
	<b>Mężczyźni</b>	11 (73,33%)	14 (78,68%)
<b>Stan sprawności w skali Karnofskiego [%], średnia ± SEM</b>		63,33 ± 4,22	66,84 ± 3,51

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana I Doustny roztwór siarczanu morfiny IR, podawany w dawce 20 mg co 4 godziny i tabletki placebo, identyczne z tabletkami siarczanu morfiny SR co 12 godzin, N=15	Grupa badana II Doustny roztwór siarczanu morfiny SR, podawany w dawce 30 mg co 12 godzin i roztwór placebo, identyczne z roztworem siarczanu morfiny IR co 4 godziny, N=19
<b>Dawki morfiny przed badaniem [mg/dobę], średnia ± SEM</b>	160,71 ± 23,87 ^	141,58 ± 21,33

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); \* n=18; ^ n=14.

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Thirlwell i wsp. 1989 [5].

Cecha		Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu i uwzględnieni w analizie danych, N=23
Wiek [lata], średnia ± SD		58 ± 12
Płeć, n	Kobiety	10
	Mężczyźni	13
Masa ciała [kg], średnia ± SD		58 ± 16
Leki przeciwbólowe stosowane przed badaniem, n	Morfina	19
	Indometacyna + aspiryna	2
	Anilerydyna	2

Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Goughnour i wsp. 1989 [6]/Arkininstall i wsp. 1989 [7].

Cecha		Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu i uwzględnieni w analizie danych, N=17
Wiek [lata], średnia ± SD		63,0 ± 17,0
Płeć, n	Kobiety	5
	Mężczyźni	12
Masa ciała [kg], średnia ± SD		61,1 ± 9,8
Leki przeciwbólowe stosowane przed badaniem, n	Morfina	11
	Anilerydyna	3
	Meperydyna	2
	Acetaminofen + kodeina	1

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



**Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ventafridda i wsp. 1989 [8] – badanie randomizowane.**

Cecha		Grupa badana I Doustny roztwór siarczanu morfiny IR, podawany co 4 godziny, N=35	Grupa badana II Doustny roztwór siarczanu morfiny SR, podawany w dawce co 12 godzin, N=35
Wiek [lata] (zakres)		55,6 (31-85)	58,7 (28-84)
Płeć, n	Kobiety	15	16
	Mężczyźni	20	19

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*)

**Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Walsh i wsp. 1992 [11].**

Cecha		Grupa badana I Doustny roztwór siarczanu morfiny IR, podawany co 4 godziny/doustne tabletki siarczanu morfiny SR, N=13	Grupa badana II Doustny roztwór siarczanu morfiny SR, podawany w dawce co 12 godzin/doustny roztwór siarczanu morfiny IR, N=14	Łącznie dla wszystkich pacjentów, N=27	Wartość p
Wiek [lata], średnia ± SEM		61,79 ± 3,26	59,74 ± 2,15	60,72 ± 1,90	0,599
Płeć, n (%)	Kobiety	10 (76,92%)	5 (35,71%)	15 (55,56%)	0,031
	Mężczyźni	3 (23,08%)	9 (64,29%)	12 (44,44%)	-
Stan sprawności w skali Karnofskiego, średnia ± SEM [%]		60,77 (2,65)	53,57 (3,57)	57,04 (2,34)	0,122
Dawki morfiny przed badaniem, średnia ±SEM [mg/dobę]		92,31 ± 14,28	123,93 ± 17,64	108,70 ± 11,65	0,180

IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*); SR – przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*).

**Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Panich i wsp. 1993 [9].**

Cecha		Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu i uwzględnieni w analizie danych, N=49
Wiek [lata], średnia ± SD		53,0 ± 10,3
Płeć, n	Kobiety	28
	Mężczyźni	21
Masa ciała [kg], średnia ± SD		46,5 ± 10,6
Niesteroidowe leki przeciwzapalne		39 (79,6%)

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu i uwzględnieni w analizie danych, N=49
Leki przeciwbólowe stosowane przed badaniem, n (%)	Narkotyki	14 (28,6%)

Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Deschamps i wsp. 1992 [12].

Cecha		Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu i uwzględnieni w analizie danych, N=20
Wiek [lata], średnia (zakres)		57,0 (40; 72)
Płeć, n	Kobiety	7
	Mężczyźni	13

Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kronborg-White i wsp. 2020 (NCT02622022) [1], [2].

Cecha		Pacjenci otrzymujący doustne krople siarczanu morfiny w dawce 5 mg na dobę podawane co 4 godziny, N=18	Pacjenci otrzymujący placebo, N=18
Wiek [lata], średnia (zakres)		72,5 (69,8; 79,8)	75,2 (72,7; 77,8)
Płeć, %	Kobiety	16,6%	16,6%
	Mężczyźni	83,4%	83,4%
BMI [kg], średnia ± SD		28,8 ± 4,9	27,8 ± 3,7
Wartość wyjściowa FVC, % ± SD		73,5 ± 4,8	77 ± 6,2
Wartość wyjściowa DLCO, % (zakres)		38,5 (28; 50)	29,5 (26; 39)
LTOT, n (%)		7 (39%)	3 (6%)
Diagnoza, n	Idiopatyczne włóknienie płuc	8	9
	Przewlekłe zapalenie płuc z nadwrażliwością	1	3
	Choroba tkanki łącznej – ILD	4	4
	Niesklasyfikowana ILD	2	1
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	2	1
	Sarkoidoza	1	0

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); FVC - natężona pojemność życiowa (ang. *Forced Vital Capacity*); DLCO - zdolność rozpraszania tlenu węgla (ang. *Diffusing Capacity for Carbon Monoxide*); LTOT – długotrwała tlenoterapia (ang. *Long Term Oxygen Therapy*); ILD – śródmiąższowa choroba płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*).

Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Oxberry i wsp. 2011 [3], [4].

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu i uwzględnieni w analizie danych, N=35
Wiek [lata], średnia ± SD (zakres)		70,2 ± 11,1 (41; 89)
Płeć, n (%)	Kobiety	5 (14%)
	Mężczyźni	30 (86%)
Stopień NYHA, n (%)	III	31 (89%)
	IV	4 (11%)
Fracja wyrzutowa, średnia ± SD [%]		34 ± 7 (15; 44)
CG-GFR, średnia ± SD [ml/min]		70 ml/min ± 36 ml/min
eGFR, średnia ± SD [ml/min]		56 ml/min ± 19 ml/min
Przyjmowane leki, n (%)	Beta-bloker	30 (86%)
	ACEI	28 (80%)
	ARB	26 (74%)
	Antagonista aldosteronu	21 (60%)
	Digoksyna	4 (11%)
NT-proBNP, średnia ±SD [ng/l]		1779 ng/l ± 2277 ng/l
PEFR, średnia ± SD [l/min]		262 l/min ± 73 l/min
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego na początku badania, średnia ± SD [%]		70 ± 5,9
Wyniki w SF-12 na początku badania, średnia	Składnik fizyczny	28,2
	Składnik psychiczny	47,2
Średnia ocena duszności na początku badania, średnia ± SD		5,1 ± 1,8
Wynik najgorszej duszności na początku badania, średnia ± SD		7,2 ± 1,5
Średni wynik Borga na początku badania, średnia ± SD		2,9 ± 1,4
Najgorszy wynik Borga na początku badania, średnia ± SD		4,3 ± 2,0

SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*); CG – ang. *Cockcroft i Gault*; eGFR - szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*); ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*); ARB - bloker receptora angiotensyny (ang. *Angiotensin Receptor Blocker*); NT-proBNP - N-końcowy pro-mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. *N-terminal pro-brain Natriuretic Peptide*); PEFR - szczytowe natężenie przepływu wydechowego (ang. *Peak Expiratory Flow Rate*).

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Faura i wsp. 1996 [13].

Cecha		Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu i uwzględnieni w analizie danych, N=39
Wiek [lata], średnia ± SD (zakres)		64,8 ± 11,2 (41-82)
Masa ciała[kg], średnia ± SD (zakres)		61,3 ± 12,8 (35-98)
Płeć, n	Kobiety	21
	Mężczyźni	18

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu i uwzględnieni w analizie danych, N=39
Dawka/dobę [mg/dobę] (zakres)		215 ± 291 (20-1560)
Kreatynina w surowicy [µmol/L], średnia ± SD (zakres)		90,7 ± 31,6 (45-169)
Nieprawidłowości wątrobowe, n		10
Inne leki, n	Antydepresanty	14
	Neuroleptyki	6
	Benzodiazepiny	16
	Ranitydyna	8
	Cymetydyna	1
Zespół bólowy, n	Kostny	22
	Trzewiowy	10
	Pleksopatia	7

Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania MERITO [14].

Cecha		Siarczan morfiny w postaci roztworu doustnego, N=156
Wiek [lata], średnia (SD)		64,9 (10,7) zakres: 29-87
Płeć, n (%)	Kobiety	54 (34,62%)
	Mężczyźni	102 (65,38%)
Rasa kaukaska, n (%)		156 (100%)
Lokalizacja pierwotnego nowotworu, n (%)	Płuca	35 (22,44%)
	Pierś	18 (11,54%)
	Układ pokarmowy	34 (21,79%)
	Trzustka	9 (5,77%)
	Prostata	11 (7,05%)
	Nerki	7 (4,49%)
	Jajnik	3 (1,92%)
	Układ kostny	1 (0,64%)
	Tkanka łączna	1 (0,64%)
	Głowa/szyja	8 (5,13%)
	Inna	29 (18,59%)
Obecność przerzutów, n (%)	Tak	135 (86,54%)
	Nie	21 (13,46%)

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Siarczan morfiny w postaci roztworu doustnego, N=156
Obecność przerzutów w wątrobie, n (%)	Tak	36 (23,08)
	Nie	120 (76,92%)
Obecność przerzutów w płucach, n (%)	Tak	30 (19,23%)
	Nie	126 (80,77%)
Obecność przerzutów w układzie kostnym, n (%)	Tak	70 (44,87%)
	Nie	86 (55,13%)
Obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, n (%)	Tak	4 (2,56%)
	Nie	152 (97,44%)
Obecność przerzutów w węzłach chłonnych, n (%)	Tak	41 (26,28%)
	Nie	115 (73,72%)
Obecność innych przerzutów, n (%)	Tak	32 (20,51%)
	Nie	124 (79,49%)
Wynik w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (MMSE), n (%)	7	6 (3,85%)
	8	8 (5,13%)
	9	36 (23,08%)
	10	106 (67,95%)
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego, n (%)	30	4 (2,52%)
	40	14 (8,81%)
	50	5 (3,14%)
	60	24 (15,09%)
	70	38 (23,90%)
	80	45 (28,30%)
	90	14 (8,81%)
	100	15 (9,43%)
Ból nocycyptywny, n (%)	Tak	132 (84,6%)
	Nie	24 (15,38%)
Ból neuropatyczny, n (%)	Tak	55 (35,26%)
	Nie	101 (64,74%)
Ból epizodyczny, n (%)	Tak	85 (54,49%)
	Nie	71 (45,51%)
Wyjściowo stosowane leki przeciwbólowe, n (%)	Brak	2 (1,28%)
	Szczebła I wg WHO	29 (18,59%)

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Siarczan morfiny w postaci roztworu doustnego, N=156
	Szczebla II wg WHO	122 (78,21%)
	Brak danych	3 (1,92%)
	Tak	102 (65,38%)
Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych/paracetamolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z opioidami), n (%)	Nie	54 (34,62%)
	5 mg/4 godziny	45 (28,85%)
Stosowana dawka morfiny, n (%)	10 mg/4 godziny	111 (71,15%)

Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ORTIBER [15].

Cecha		Siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu doustnego, N=172
Wiek [lata], średnia (SD)		580,4 (11,4) zakres: 32-89
Płeć, n (%)	Kobiety	89 (51,7%)
	Mężczyźni	83 (48,3%)
Ból pochodzenia nowotworowego, n (%)		72 (41,9%) W tym: 31 pacjentów z nowotworem w obrębie brzucha, 29 z nowotworem w obrębie klatki piersiowej
Ból pochodzenia nienowotworowego, n (%)		100 (58,1%) W tym: 55% pacjentów z zapaleniem kości i stawów
Dobowy wynik w skali VAS, średnia (SD)		7,4 (1,3) zakres: 4-10
Pacjenci z epizodycznym bólem przebijającym, n (%)		85 (49,4%), w tym 44 z bólem nowotworowym i 41 z bólem nienowotworowym
Pacjenci z epizodycznym bólem przebijającym występującym 3-4 razy na dobę, %		85%
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego, średnia (SD)		60,8 (14,0)
Stosowane leki przeciwbólowe w podgrupie pacjentów z bólem nienowotworowym, %	Niesteroidowe leki przeciwzapalne w monoterapii	28,0%
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne + tramadol	26,3%
	Tramadol w monoterapii	5,1%
Stosowane leki przeciwbólowe w podgrupie pacjentów z bólem nowotworowym, %	Niesteroidowe leki przeciwzapalne w monoterapii	9,7%
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne + tramadol	26,3%
	Fenantyl przezskórnie	6,9%
	Fenantyl przezskórnie + niesteroidowe leki przeciwzapalne	9,7%



Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha	Siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu doustnego, N=172
Pacjenci niestosujący wcześniej opioidów, n	113
Pacjenci stosujący wcześniej opioidy, n	59

Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania TIME [16].

Cecha	Siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu doustnego, N=85	
Wiek [lata], średnia (SD)	62,67 (14,3)	
Płeć, n (%)	Kobiety	37 (43,5%)
	Mężczyźni	48 (56,5%)
Pacjenci, n (%)	Szpitalni	42 (49,4%)
	Ambulatoryjni	43 (51,6%)
Ból pochodzenia nowotworowego, n (%)	71 (83,5%), w tym 35 pacjentów z przerzutami	
Ból pochodzenia nienowotworowego, n (%)	14 (16,5%)	
Wcześniejsza terapia	Terapia przeciwbólowa przed włączeniem do badania obejmowała opioidy w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol	
Liczba epizodów bólu przebijającego, średnia/dobę	2,6	
Nasilenie bólu w skali numerycznej, średnia (SD)/dobę	5,69 (2,44)	
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego, średnia (SD) [%]	59,7 (15,1)	

Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ORTIBARN [17].

Cecha	Siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu doustnego (terapia początkowa), N=326	
Wiek [lata], średnia (SD)	63,1 (13,3)	
Płeć, (%)	Kobiety	53%
	Mężczyźni	47%
Pacjenci, n (%)	Szpitalni	
	Ambulatoryjni	
Ból pochodzenia nowotworowego, n (%)	149 (54,7%), w tym 110 chorych miało przerzuty	
Ból pochodzenia nienowotworowego, n (%)	177 (54,3%), głównie związany z zapaleniem kości i stawów	

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Siarczan morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu doustnego (terapia początkowa), N=326
<b>Wcześniejsza terapia</b>		
<b>Liczba epizodów bólu przebijającego, średnia/dobę</b>		
<b>Nasilenie bólu w skali numerycznej, średnia (SD)/dobę</b>		
<b>Stan sprawności w skali Karnofsky'ego, średnia (SD) [%]</b>	<b>Pacjenci z bólem nowotworowym</b>	74% (18,9)
	<b>Pacjenci z bólem nienowotworowym</b>	85,5% (19,8)
<b>Nasilenie bólu w skali numerycznej*, średnia (SD)</b>	<b>Pacjenci z bólem nowotworowym</b>	8,1 (1,6)
	<b>Pacjenci z bólem nienowotworowym</b>	7,8 (1,4)
	<b>Wszyscy pacjenci</b>	7,9 (1,5)
<b>Pacjenci z epizodami bólu przebijającego, (%)</b>	<b>Jakiegokolwiek</b>	75,5%
	<b>Co najmniej 2 na dobę</b>	93% Większość epizodów bólu przebijającego była incydentalna (75,5%), podczas gdy tylko mniejszość można było zidentyfikować jako spontaniczne (20,8%); reszta napadów bólu nie mogła być lepiej zidentyfikowana przez pacjentów
<b>Pacjenci stosujący opioidów o przedłużonym uwalnianiu, (%) w monoterapii/w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwbólowymi</b>	<b>Buprenorfina</b>	7,8%/13,0%
	<b>Hydromorfon</b>	3,3%/2,2%
	<b>Fentanyl</b>	13,7%/24,1%
	<b>Morfina o przedłużonym uwalnianiu</b>	3,3%/5,2%
	<b>Oksykodon</b>	12,2%/15,2%

\*skala 0-10, gdzie 10 to najsilniejszy możliwy ból.

Tabela 89. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18].

Cecha		Badanie pilotażowe (30 mg), n=17	I kluczowe badanie (30 mg), n=41	II kluczowe badanie (10 mg), n=42
<b>Wiek [lata], średnia ± SD</b>		33 (9)	36 (9)	41 (11)
<b>Płeć: mężczyzna/kobieta, n (%)</b>		8/9 (47%/53%)	26/15 (63%/37%)	17/25 (41%/60%)
<b>Pochodzenie etniczne, n (%)</b>	<b>Hiszpanie/Latynosi</b>	6 (35%)	19 (46%)	15 (36%)
	<b>Nie Hiszpanie i nie Latynosi</b>	11 (65%)	22 (54%)	27 (64%)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	15 (88%)	34 (83%)	34 (81%)
	<b>Azjatycka</b>	0 (0%)	3 (7%)	3 (7%)
	<b>Inna</b>	0 (0%)	3 (7%)	1 (2%)

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Badanie pilotażowe (30 mg), n=17	I kluczowe badanie (30 mg), n=41	II kluczowe badanie (10 mg), n=42
	<b>Czarna lub Afroamerykańska</b>	2 (12%)	1 (2%)	4 (10%)
<b>Masa ciała [kg], średnia ± SD</b>		71,2 ± 8,5	75,6 ± 9,4	68,1 ± 12,4
<b>Wzrost [cm], średnia ± SD</b>		169,1 ± 10,2	171,4 ± 10,1	166,5 ± 9,0
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia ± SD</b>		24,9 ± 2,1	25,7 ± 2,6	14,5 ± 3,3

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body mass Index*).

Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Christrup i wsp. 1999 [19].

Cecha		Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu i uwzględnieni w analizie danych, N=18
<b>Wiek [lata], średnia</b>		63,05
<b>Płeć, n</b>	<b>Mężczyzna</b>	9/18 (50%)
	<b>Kobieta</b>	9/18 (50%)

Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sun i wsp. 2022 [20].

Cecha		Pacjenci przyjmujący doustną morfinę o przedłużonym uwalnianiu + podskórną iniekcję morfiny, N=54	Pacjenci przyjmujący podskórną iniekcję morfiny, N=54
<b>Wiek [lata], średnia ± SD</b>		57,95 ± 10,85	57,46 ± 8,53
<b>Płeć, n</b>	<b>Mężczyzna</b>	31	33
	<b>Kobieta</b>	23	21
<b>Pierwotna lokalizacja guza, n</b>	<b>Płuca</b>	19	18
	<b>Piersi</b>	12	13
	<b>Żołądkowo-jelitowa</b>	11	13
	<b>Głowy i szyi</b>	6	4
	<b>Układu moczowego</b>	4	3
	<b>Inne</b>	2	3
<b>Stan sprawności (ECOG), n</b>	<b>0</b>	26	25
	<b>1</b>	15	16
	<b>2</b>	6	7
	<b>3</b>	7	6
<b>Punktacja NRS, n</b>	<b>4-6</b>	20	21
	<b>7-10</b>	34	33

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Pacjenci przyjmujący doustną morfinę o przedłużonym uwalnianiu + podskórną iniekcję morfiny, N=54	Pacjenci przyjmujący podskórną iniekcję morfiny, N=54
Typ bólu, n	Trzewiowy	21	18
	Somatyczny	26	25
	Neuropatyczny	7	11

ECOG - skala sprawności (*Eastern Cooperative Oncology Group*); NRS - punktowa skala numeryczna (*ang. Numerical Rating Scale*).

## 20.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA SIARCZANU MORFINY

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano szereg dodatkowych badań, wśród których były badania randomizowane, jednoramienne oraz badanie prospektywne, dotyczące zastosowania doustnego roztworu siarczanu morfiny w łagodzeniu silnego bólu, nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego.

Charakterystyka zidentyfikowanych badań oraz raportowane wyniki zostały zaprezentowane w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z uwzględnionych badań zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

**Tabela 92. Charakterystyka i wyniki z pozostałych badań dla siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu.**

Referencja	Wyniki	Wnioski
<b>Badania obserwacyjne w populacji pacjentów wcześniej leczonych</b>		
<b>Fanelli i wsp. 2014 [21]</b>	<p><u>Badanie Fanelli i wsp. 2014 [21] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji jednorazowo, bez związku z przewlekłym stanem bólowym.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane badanie porównujące doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 30 mg (Oramorph®) z placebo u pacjentów przyjmujących morfinę jednorazowo przed operacją cholecystektomii laparoskopowej.</p> <p>W badaniu uwzględniono 41 pacjentów, w wieku <math>\geq 18</math> i <math>\leq 65</math> lat, ze statusem I-III Amerykańskiego Towarzystwa anestezjologicznego, poddawanych cholecystektomii laparoskopowej. Po uzyskaniu świadomej zgody, pacjentów losowo przydzielono do grup <b>otrzymujących 30 mg siarczanu morfiny</b> (Oramorph®, N=20) lub <b>placebo</b> (N=21), oba podawane na godzinę przed indukcją znieczulenia drogą doustną. Ponieważ nie było większych odstępstw od protokołu, populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT) i populacja zgodnie z protokołem (PP) pokrywały się (36 pacjentów: 17 w grupie otrzymującej siarczan morfiny i 19 w grupie placebo). Analizę skuteczności przeprowadzono na populacji ITT, podczas gdy analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na populacji bezpieczeństwa (40 pacjentów: 19 w grupie otrzymującej morfinę i 21 w grupie placebo).</p> <p>Pacjenci otrzymywali nasycającą dawkę 100 mg tramadolu dożylnie na sali pooperacyjnej z powodu oceny bólu w skali NRS w spoczynku powyżej 4/10. Przez pierwsze 24 godziny w obu grupach podawano pompę do analgezji kontrolowanej przez pacjenta (PCA). Pompę dla tramadolu ustawiono następująco: stężenie tramadolu 10 mg/ml, dawka bolusowa 50 mg, blokada 30 min, dawka maksymalna 100 mg co 4 godziny.</p>	<p>Przedoperacyjne doustne podanie siarczanu morfiny (Oramorph®) w dawce 30 mg nie poprawia oceny bólu spoczynkowego w ciągu pierwszych 3 godzin po zakończeniu operacji u pacjentów poddawanych cholecystektomii laparoskopowej, jeśli podano go w ciągu multifarmakologicznej terapii bólu okołoperacyjnego. Niemniej jednak, średni wynik dla bólu w skali NRS podczas ruchu w pierwszych 3 godzinach po operacji był znamienne niższy u pacjentów otrzymujących morfinę niż placebo.</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski																		
	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena bólu za pomocą 11-punktowej numerycznej skali oceny (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>, NRS) natychmiast po przebudzeniu, co 1 minutę w ciągu pierwszych 5 minut po przebudzeniu, co 15 minut przez pierwsze 3 godziny po przebudzeniu, co 3 godziny w ciągu pierwszych 12 godzin i po 24 godzinach. W obu grupach zebrano numeryczne oceny bólu w spoczynku i podczas ruchu (tj. przy głębokim wdechu, po którym następuje kaszel). Oceniono ryzyko wystąpienia pooperacyjnych nudności i wymiotów, stany lękowe za pomocą kwestionariusza STAI (ang. <i>State Trait Anxiety Inventory</i>), system punktacji szybkiej ścieżki White'a, tolerancję oraz profil bezpieczeństwa.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ośmiu pacjentów (47,1%) w grupie stosującej morfinę i 9 (47,4%) w grupie placebo otrzymało tramadol jako dawkę nasycającą (<math>p=0,985</math>), a 13 pacjentów (76,5%) w grupie stosującej morfinę i 18 pacjentów (94,7%) w grupie placebo stosowało tramadol jako doraźny środek przeciwbólowy w okresie pooperacyjnym (<math>p=0,114</math>). Skumulowane dawki tramadolu w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji wynosiły <math>185 \pm 142</math> mg (zakres: 0-550 mg) w grupie stosującej morfinę i <math>263 \pm 199</math> mg (zakres: 100-700 mg) w grupie placebo (<math>p=0,190</math>). Analiza eksploracyjna mająca na celu porównanie całkowitej dawki tramadolu wykazała różnicę między grupami wynoszącą -122,8 mg (95% CI: -249 do 3,48 mg);</li> <li>- nie odnotowano znaczących różnic między grupami w średnim wyniku bólu w skali NRS w spoczynku w ciągu pierwszych trzech godzin po przebudzeniu (<math>2,71 \pm 1,1</math> w grupie stosującej morfinę w porównaniu z <math>2,98 \pm 0,97</math> w grupie placebo, <math>p=0,438</math>). Podobny wynik zaobserwowano w średnim wyniku bólu w ciągu ruchu w ciągu pierwszych 3 godzin po przebudzeniu (<math>3,40 \pm 1,25</math> w grupie stosującej morfinę w porównaniu z <math>3,98 \pm 0,98</math> w grupie placebo, <math>p=0,131</math>);</li> <li>- eksploracyjna analiza skuteczności w punktach końcowych bólu w spoczynku i podczas ruchu w ciągu pierwszych 3 godzin po przebudzeniu wykazała statystycznie istotną różnicę (<math>p=0,035</math>) dla natężenia bólu w skali NRS w ruchu podczas pierwszych 3 godzin po przebudzeniu na korzyść grupy stosującej morfinę. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla bólu w skali NRS w spoczynku/podczas ruchu w innych punktach czasowych.</li> </ul> <p><b>Tabela 93. Podsumowanie nasilenia bólu w skali NRS podczas pierwszych 3 godzin po przebudzeniu u pacjentów stosujących doustny roztwór siarczanu morfiny i placebo przed operacją cholecystektomii laparoskopowej [21].</b></p> <table border="1" data-bbox="398 1026 1686 1353"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Grupa stosująca doustny roztwór siarczanu morfiny</th> <th>Grupa stosująca placebo</th> <th>Różnica między grupami w skorygowanych średnich*</th> <th>95% CI</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Średnia ocena bólu w skali NRS podczas 3 godzin po przebudzeniu w spoczynku, średnia <math>\pm</math> SE</td> <td><math>2,57 \pm 0,26</math></td> <td><math>3,11 \pm 0,25</math></td> <td>-0,542</td> <td>-1,31; 0,23</td> <td>0,162</td> </tr> <tr> <td>Średnia ocena bólu w skali NRS podczas 3 godzin po przebudzeniu w ruchu, średnia <math>\pm</math> SE</td> <td><math>3,23 \pm 0,28</math></td> <td><math>4,13 \pm 0,26</math></td> <td>-0,896</td> <td>-1,72; -0,069</td> <td>0,035</td> </tr> </tbody> </table> <p>* pomiędzy grupą stosującą siarczan morfiny a grupą placebo.</p>	Punkt końcowy	Grupa stosująca doustny roztwór siarczanu morfiny	Grupa stosująca placebo	Różnica między grupami w skorygowanych średnich*	95% CI	Wartość p	Średnia ocena bólu w skali NRS podczas 3 godzin po przebudzeniu w spoczynku, średnia $\pm$ SE	$2,57 \pm 0,26$	$3,11 \pm 0,25$	-0,542	-1,31; 0,23	0,162	Średnia ocena bólu w skali NRS podczas 3 godzin po przebudzeniu w ruchu, średnia $\pm$ SE	$3,23 \pm 0,28$	$4,13 \pm 0,26$	-0,896	-1,72; -0,069	0,035	
Punkt końcowy	Grupa stosująca doustny roztwór siarczanu morfiny	Grupa stosująca placebo	Różnica między grupami w skorygowanych średnich*	95% CI	Wartość p															
Średnia ocena bólu w skali NRS podczas 3 godzin po przebudzeniu w spoczynku, średnia $\pm$ SE	$2,57 \pm 0,26$	$3,11 \pm 0,25$	-0,542	-1,31; 0,23	0,162															
Średnia ocena bólu w skali NRS podczas 3 godzin po przebudzeniu w ruchu, średnia $\pm$ SE	$3,23 \pm 0,28$	$4,13 \pm 0,26$	-0,896	-1,72; -0,069	0,035															

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>- dziewięciu pacjentów (52,9%) w grupie stosującej morfinę i 10 (52,6%) w grupie placebo zgłosiło co najmniej jeden epizod wystąpienia pooperacyjnych nudności i/lub wymiotów przez cały okres badania (p=0,985).</p>	
<p><b>Delgove i wsp. 2019 [22]</b></p>	<p><u>Badanie Delgove i wsp. 2019 [22] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie interwencji wnioskowanej jednorazowo w przypadku pacjentów ze złamaniami ramienia podatnymi na zamknięte nastawianie na ostrym dyżurze. Nie jest to ból związany ze schorzeniem przewlekłym.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie jednoramienne, podczas którego oceniano podawanie doustnego roztworu siarczanu morfiny (Oramorph) w dawce 0,4 mg/kg masy ciała leczeniu złamań górnej części ramienia u dzieci.</p> <p>Do badania między styczniem 2017 r. a październikiem 2017 r. włączono 118 dzieci ze złamaniami ramienia kwalifikującymi się do zamkniętego nastawienia. Dzieci otrzymały 0,4 mg/kg doustnego roztworu siarczanu morfiny (Oramorph), następnie zostały ocenione 40 minut później, a jeśli wynik aktywności FLACC dla dzieci poniżej 16 lat i/lub wizualnej skali analogowej dla dzieci powyżej 6 lat był mniejszy niż 4 lata, przeszli zamkniętą repozycję pod podtlenkiem azotu. Jeśli skala oceny bólu wynosiła powyżej 4 punkty, otrzymywali dodatkowe 0,4 mg/kg roztworu doustnego i przechodzili zamkniętą redukcję 40 minut później pod podtlenkiem azotu.</p> <p>Dzieci oceniano pod kątem bólu za pomocą skali FLACC (Twarz, nogi, aktywność, płacz i pocieszenie, ang. <i>Face, Legs, Activity, Cry and Consolability</i>) a także w wizualnej skali analogowej przy przyjęciu, po doustnej sedacji/znieczuleniu bólu, podczas zamkniętej redukcji, po zamkniętej redukcji po założeniu opatrunku gipsowego i przy wypisie. Dzieci &gt; 6 lat, rodziny i personel pielęgniarski otrzymały także wizualną skalę satysfakcji (w skali od 1 do 10) tuż przed wypisem w celu oceny ich doświadczeń.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maksymalny ból był odczuwany podczas nastawiania ze średnią oceną w skali FLACC równą <math>4,2 \pm 2,9</math> (zakres: 0–10), ale gdy tylko ramię zostało unieruchomione, dzieci nie odczuwały już bólu;</li> <li>- zamkniętą repozycję uznano za zadowalającą z ortopedycznego punktu widzenia w 115 przypadkach (97,6%), jedynie trzech pacjentów zostało nastawionych w znieczuleniu ogólnym;</li> <li>- średnie oceny satysfakcji wyniosły <math>8,1 \pm 2,3</math> dla dzieci w wieku &gt;6 lat (zakres: 7–10) oraz <math>8,4 \pm 1,9</math> (zakres: 7–10) dla rodziców. Nie było statystycznej korelacji między intensywnością bólu w skali FLACC a oceną satysfakcji, chociaż może to być korelacja fałszywa, zwłaszcza że stosowanie podtlenku azotu powoduje pewien stopień amnezji, który wpływa na wyniki. Zespół pielęgniarski również ocenił to doświadczenie pozytywnie (<math>9,5 \pm 0,9</math>);</li> <li>- spośród 33% dzieci, które spontanicznie opowiadały o swoim doświadczeniu na ostrym dyżurze, 81% pozytywnie opowiedziało to doświadczenie.</li> </ul>	<p>Ogólna satysfakcja z przeprowadzenia operacji była wysoka, zarówno wśród pacjentów, jak i ich rodzin oraz personelu pielęgniarskiego a siarczan morfiny wykazuje korzystne działanie przeciwbólowe.</p>
<p><b>Gourlay i wsp. 1995 [23]</b></p>	<p><u>Badanie Gourlay i wsp. 1995 [23] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak wyników punktów końcowych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p>	<p>Pomiędzy trzema przerwami w dawkowaniu roztworu siarczanu morfiny wystąpiły nieistotne zmiany w szybkości, z jaką morfina była dostępna do wchłaniania.</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski						
	<p>Badanie jednoramienne, podczas którego oceniano farmakokinetykę morfiny w stanie stacjonarnym podczas podawania roztworu morfiny, tabletek morfiny o kontrolowanym uwalnianiu lub nowej postaci granulowanej kapsułki o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Do badania kwalifikowano pacjentów z patologicznymi lub radiologicznymi objawami raka, bez zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogłyby wpłynąć na wchłanianie morfiny. Trzydziestu czterech pacjentów zostało włączonych do krzyżowej części badania, a 26 pacjentów (21 mężczyzn, 5 kobiet) ukończyło fazę rozwiązania badania. Pozostałych 8 pacjentów wycofało się z badania przed lub podczas fazy stosowania roztworu morfiny. Optymalną dawkę morfiny (zakres: 40-320 mg/12 godzin) dla każdego chorego podawano w postaci odpowiedniej objętości roztworu (5 mg/ml) w odstępach 4-godzinnych. Badanie farmakokinetyczne przeprowadzono w dniu 7 po ciągłym dawkowaniu zgodnie ze schematem. Pacjenci przyjmowali średnio 8 (zakres: 0-16) leków oprócz przepisanych preparatów morfiny przez cały okres badania. Najczęstszymi z tych leków były prochlorperazyna, środki przeczyszczające (laktuloza, dokuzan, senes), paracetamol, frusemid, amitryptylina, atenolol i oksazepam. Leki te były kontynuowane w tej samej dawce i z tą samą częstotliwością przez cały czas trwania badania.</p> <p>Dla każdego 4-godzinnego przedziału dawkowania określono następujące parametry farmakokinetyczne: maksymalne stężenie morfiny w osoczu (Cmax), minimalne stężenie morfiny w osoczu (Cmin), Tmax (czas, w którym występuje Cmax), pole pod krzywą stężenia morfiny w osoczu w czasie (AUC) i końcowy okres półtrwania.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analizę maksymalnych i minimalnych stężeń morfiny w osoczu przedstawiono w funkcji czasu (h) w stanie stacjonarnym po podaniu roztworu morfiny w dawce 46,7 mg po 0 (dawka 1 o godzinie 10:00), 4 (dawka 2 o godzinie 14:00) i 8 godzinach (dawka 3 o godzinie 18:00). Wartość Cmax związana z pierwszą podaną dawką o godzinie 10:00 była większa niż dla dawki drugiej podanej o godzinie 14:00, ale mniejsza niż dla dawki trzeciej podanej o godzinie 18:00. Natomiast wartości Cmin po 0, 4, 8 i 12 godzinach były bardzo podobne. Test Friedmana wskazał na bardzo istotną różnicę w wartościach Cmax (p=0,0003), przy czym wartości dla wszystkich trzech dawek różnią się istotnie od siebie (pomiędzy dawką o godzinie 10:00 i 14:00 p=0,032; pomiędzy dawką o godzinie 14:00 i 18:00 p=0,0001 a pomiędzy dawką o godzinie 10:00 i 18:00 p=0,015);</li> <li>- wartości AUC były istotnie różne (p=0,006), przy czym AUC dla dawki przyjmowanej zarówno o godzinie 10:00 i 18:00 (p=0,03), jak i o godzinie 14:00 i 18:00 (p=0,002) różniły się od siebie. Różnica między AUC dla dawki przyjmowanej o godzinie 10:00 i 14:00 nie była istotna (p=0,09);</li> <li>- nie odnotowano znaczącej różnicy między wartościami Cmin (p=0,92) i Tmax (p=0,35) dla wszystkich trzech dawek podawanych w siódmym dniu.</li> </ul> <p><b>Tabela 94. Procentowa różnica w średnich wartościach Cmax i AUC po podaniu dawki o 10:00 i 18:00 w stosunku do dawki o 14:00 u pacjentów z chorobą nowotworową [23].</b></p> <table border="1" data-bbox="398 1262 1686 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="398 1262 853 1310">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="853 1262 1335 1310">Dawka przyjmowana o 10:00</th> <th data-bbox="1335 1262 1686 1310">Dawka przyjmowana o 18:00</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="398 1310 1686 1358" style="text-align: center;"><b>AUC</b></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Dawka przyjmowana o 10:00	Dawka przyjmowana o 18:00	<b>AUC</b>			
Punkt końcowy	Dawka przyjmowana o 10:00	Dawka przyjmowana o 18:00						
<b>AUC</b>								



Referencja	Wyniki		Wnioski
	<b>Średnia</b>	105	117
	<b>Minimum</b>	77	83
	<b>Maksimum</b>	255	170
	<b>Cmax</b>		
	<b>Średnia</b>	111	147
	<b>Minimum</b>	58	71
	<b>Maksimum</b>	970	257
	<p>AUC - pole pod krzywą (ang. <i>Area under the curve</i>); Cmax - maksymalne stężenie w osoczu (ang. <i>Maximal Plasma Concentration</i>).</p> <p>- przykład średnie wartości AUC po podaniu dawki o godzinie 18:00 i 10:00 były odpowiednio o 17% i 5% większe niż po podaniu dawki o godzinie 14:00;</p> <p>- wartość Cmax po dawce o godzinie 10:00 była średnio tylko o 11% większa niż po dawce o godzinie 14:00, Cmax dla dawki o godzinie 18:00 był również średnio większy niż dla dawki o godzinie 10:00.</p>		
<p><b>Hanks i wsp. 1981 [24]</b></p>	<p><u>Badanie Hanks i wsp. 1981 [24] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na jednorazowe podanie wnioskowanej interwencji przed operacją.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, którego celem było porównanie przyjmowania doustnego roztworu siarczanu morfiny (20 mg) i tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu (2 x 10 mg) u pacjentów, którzy przeszli usunięcie zatrzymanych zębów trzonowych dolnych lub oczyszczenie zęba w znieczuleniu ogólnym.</p> <p>Do badania zakwalifikowano 28 pacjentów w wieku od 18 do 65 lat. Pacjenci byli obserwowani w sali pooperacyjnej i gdy byli przytomni, pytano ich, czy odczuwają ból. Jeśli skarżyli się na umiarkowany lub silny ból to przyjmowano ich do badania i losowo przydzielono do leczenia siarczanem morfiny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu (2 x 10 mg) lub standardowym roztworem doustnym w dawce 20 mg. Zastosowano technikę podwójnie ślepej próby, tak aby wszyscy pacjenci otrzymali dwie tabletki (aktywne lub placebo) i 4 ml roztworu (aktywnego lub placebo). Pacjenci byli następnie przesłuchiwani po 30 minutach, 1, 2, 4 i 8 godzinach po podaniu środka przeciwbólowego. Pacjentów, którzy nie odczuwali ulgi w bólu i prosili o dodatkowe środki przeciwbólowe wycofywano z dalszej oceny.</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym było natężenie bólu na początku badania i w każdym kolejnym wywiadzie kontrolnej, oceniane przez pacjenta w czteropunktowej skali: 0=brak bólu; 1=łagodny ból; 2=umiarkowany ból; 3=silny ból. Wyniki różnicy intensywności bólu (PID) uzyskano przez obliczenie różnicy arytmetycznej między wynikiem intensywności bólu pacjenta przed leczeniem a każdym wynikiem odnotowanym po leczeniu. Następnie dla każdego pacjenta obliczono wynik SPID (sumę różnic w intensywności bólu). Pacjentów poproszono również o wypełnienie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej oznaczonej na jednym końcu słowami „Brak bólu” (0 mm), a na drugim końcu „Najgorszy możliwy ból” (100 mm).</p>		<p>Doustny siarczan morfiny nie jest odpowiedni do leczenia bólu po zabiegach stomatologicznych w żadnym z dostępnych preparatów.</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																	
	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ośmiu z 15 pacjentów stosujących siarczan morfiny w tabletkach i sześciu z 13 pacjentów stosujących siarczan morfiny w postaci roztworu doustnego wymagało ratunkowych leków przeciwbólowych, ponieważ nie doświadczyli żadnej zmiany natężenia bólu w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu morfiny;</li> <li>- wykazano istotną różnicę na korzyść siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu i tabletek po 1 godzinie od rozpoczęcia leczenia (<math>p &lt; 0,05</math>);</li> <li>- tylko czterech pacjentów doświadczyło jednoznacznie dobrego uśmierzania bólu: jeden w grupie stosującej siarczan morfiny w postaci tabletek i trzech w grupie doustnego roztworu.</li> </ul> <p><b>Tabela 95. Różnica w intensywności bólu (PID), suma wyników w zakresie różnicy w intensywności bólu (SPID) i wyniki w zakresie uśmierzania bólu u pacjentów stosujących siarczan morfiny w postaci tabletek oraz doustnego roztworu w odpowiednim punkcie końcowym po rozpoczęciu leczenia [24].</b></p> <table border="1" data-bbox="398 647 1686 1058"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>0,5 h</th> <th>1 h</th> <th>2 h</th> <th>4 h</th> <th>8 h</th> <th>SPID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu</b></td> </tr> <tr> <td><b>PID, średnia ± SE</b></td> <td>0,58 ± 0,15</td> <td>0,88 ± 0,11 *</td> <td>1,12 ± 0,18</td> <td>0,67 ± 0,23</td> <td>1,00 ± 0,32</td> <td>3,96 ± 0,7</td> </tr> <tr> <td><b>Uśmierzanie bólu, średnia ± SE</b></td> <td>1,46 ± 0,27</td> <td>1,88 ± 0,25</td> <td>2,12 ± 0,3</td> <td>1,96 ± 0,33</td> <td>2,50 ± 0,39</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Siarczan morfiny w postaci tabletek</b></td> </tr> <tr> <td><b>PID, średnia ± SE</b></td> <td>0,25 ± 0,11</td> <td>0,43 ± 0,13 *</td> <td>0,43 ± 0,2</td> <td>0,67 ± 0,21</td> <td>0,67 ± 0,25</td> <td>2,40 ± 0,7</td> </tr> <tr> <td><b>Uśmierzanie bólu, średnia ± SE</b></td> <td>1,04 ± 0,17</td> <td>1,27 ± 0,21</td> <td>1,29 ± 0,3</td> <td>1,80 ± 0,31</td> <td>1,87 ± 0,34</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>PID – wynik intensywności bólu (ang. <i>Pain Intensity Difference</i>); SPID – suma różnic w intensywności bólu (ang. <i>Sum of Pain Intensity Difference</i>); * <math>p &lt; 0,05</math></p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Oba preparaty były ogólnie dobrze tolerowane. Senność, przejściowe nudności i zawroty głowy zgłaszano w równym stopniu w obu grupach terapeutycznych. U jednego pacjenta, który otrzymał siarczan morfiny w postaci tabletek objawy nudności były ciężkie, ale ten pacjent miał w wywiadzie nudności i wymioty po jakimkolwiek znieczuleniu ogólnym.</p>	Punkt końcowy	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	SPID	<b>Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu</b>							<b>PID, średnia ± SE</b>	0,58 ± 0,15	0,88 ± 0,11 *	1,12 ± 0,18	0,67 ± 0,23	1,00 ± 0,32	3,96 ± 0,7	<b>Uśmierzanie bólu, średnia ± SE</b>	1,46 ± 0,27	1,88 ± 0,25	2,12 ± 0,3	1,96 ± 0,33	2,50 ± 0,39	-	<b>Siarczan morfiny w postaci tabletek</b>							<b>PID, średnia ± SE</b>	0,25 ± 0,11	0,43 ± 0,13 *	0,43 ± 0,2	0,67 ± 0,21	0,67 ± 0,25	2,40 ± 0,7	<b>Uśmierzanie bólu, średnia ± SE</b>	1,04 ± 0,17	1,27 ± 0,21	1,29 ± 0,3	1,80 ± 0,31	1,87 ± 0,34	-	
Punkt końcowy	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	SPID																																													
<b>Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu</b>																																																			
<b>PID, średnia ± SE</b>	0,58 ± 0,15	0,88 ± 0,11 *	1,12 ± 0,18	0,67 ± 0,23	1,00 ± 0,32	3,96 ± 0,7																																													
<b>Uśmierzanie bólu, średnia ± SE</b>	1,46 ± 0,27	1,88 ± 0,25	2,12 ± 0,3	1,96 ± 0,33	2,50 ± 0,39	-																																													
<b>Siarczan morfiny w postaci tabletek</b>																																																			
<b>PID, średnia ± SE</b>	0,25 ± 0,11	0,43 ± 0,13 *	0,43 ± 0,2	0,67 ± 0,21	0,67 ± 0,25	2,40 ± 0,7																																													
<b>Uśmierzanie bólu, średnia ± SE</b>	1,04 ± 0,17	1,27 ± 0,21	1,29 ± 0,3	1,80 ± 0,31	1,87 ± 0,34	-																																													
<p><b>Wilder-Smith i wsp. 1994 [25]</b></p>	<p><u>Badanie Wilder-Smith i wsp. 1994 [25] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak pewności czy w badaniu stosowano siarczan morfiny.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p>	<p>Kontrola bólu była podobna dla tramadolu i roztworu morfiny po 3 dniach stosowania, jednak to tramadol powodował mniejszą toksyczność niż morfina.</p>																																																	

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, krzyżowe badanie, którego celem było porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa tramadolu i doustnej morfiny u pacjentów hospitalizowanych z powodu silnego bólu nowotworowego.</p> <p>W badaniu uwzględniono 20 kolejnych pacjentów z rakiem, cierpiących na silny ból, niereagujących na wcześniejsze leczenie przeciwbólowe. Większość pacjentów otrzymywała wcześniej doraźnie niskie dawki opioidów przez ponad 3 tygodnie, a także otrzymywała niesteroidowe leki przeciwzapalne. Tam, gdzie było to możliwe, wszystkie leki opioidowe odstawiono na 24 godziny przed rozpoczęciem badania, zapewniając jednocześnie działanie przeciwbólowe za pomocą nieopiodów. Wszyscy chorzy byli przyjmowani na oddziały onkologiczne szpitala w celach diagnostycznych lub paliatywnych i mieli przerzuty choroby nowotworowej. Pacjentom podawano tramadol w dawce 50 mg (dwadzieścia kropli) lub morfinę w dawce 16 mg (dwadzieścia kropli) jako dawki początkowe co 4 godziny od godziny 8:00 pierwszego ranka hospitalizacji. Dwadzieścia kropli badanego leku można było podawać dodatkowo tak często, jak to konieczne jako lek ratunkowy, gdy wystąpił ból przebijający, ale podstawowy czterogodzinny rytm dawkowania nie mógł zostać przerwany. Następnego dnia dawki zwiększono o liczbę dodatkowych kropli leku podanych poprzedniego dnia. Dawki zmniejszono o 10%, jeśli kontrola bólu była skuteczna i rozwijały się skutki uboczne.</p> <p>Pacjenci stosowali słowną 5-punktową skalę (ang. <i>Verbal Rating Scale</i>, VRS) do oceny i dokumentowania nasilenia bólu oraz działań niepożądanych (0 – brak, 4 – nie do zniesienia) co cztery godziny. Po każdym okresie badania, skuteczność przeciwbólowa i toksyczność badanego leku były oceniane przez pielęgniarkę na 4-punktowej skali słownej (1 – doskonała, 4 – niedostateczna). Po zakończeniu ostatniego okresu badania pacjent został zapytany, w którym okresie badania kontrola objawów była lepsza.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>- średnie nasilenie bólu bezpośrednio przed rozpoczęciem badania wynosiło <math>3,2 \pm 0,8</math> w grupie otrzymującej najpierw tramadol i <math>3,1 \pm 0,8</math> w grupie otrzymującej morfinę. Dzielne oceny bólu w dniach 1. i 2. były istotnie większe w przypadku stosowania tramadolu niż morfiny (<math>p &lt; 0,01</math>). Czwartego dnia średnie dziennie oceny bólu były podobne dla grupy stosującej tramadol (<math>1,5 \pm 1,3</math>) i morfinę (<math>1,6 \pm 1,2</math>). Dziesięciu z 20 pacjentów miało niższe oceny bólu po tramadolu. Średnia dobowa punktacja bólu w dniu 4 wynosiła <math>&lt; 2</math> u 13 pacjentów w obu grupach;</p> <p>- średnia ocena kontroli przeciwbólowej w okresie czterech dni przez pielęgniarki wynosiła <math>2,5 \pm 1</math> dla grupy stosującej tramadol i <math>1,9 \pm 0,8</math> dla morfiny w skali od 1 do 4 (<math>p = 0,03</math>). Średnie wyniki tolerancji na tej skali wyniosły <math>1,7 \pm 0,8</math> dla tramadolu i <math>2,2 \pm 1</math> dla morfiny (<math>p = 0,002</math>). Kontrola bólu została oceniona przez pielęgniarkę opiekującą się jako doskonała u trzech pacjentów otrzymujących tramadol i u siedmiu otrzymujących morfinę. Czterech pacjentów uznano za mających niewystarczającą redukcję natężenia bólu po zastosowaniu tramadolu a jeden po zastosowaniu morfiny.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>- występowanie nudności zmniejszyło się z <math>0,25 \pm 0,3</math> w pierwszym dniu podawania tramadolu do <math>0,10 \pm 0,2</math> w 4. dniu, co było wartością istotnie niższą niż wynik <math>0,64 \pm 1,22</math> w 4. dniu leczenia morfiną (<math>p &lt; 0,05</math>). Średnie nasilenie nudności w pierwszej dobie podawania morfiny wynosiło <math>0,16 \pm 0,2</math>. W 4. dobie 15 pacjentów otrzymujących tramadol i 10 pacjentów otrzymujących morfinę nie odczuwało nudności;</p> <p>- średnie nasilenie zapań w 1. dniu badania wynosiło <math>1,5 \pm 1,8</math> w przypadku tramadolu i <math>0,7 \pm 1,3</math> w przypadku morfiny (<math>p &gt; 0,05</math>). Wskaźniki zapań zmniejszyły się do <math>0,9 \pm 1,8</math> w 4. dniu po podaniu tramadolu, ale wzrosły do <math>1,4 \pm 1,6</math> u pacjentów leczonych morfiną.</p>	

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>Zmiany w wynikach zapań od dnia 1 do dnia 4 były istotnie różne pomiędzy dwoma schematami leczenia (<math>p &lt; 0,05</math>). Czternastu pacjentów z grupy tramadolu i 9 z grupy morfiny było wolnych od zapań w czwartej dobie leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w pierwszym dniu leczenia dzienne wyniki sedacji wynosiły <math>0,6 \pm 0,6</math> w przypadku tramadolu i <math>0,7 \pm 0,7</math> w przypadku morfiny. Nie zaobserwowano sedacji u 11 pacjentów leczonych tramadolem i u 8 pacjentów stosujących morfinę w 1. dobie oraz odpowiednio u 9 i 6 pacjentów w 4. dobie leczenia;</li> <li>- dodatkowe działania niepożądane wystąpiły 26 razy podczas podawania tramadolu i 17 razy podczas podawania morfiny, z których żadne nie było poważne. Średnia liczba działań niepożądanych zgłaszanych na pacjentów w 4. Dniu w każdej grupie terapeutycznej wynosiła <math>1,2 \pm 1,0</math> w przypadku tramadolu i <math>1,9 \pm 0,9</math> w przypadku leczenia morfiną (<math>p &lt; 0,05</math>). U 14 pacjentów działania niepożądane nasiliły się po zastosowaniu morfiny, u 3 pacjentów wystąpiło więcej działań niepożądanych po tramadolu;</li> <li>- według oceny pielęgniarek, tolerancja leczenia była doskonała u jedenastu pacjentów otrzymujących tramadol i u pięciu pacjentów otrzymujących morfinę. Tolerancja nie została uznana za niewystarczającą u żadnego pacjenta leczonego tramadolem i u dwóch pacjentów leczonych morfiną.</li> </ul>	
<p><b>McCormach i wsp. 1993 [26]</b></p>	<p><u>Badanie McCormach i wsp. 1993 [26] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak pewności czy w badaniu stosowano siarczan morfiny.</u></p> <p><u>Metodyka</u></p> <p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie przeprowadzone w celu porównania stosowania regularnie dawkowanej morfiny i morfiny podawanej domięśniowo na żądanie u pacjentów poddawanych całkowitej alloplastyce stawu biodrowego.</p> <p>Do badania włączono 47 pacjentów, którzy mieli zostać poddani całkowitej alloplastyce stawu biodrowego i otrzymać znieczulenie ogólne. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej albo 20 mg (dawka początkowa) regularnie dawkowanej morfiny (co cztery godziny „doustnie”) + lek przeciwbólowy na żądanie składający się zarówno z 10 mg morfiny doustnej, jak i placebo podawanego domięśniowo lub równoważny środek regularnie dawkowanego doustnego placebo (co cztery godziny) z przebijającym lekiem przeciwbólowym, składającym się z doustnego placebo i 5-10 mg morfiny domięśniowo. Po każdej prośbie o lek przeciwbólowy, następną regularną dawkę roztworu doustnego zwiększono o 5 mg (lub równoważną objętość placebo) do maksymalnie 40 mg co 4 godziny.</p> <p>Pacjenci oceniali natężenie bólu w odstępach czterogodzinnych przed podaniem każdej dawki doustnej na wizualnej skali analogowej, składającej się z pionowej linii o długości 10 cm, której górna część była oznaczona jako „ból nie do zniesienia”, a dolna „brak bólu”. W badaniu oceniano także poziom sedacji przez pielęgniarkę przed każdą dawką za pomocą czteropunktowej skali, częstość oddechów oraz wszelkie przypadki nudności i wymiotów.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia ocena natężenia bólu wynosiła odpowiednio 6,2 i 4,6 dla grupy otrzymującej morfinę o standardowym dawkowaniu i morfinę podawaną domięśniowo na żądanie. Średnie oceny bólu w grupie wskazują na ciągłe zmniejszanie się poziomu bólu w okresie trzech dni w każdej grupie, jednak średnie oceny bólu w grupie stosującej morfinę na żądanie były konsekwentnie niższe niż w grupie stosującej morfinę w standardowym schemacie dawkowania (<math>p &lt; 0,05</math>);</li> </ul>	<p>Regularnie podawana morfina w postaci doustnej była skuteczniejsza niż morfina podawana domięśniowo na żądanie pacjenta, w leczeniu bólu pooperacyjnego.</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski																					
	<p>- odsetek pacjentów żądających dodatkowego leczenia bólu przebijającego był niższy w grupie doustnej morfiny o standardowym schemacie podawania w 1 i 2 dniu po operacji. Średnia liczba próśb o podanie leku na ból przebijający w całym okresie badania wynosiła 0,9 (zakres: 0-3) i 2,3 (zakres: 0-10) odpowiednio w grupie regularnie dawkowanej morfiny i morfiny domięśniowej na żądanie. Ponadto 12/23 pacjentów nie prosiło o dodatkową morfinę w grupie morfiny o standardowym dawkowaniu, podczas gdy 6/24 pacjentów w grupie morfiny domięśniowej na żądanie nie prosiło o dodatkowe leczenie (<math>p &lt; 0,02</math>).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>- nie było różnicy w częstości występowania działań niepożądanych między grupami.</p> <p><b>Tabela 96. Częstość działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących doustną morfinę o standardowym schemacie dawkowania w porównaniu do morfiny podawanej domięśniowo na żądanie [26].</b></p> <table border="1" data-bbox="398 608 1682 959"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Doustna morfina o standardowym schemacie dawkowania</th> <th>Morfina podawana domięśniowo na żądanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów raportujących co najmniej jeden epizod nudności</td> <td>13</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Całkowita liczba epizodów nudności</td> <td>31</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów raportujących co najmniej jeden epizod wymiotów</td> <td>9</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Całkowita liczba epizodów wymiotów</td> <td>16</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Całkowita liczba epizodów sedacji</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Całkowita liczba epizodów częstości oddechów</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Doustna morfina o standardowym schemacie dawkowania	Morfina podawana domięśniowo na żądanie	Liczba pacjentów raportujących co najmniej jeden epizod nudności	13	16	Całkowita liczba epizodów nudności	31	28	Liczba pacjentów raportujących co najmniej jeden epizod wymiotów	9	9	Całkowita liczba epizodów wymiotów	16	18	Całkowita liczba epizodów sedacji	5	1	Całkowita liczba epizodów częstości oddechów	0	2	
Punkt końcowy	Doustna morfina o standardowym schemacie dawkowania	Morfina podawana domięśniowo na żądanie																					
Liczba pacjentów raportujących co najmniej jeden epizod nudności	13	16																					
Całkowita liczba epizodów nudności	31	28																					
Liczba pacjentów raportujących co najmniej jeden epizod wymiotów	9	9																					
Całkowita liczba epizodów wymiotów	16	18																					
Całkowita liczba epizodów sedacji	5	1																					
Całkowita liczba epizodów częstości oddechów	0	2																					
<p><b>Simon i wsp. 2016 [27]</b></p>	<p><u>Badanie Simon i wsp. 2016 [27] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak informacji o dawkowaniu oraz brak pewności, czy stosowano siarczan morfiny. Ponadto, w badaniu oceniano złagodzenie epizodycznej duszności, co nie stanowi wskazania analizowanej interwencji.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, krzyżowe, kontrolowane badanie fazy III, w którym porównywano fentanyl w tabletkach policzkowych z doustną morfiną o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów z epizodyczną dusznością, pojawiającą się podczas choroby nowotworowej.</p> <p>Do badania od marca 2013 roku do listopada 2014 roku włączono 10 hospitalizowanych pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat, z nieuleczalną chorobą nowotworową, z oczekiwaną długością życia więcej niż miesiąc, którzy cierpieli na epizodyczną duszność. Pacjenci musieli wykazywać tolerancję na opioidy przez co najmniej jeden dzień (30 mg doustnej morfiny, 15 mg doustnego oksykodonu, 4 mg doustnego hydromorfonu, 12 µg/godzinę transdermalnego fentanylu lub przeciwbólowy odpowiednik innego opioidu lub inna droga podania). Badanym lekiem była tabletkowa fentanylu oraz doustny roztwór morfiny w stężeniu 2% jako środek</p>	<p>Zarówno podjęzykowy fentanyl, jak i doustna morfina o natychmiastowym uwalnianiu, zapewniają szybką ulgę w nasileniu duszności i bólu, z przewagą dla fentanylu.</p>																					

Referencja	Wyniki	Wnioski																								
	<p>porównawczy. Stosowanie leku doraźnego zostało odnotowane i dozwolone w dowolnym momencie badania a jako lek ratunkowy wybierano wcześniej stosowany przez pacjenta lek doraźny z wyjątkiem fentanylu.</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia znaczącego złagodzenia duszności mierzony stoperem przez pacjenta. Drugorzędowymi wynikami była skuteczność (PID, SPID, spadek intensywności duszności, nieprzyjemność w numerycznej skali ocen), profil bezpieczeństwa i wykonalność. Dwóch pacjentów zmarło w trakcie badania przed wizytą końcową a jeden pacjent zmarł po wizycie końcowej. Dwóch pacjentów wycofało się z badania z powodu progresji choroby. Analizie poddano sześciu pacjentów, którzy ocenili co najmniej jeden epizod duszności w każdej interwencji, dając łączną liczbę 61 epizodów duszności (26 w przypadku stosowania podjęzykowego fentanylu i 35 w przypadku stosowania morfiny).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średni czas do wystąpienia znaczącego złagodzenia duszności wynosił 12,7 ± 10,0 dla grupy stosującej podjęzykowy fentanyl i 23,6 ± 15,1 minuty dla grupy stosującej morfinę, ze średnią różnicą -10,9 minuty (95% CI: -24,5; 2,7; p=0,094) na korzyść grupy stosującej podjęzykowy fentanyl. Analiza czułości wykazała istotną różnicę średnią wynoszącą -14,2 minuty (od -27,1 do -1,4; p=0,036) przy uwzględnieniu tylko epizodów z co najmniej czterogodzinną przerwą do następnego leczenia (25/26 epizodów w grupie stosującej podjęzykowy fentanyl, 28/35 epizodów w grupie stosującej morfinę). Oceniając tylko pierwszą fazę skuteczności, czas do wystąpienia złagodzenia duszności w grupie stosującej podjęzykowy fentanyl wyniósł 11,9 ± 5,5 minuty, a w grupie stosującej morfinę 17,0 ± 12,8 minuty (p=0,499) ze średnią różnicą wynoszącą -8,4 minuty (od -18,8 do 2,1; p=0,085);</li> <li>- miary skuteczności w większości wykazały korzyść dla grupy stosującej podjęzykowy fentanyl, w szczególności wynik intensywności bólu, suma różnic w intensywności bólu oraz malejącą krzywa nasilenia duszności w ciągu 10 minut, co opisuje szybsze ustąpienie duszności w ciągu pierwszych 10–20 minut;</li> <li>- preferencje pacjenta przemawiały na korzyść leczenia podjęzykowym fentanylem, podczas gdy zadowolenie pacjenta i badacza z obu leków było porównywalne.</li> </ul> <p><b>Tabela 97. Podsumowanie skuteczności klinicznej u pacjentów stosujących podjęzykowy fentanyl lub doustny roztwór morfiny [27].</b></p> <table border="1" data-bbox="398 1053 1684 1388"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Pacjenci stosujący podjęzykowy fentanyl, średnia ± SD</th> <th>Pacjenci stosujący morfinę, średnia ± SD</th> <th>Średnia różnica [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PID po 10 minutach</td> <td>2,8 ± 2,0</td> <td>1,7 ± 1,4</td> <td>1,1 [-0,0; 2,2] p=0,051</td> </tr> <tr> <td>PID po 30 minutach</td> <td>4,0 ± 2,1</td> <td>3,1 ± 2,0</td> <td>1,0 [-0,9; 2,8] p=0,234</td> </tr> <tr> <td>SPID od 0 do 15 minut</td> <td>2,3 ± 1,6</td> <td>1,3 ± 1,1</td> <td>1,0 [0,0; 2,0] p=0,047</td> </tr> <tr> <td>SPID od 0 do 60 minut</td> <td>3,9 ± 1,9</td> <td>2,7 ± 1,6</td> <td>1,1 [-0,2; 2,5] p=0,089</td> </tr> <tr> <td>Spadek intensywności duszności po 10 minutach</td> <td>-0,3 ± 0,1</td> <td>-0,2 ± 0,1</td> <td>-0,1 [-0,2; 0,0] p=0,057</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Pacjenci stosujący podjęzykowy fentanyl, średnia ± SD	Pacjenci stosujący morfinę, średnia ± SD	Średnia różnica [95% CI]	PID po 10 minutach	2,8 ± 2,0	1,7 ± 1,4	1,1 [-0,0; 2,2] p=0,051	PID po 30 minutach	4,0 ± 2,1	3,1 ± 2,0	1,0 [-0,9; 2,8] p=0,234	SPID od 0 do 15 minut	2,3 ± 1,6	1,3 ± 1,1	1,0 [0,0; 2,0] p=0,047	SPID od 0 do 60 minut	3,9 ± 1,9	2,7 ± 1,6	1,1 [-0,2; 2,5] p=0,089	Spadek intensywności duszności po 10 minutach	-0,3 ± 0,1	-0,2 ± 0,1	-0,1 [-0,2; 0,0] p=0,057	
Punkt końcowy	Pacjenci stosujący podjęzykowy fentanyl, średnia ± SD	Pacjenci stosujący morfinę, średnia ± SD	Średnia różnica [95% CI]																							
PID po 10 minutach	2,8 ± 2,0	1,7 ± 1,4	1,1 [-0,0; 2,2] p=0,051																							
PID po 30 minutach	4,0 ± 2,1	3,1 ± 2,0	1,0 [-0,9; 2,8] p=0,234																							
SPID od 0 do 15 minut	2,3 ± 1,6	1,3 ± 1,1	1,0 [0,0; 2,0] p=0,047																							
SPID od 0 do 60 minut	3,9 ± 1,9	2,7 ± 1,6	1,1 [-0,2; 2,5] p=0,089																							
Spadek intensywności duszności po 10 minutach	-0,3 ± 0,1	-0,2 ± 0,1	-0,1 [-0,2; 0,0] p=0,057																							

Referencja	Wyniki			Wnioski
	Spadek intensywności duszności po 20 minutach	-0,2 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	-0,0 [-0,1; 0,0] p=0,175
	Spadek intensywności duszności po 60 minutach	-0,1 ± 0,0	-0,1 ± 0,0	-0,0 [-0,0; 0,0] p=0,659
	Maksymalna nieprzyjemność w skali NRS (0-10)	7,6 ± 2,1	7,4 ± 1,5	0,2 [-2,6; 3,0] p=0,875
	Nieprzyjemność po epizodzie duszności w skali NRS (0-10)	2,8 ± 1,8	3,4 ± 1,2	-0,7 [-1,6; 0,3] p=0,113
	Liczba zastosowań leków ratunkowych podczas epizodu duszności	0	0	-
	Zadowolenie pacjenta z ulgi w duszności, zadowolony/bardzo zadowolony	6/6	5/6	-
	Zadowolenie pacjenta z drogi aplikacji, zadowolony/bardzo zadowolony	6/6	5/6	-
	Zadowolenie badacza z ulgi w duszności, zadowolony/bardzo zadowolony	7/8	9/9	-
	Zadowolenie badacza z drogi aplikacji, zadowolony/bardzo zadowolony	7/8	8/9	-
	Preferencje pacjenta dotyczące badanych leków	5/6	1/6	-
	Preferencje badacza dotyczące badanych leków	3/8	3/8	-

PID - wynik intensywności bólu (ang. *Pain Intensity Difference*); SPID - suma różnic w intensywności bólu (ang. *Sum of Pain Intensity Difference*); NRS - punktowa skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*).

Profil bezpieczeństwa

- pacjenci wykazywali pełną czujność podczas badania, z wyjątkiem jednego pacjenta z pogorszeniem stanu spowodowanym postępowaniem choroby. Nie odnotowano różnicy w stanie czujności i częstości oddechów pomiędzy pacjentami stosującymi podjęzykowy fentanyl lub doustny roztwór morfiny. Nie obserwowano depresji oddechowej;
- średnie nasycenie tlenem wzrosło podczas badanego leczenia bez różnicy między grupą leczoną podjęzykowym fentanylem a doustną morfiną;
- wszystkie pięć zdarzeń niepożądanych (trzech pacjentów: śpiączka, zatorowość płucna, zgony) oceniono jako powiązane z postępowaniem choroby ale żadne z badanym lekiem.

Referencja	Wyniki	Wnioski
<p><b>Welsh i wsp. 1983 [28]</b></p>	<p><u>Badanie Welsh i wsp. 1983 [28] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak informacji na temat stężenia wyjściowego i dawkowania siarczanu morfiny. Ponadto, referencja jest w formie abstraktu, stąd dane na temat metodologii samego badania oraz przedstawione wyniki są ograniczone.</u></p> <p><u>Metodyka</u></p> <p>Prospektywne, podwójnie zaślepienie, krzyżowe badanie, w którym oceniano skuteczności tabletek o przedłużonym uwalnianiu z doustnym roztworem siarczanu morfiny w łagodzeniu ciężkiego i nieuleczalnego bólu.</p> <p>Badanie ukończyło piętnastu pacjentów, których mediana wieku wynosiła 56 lat. Stabilizację podczas przyjmowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 mg osiągnięto w okresie jednego tygodnia. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących roztwór siarczanu morfiny oraz placebo przypominające tabletkę o przedłużonym uwalnianiu lub aktywne leczenie tabletką o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 mg i placebo, przypominające doustny roztwór. Po 7 dniach leczenia podano leczenie alternatywne. Pacjenci mogli otrzymać dodatkowe środki przeciwbólowe, jeśli wystąpił ból przebijający.</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena nateżenia bólu w okresie 3 tygodni za pomocą wizualnej skali analogowej wypełnianej przez pacjentów. Rejestrowano przybliżony czas trwania snu oraz częstość występowania i intensywność działań niepożądanych.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Nie odnotowano różnicy w kontroli bólu w dzień i w nocy pomiędzy tabletkami o przedłużonym uwalnianiu i doustnym roztworem morfiny w równoważnych dawkach. Nie było znaczącej różnicy w przespanych godzinach podczas przyjmowania roztworu lub tabletek.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane i ich nasilenie w obu grupach terapeutycznych były podobne (<math>p &gt; 0,05</math>). Działania niepożądane w postaci senności, zapać, nudności, zawroty głowy i wymiotów były zgodne z oczekiwaniami.</p>	<p>Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu ma podobne właściwości przeciwbólowe jak równoważne dawki doustnego roztworu siarczanu morfiny.</p>

PCA - anglezja kontrolowana przez pacjenta (ang. *Patient Controlled Analgesia*); ITT - populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *Intention To Treat*); PP - populacja zgodna z protokołem (ang. *Per Protocol*); NRS – numeryczna skala oceny (ang. *Numerical Rating Scale*); STAI - Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (ang. *State Trait Anxiety Inventory*); FLACC - skala Twarz, Nogi, Aktywność, Płacz i Pocieniecie (ang. *Face, Legs, Activity, Cry and Consolability*); Cmax - maksymalne stężenie w osoczu (ang. *Maximal Plasma Concentration*); Cmin – minimalne stężenie w osoczu (ang. *Minimal Plasma Concentration*); AUC - pole pod krzywą (ang. *Area Under The Curve*); Tmax - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. *Time to Maximum Plasma Concentration*); T1/2 - okres półtrwania (ang. *Half-Life*); PID - wynik intensywności bólu (ang. *Pain Intensity Difference*); SPID - suma różnic w intensywności bólu (ang. *Sum of Pain Intensity Difference*).



## 20.6. CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Wiffen i wsp. 2016 [37] i Wiffen i wsp. 2014 [38].

Zidentyfikowano wszystkie badania pierwotne uwzględnione w ww. opracowaniach, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Charakterystyka i wyniki z opracowań (badań) wtórnych zaprezentowane zostały w tabeli poniżej.

**Tabela 98. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.**

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p><b>Wiffen i wsp. 2016 [37]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: niska.</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności doustnej morfiny w łagodzeniu bólu nowotworowego oraz ocena częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> dorośli i dzieci cierpiący na ból nowotworowy wymagający leczenia opioidami.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2015, Issue 9), MEDLINE (od 1966 roku do października 2015) i EMBASE (od 1974 roku do października 2015), ClinicalTrials.gov; - ręczne przeszukanie 40 kluczowych czasopism.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania z randomizacją i grupą kontrolną z użyciem placebo lub aktywnych leków porównawczych, z pojedynczą lub wielokrotną dawką, w układzie grup równoległych lub krzyżowych; - pełna publikacja w czasopiśmie; - prace w języku innym niż angielski.</p>	<p>Przegląd obejmuje łącznie 62 badania, w których wzięło udział łącznie 4 241 pacjentów (11 do 699 pacjentów, w zależności od badania). W trzech badaniach stosowano pojedynczą dawkę morfiny, a pozostałe były badaniami wielodawkowymi, trwającymi od trzech dni do sześciu tygodni. Większość porównywała morfinę o zmodyfikowanym uwalnianiu (SR) z morfiną o natychmiastowym uwalnianiu (IR), w postaci tabletek lub roztworu. Zakres dziennych dawek morfiny w badaniach, w których podano takie dane wystarczająco szczegółowo, wynosił od 15 mg do 2000 mg. Większość badań miała na celu wykazanie równoważności między dwoma produktami zawierającymi morfinę.</p> <p><b>Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawione poniżej dane dotyczą wyłącznie doustnej morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.</b></p> <p><u>Kluczowe wyniki z opracowania:</u> <u>Morfina o zmodyfikowanym uwalnianiu (SR) w porównaniu do morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (IR):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ocena obejmowała 15 badań, w których łącznie analizowano 500 pacjentów. Żadna z prób nie była duża, a mediana obejmowała 27 pacjentów (zakres od 16 do 73).</li> <li>Cztery badania były zaprojektowane w układzie grup równoległych. Badanie Ventafridda i wsp. 1989 uwzględniło 70 pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali opioidów i którzy otrzymywali roztwór morfiny lub morfinę w postaci tabletek SR. Wszyscy</li> </ol>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania nierandomizowane i quasi-randomizowane;</li> <li>- badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 pacjentów;</li> <li>- badania, które nie dotyczyły bólu związanego z chorobą nowotworową lub nie oceniały bólu jako miary wyniku.</li> </ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- morfina w postaci o przedłużonym uwalnianiu (SR);</li> <li>- morfina o natychmiastowym uwalnianiu (IR);</li> <li>- morfina zewnętrzna;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- morfina doodbytnicza;</li> <li>- morfina dożylna;</li> <li>- leki nieopiodowe.</li> </ul> </li> </ul>	<p>pacjenci otrzymywali doustnie 225 mg diklofenaku i 20 mg haloperidolu dziennie. Stosując zintegrowaną ocenę bólu, uzyskano większą ulgę w bólu po morfinie SR przy mniejszej liczbie skutków ubocznych. Stało się tak pomimo zastosowania wyższej średniej dziennej dawki roztworu morfiny IR (120 mg) w porównaniu z morfiną SR (90 mg).</p> <p>3. W badaniu Hoskin i wsp. 1989, 19 pacjentów ustabilizowanych podczas leczenia morfiną IR, zrandomizowano do grupy otrzymującej morfinę SR z lub bez dodatkowej dawki morfiny IR. Nie było różnic w ocenie bólu między tymi, którzy otrzymali dodatkową dawkę, a tymi, którzy otrzymali placebo, co wskazuje, że dawka nasycająca może nie być konieczna na początku leczenia morfiną SR.</p> <p>4. W badaniu Klepstad i wsp. 2003 porównano morfinę SR podawaną raz na 24 godzinny z morfiną IR u 40 uczestników. Akceptowalne złagodzenie bólu osiągnięto w ciągu 2,1 dnia (95% CI: 1,4; 2,7) dla morfiny IR i 1,7 dnia (95% CI: 1,1; 2,3) w grupie morfiny SR; 10/13 pacjentów w grupie morfiny IR i 13/17 pacjentów w grupie morfiny SR było zadowolonych lub bardzo zadowolonych z łagodzenia bólu.</p> <p>5. Do badania Walsh i wsp. 1992 zakwalifikowano pacjentów, ustabilizowanych za pomocą leczenia morfiną lub innymi opioidami, których następnie losowo przydzielono do leczenia wyłącznie morfiną SR lub IR. Średnia dawka dobową na początku badania wynosiła 109 mg na dobę. Nie wykryto istotnej różnicy w średniej dziennej dawce morfiny, danych dotyczących bólu w wizualnej skali analogowej, bólu przebijającym ani zastosowaniu doraźnego środka przeciwbólowego. Odnotowane zdarzenia niepożądane, w tym nudności, splątania, zaparcie i niepokoju, były podobne dla obu grup terapeutycznych. Preferencje dla morfiny SR stwierdziło 22/33 osób, które wzięły udział w badaniu.</p> <p>6. Hanks i wsp. 1987 przeprowadził podobne badanie, chociaż jedna trzecia z 27 uczestników zrezygnowała wcześniej. Obie grupy interwencyjne doświadczyły odpowiedniej kontroli bólu, ale osoby stosujące morfinę SR miały lepszą jakość snu.</p> <p>7. W badaniu o układzie krzyżowym przeprowadzonym przez Walsh i wsp. 1985 nie odnotowano różnic w łagodzeniu bólu ani skutkach ubocznych pomiędzy zastosowaniem morfiny IR i SR.</p> <p>8. Finn i wsp. 1993 ani Thirlwell i wsp. 1989 nie wykryli żadnej różnicy pomiędzy obiema terapiami.</p> <p>9. Badanie przeprowadzone przez Gillette i wsp. 1997 porównywało morfinę SR z roztworem morfiny IR u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami. Pacjenci zostali skrzyżowani po sześciu dniach. Ustąpienie bólu było podobne w obu grupach, a parametry kinetyczne były porównywalne.</p> <p>10. Knudsen i wsp. 1985 nie zaobserwowali żadnej różnicy w łagodzeniu bólu ani występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi. Podobne wyniki odnotowali Deschamps i wsp. 1992, a także Panich i</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>wsp. 1993. W tym ostatnim, ponad 70% pacjentów opowiedziało się za przyjmowaniem roztworu morfiny IR. Ponieważ 60% z nich miało raka szyi lub twarzy, mogło to wpłynąć na odpowiedź na korzyść produktu łatwego do połknięcia.</p> <p>11. Podczas gdy 29 osób przystąpiło do badania przeprowadzonego przez Arkininstall i wsp. 1989 , tylko 17 je ukończyło. Ponownie, pacjenci odnotowali złagodzenie bólu podczas stosowania morfiny SR podawanej dwa razy dziennie, oraz podczas stosowania morfiny IR podawanej sześć razy dziennie. Nie zgłosili różnic w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Morfina o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu z morfiną podawaną dożylnie</u>                      Badanie przeprowadzone w Indiach na 62 uczestnikach przez Harrisa i wsp. 2003 porównało dożylną morfinę z morfiną IR. Więcej pacjentów osiągnęło zadowalające złagodzenie bólu po czterech godzinach w grupie, która otrzymała dożylnie podanie morfiny, ale liczby pacjentów ze złagodzonego bólem były podobne po 24 godzinach.</p> <p><u>Morfina o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu z lekami nieopiodowymi:</u>                      1. W równoległym, podwójnie ślepych badaniu z udziałem 121 uczestników, przeprowadzonym w Hiszpanii, porównano dwie dawki dipyronu (1 g trzy razy dziennie lub 2 g trzy razy dziennie) z doustnym roztworem morfiny w dawce 10 mg co cztery godziny (Rodriguez i wsp. 1994). Dipyron nie jest dostępny w wielu krajach, ale jest szeroko stosowany w Hiszpanii i Ameryce Południowej. Zarówno dipyron w dawce 2 g, jak i morfina w dawce 10 mg wykazały przewagę nad dipyronem w dawce 1 g; więcej działań niepożądanych odnotowano w grupie otrzymującej morfinę, ale różnica nie była istotna statystycznie.</p> <p><u>Morfina o natychmiastowym uwalnianiu (IR) podawana w różnych punktach czasowych:</u>                      1. W dwóch badaniach zbadano wpływ różnych punktów czasowych podania morfiny IR w badaniach typu cross-over. Dale i wsp. 2009 porównał pojedynczą dawkę wieczorną, po której cztery godziny później podano drugą dawkę, z podwójną dawką wieczorną, po której cztery godziny później podano placebo. W tym badaniu każda dawka była przeznaczona na jedną noc. Autorzy podają, że oba schematy były klinicznie równoważne.                      2. Podobne badanie przeprowadzone przez Todda i wsp. 2002 skupiało się na podawaniu dawki wieczornej, a następnie drugiej dawki po czterech godzinach i kolejnej po ośmiu godzinach. Porównano to z podwójną dawką wieczorną, po której następowała zwykła dawka po ośmiu godzinach. Autorzy twierdzą, że więcej uczestników otrzymujących podwójną dawkę morfiny wymagało przełomu przeciwbólowego niż tych, którzy przyjmowali dawkę co cztery godziny. Istnieje prawdopodobieństwo, że żadne z tych</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>badań nie jest wystarczająco długie ani wystarczająco obszerne, aby zapewnić wiarygodną odpowiedź.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Wyniki pokazują, że morfina w postaci o przedłużonym uwalnianiu i morfina o natychmiastowym uwalnianiu w postaci roztworu są równoważne w łagodzeniu bólu.</p>
<p><b>Wiffen i wsp. 2014 [38]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska.</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Określenie wpływu leczenia opioidami na świadomość, apetyt i pragnienie pacjentów w randomizowanych kontrolowanych badaniach dotyczących zastosowania morfiny, fentanylu, oksykodonu lub kodeiny w leczeniu bólu nowotworowego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów: pacenci z bólem nowotworowym.</u></p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania zidentyfikowane i uwzględnione w czterech przeglądach Cochrane;</li> <li>- krótkie wyszukiwanie w PubMed.</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania randomizowane, w których stosowano wielokrotne dawki czterech opioidów (morfiny, fentanylu, oksykodonu i kodeiny) w leczeniu bólu nowotworowego zaczerpnięte z istniejących lub trwających przeglądów Cochrane;</li> <li>- pełne artykuły z publikacji w czasopismach.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania nierandomizowane i quasi-randomizowane;</li> <li>- badania z pojedynczą dawką;</li> <li>- badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 pacjentów;</li> <li>- badania, które nie dotyczyły bólu związanego z chorobą nowotworową lub nie oceniały bólu jako miary wyniku;</li> <li>- badania zgłaszane jedynie jako krótkie streszczenia.</li> </ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p>	<p>Do przeglądu włączono 77 badań z 5 619 randomizowanymi pacjentami. W większości badań analizowano małą populację, poszczególne grupy leczenia liczyły mniej niż 50 uczestników w 60 badaniach. Uczestnicy byli stosunkowo młodzi, a średnia wieku w badaniach wynosiła zazwyczaj od 50 do 70 lat.</p> <p><b>Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawione poniżej dane dotyczą wyłącznie doustnej morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.</b></p> <p><u>Kluczowe wyniki z opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie było możliwe przeprowadzenie zbiorczej analizy porównawczej ze względu na zróżnicowany charakter porównań przeprowadzonych w różnych badaniach;</li> <li>- niewiele było bezpośrednich wzmianek o wydarzeniach zbliżonych do wyniku świadomości pacjenta, apetytu pacjenta lub pragnienia. Tylko w jednym badaniu (Imanaka i wsp. 2013) opisano metody klasyfikacji stosowane w przypadku zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- w przypadku morfiny jedno badanie wykazało ośpienie u 9/98 uczestników, bez zdefiniowania, co rozumie się przez ośpienie ani jaka może być przyczyna. Oceniono, że był to prawdopodobnie problem z tłumaczeniem (badanie pochodziło z Tajlandii; Panich i wsp. 1993) i uwzględniono to jako senność w analizie drugorzędnych wyników;</li> <li>- w przypadku szeregu zdarzeń niepożądanych duża liczba uczestników zgłosiła ich obecność, ponad 2000 zgłoszeń dotyczyło nudności, wymiotów, zaparc i senności, a ponad 1000 zawrotów głowy;</li> <li>- najbardziej odpowiednią zastępczą miarą świadomości była prawdopodobnie senność, definiowana jako: senność, bezsenność i ośpienie, zgłaszane przez łączenie 517/2258 uczestników (23%); zwykle nie wspomniano o ciężkości;</li> <li>- najbardziej odpowiednią zastępczą miarą apetytu pacjentów był prawdopodobniejadłowstręt, który zgłosiło to 87/898 pacjentów (13%);</li> <li>- nie było oczywistej odpowiedniej zastępczej miary pragnienia, ale suchota w jamie ustnej wystąpiła u 162/942 uczestników (17%), bez wskazania ciężkości.</li> </ul> <p><u>Wyniki:</u></p>

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"><li>- morfina;</li><li>- fentanyl;</li><li>- oksykodon;</li><li>- kodeina.</li></ul>	Bezpośrednie pomiary świadomości pacjenta, apetytu pacjenta lub pragnienia nie były raportowane w badaniach. Kilka zdarzeń niepożądanych było często raportowanych w przypadku stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego, a częstość ich występowania wynosiła 25% w przypadku zaparć, 23% w przypadku senności, 21% w przypadku nudności, 17% w przypadku suchości jamy ustnej, a 13% na wymioty, anoreksję i zawroty głowy. Osłabienie, biegunka, bezsenność, zmiany nastroju, omamy i odwodnienie występowały z częstością 5% i mniejszą.

SR - przedłużone uwalnianie (ang. *Sustained-release*); IR - natychmiastowe uwalnianie (ang. *Immediate-release*).

## **20.7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SIARCZANU MORFINY W POSTACI ROZTWORU DOUSTNEGO**

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania siarczanu morfiny, analizę profilu bezpieczeństwa poszerzono o dane dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych niezależnie od formy podawania leku i przedstawiono wyniki dotyczące, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA);
- Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*;
- *Health Canada*.

### **20.7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) [29]**

##### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas stosowania produktu leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) należy zachować szczególną ostrożność w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z obturacyjnymi zaburzeniami oddechowymi, zmniejszoną rezerwą oddechową, sercem płucnym;
- u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, o ile nie jest prowadzona wentylacja mechaniczna;
- u pacjentów z hipotensją w warunkach hipowolemii;
- u pacjentów z zaburzeniami świadomości bądź posiadających znane uzależnienie od opioidów lub alkoholu, wykluczając sytuację, kiedy podanie morfiny jest niezbędne w leczeniu, szczególnie w stanach ostrych;
- w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji i w ciągu 24 godzin przed poddaniem pacjenta chordotomii;
- u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek lub wątroby, zapaleniem trzustki, obrzękiem śluzowatym, niewydolnością kory nadnerczy, niedoczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym, przerostem prostaty z zaleganiem moczu, z zapalnymi lub obturacyjnymi chorobami jelit, z

zaburzeniami dróg żółciowych lub chorobami dróg moczowych, skurczami dróg żółciowych i moczowodów z powodu tworzenia się kamieni;

- u pacjentów z padaczką lub zwiększoną skłonnością do napadów;
- u pacjentów, u których istnieje konieczność równoczesnego podawania agonistów lub antagonistów morfiny;
- u pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością serca i upośledzeniem czynności wątroby lub nerek;
- u pacjentów mających trudności z utrzymaniem homeostazy [29].

#### Uzależnienie od opioidowych leków przeciwbólowych i zespół odstawienny (abstynencyjny)

Stosowanie dawek terapeutycznych opioidowych leków przeciwbólowych przez okres od 1 do 2 tygodni może prowadzić do fizycznego i psychicznego uzależnienia. Ryzyko wzrasta z długością okresu stosowania leku, a także przy przyjmowaniu wyższych dawek. Ryzyko uzależnienia może zostać zmniejszone, gdy lek jest podawany zgodnie z ustalonym przez lekarza harmonogramem. Przerwanie po wielokrotnym podaniu lub podaniu antagonistów opioidowych może prowadzić do typowej sytuacji odstawienia (zespół odstawienny lub abstynencyjny) a nagłe przerwanie po długotrwałym leczeniu może doprowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych w ciągu kilku godzin. Zespół odstawienia osiąga maksimum od 36. do 72. godziny po zaprzestaniu terapii. Objawy można zminimalizować poprzez dostosowanie dawki lub postaci dawkowania oraz stopniowe wycofywanie morfiny.

Fizjologiczne objawy zespołu odstawiennego obejmują ból ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunkę, kolkę brzuszną, nudności, objawy grypopodobne, tachykardię i rozszerzenie źrenic. Objawy psychologiczne wiąże się z wystąpieniem nastroju dysforycznego, niepokoju i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

#### Niewydolność nadnerczy

Opioidowe środki przeciwbólne mogą powodować odwracalną niewydolność kory nadnerczy wymagającą monitorowania i zastępczej terapii glikokortykoidami, obejmującą między innymi nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi. W przypadku istniejącej wcześniej niewydolności kory nadnerczy należy monitorować stężenie kortyzolu w osoczu krwi i w razie potrzeby należy zastąpić kortykosteroidy [28].

#### Ostry zespół klatki piersiowej (ang. *Acute Coronary Syndrome, ACS*) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. *Sickle Cell Disease, SCD*)

Ze względu na możliwy związek między ostrym zespołem klatki piersiowej a stosowaniem morfiny u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową leczonych morfiną w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego uzasadnione jest ściśle monitorowanie objawów ostrego zespołu klatki piersiowej [29].

#### Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny

Długotrwałe stosowanie siarczanu morfiny i innych opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny, co może powodować objawy obejmujące zmniejszenie popędu płciowego, impotencję lub brak miesiączki [29].

Podczas stosowania siarczanu morfiny, szczególnie u pacjentów dotychczas leczonych dużymi dawkami, może wstąpić hiperalgezia, która nie ustępuje po dalszym zwiększeniu dawki leku. W tej sytuacji konieczne może być zmniejszenie dawki siarczanu morfiny lub zmiana opioid na inny [29].

W porównaniu z chorymi, którzy nie są operowani, stosowanie siarczanu morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph®) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedrożności jelit lub depresji oddechowej w fazie pooperacyjnej, a ze względu na działanie przeciwbólowe morfiny możliwe jest maskowanie poważnych powikłań wewnątrzbrzusznych, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u chorych przed i po operacji [29].

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie produktów uspokajających, znieczulających, nasennych, wyciszających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, fenotiazyn lub alkoholu nasila działanie depresyjne siarczanu morfiny na ośrodkowy układ nerwowy. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny w postaci kropli doustnych) i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu. Ze względu na zagrożenia jednoczesne przepisywanie morfiny z lekami uspokajającymi powinno być ograniczone do grupy pacjentów, dla których nie ma alternatywnych metod leczenia [29].

Jeżeli w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia siarczanem morfiny będą stosowane inhibitory monoaminooksydazy lub jeżeli będą one podawane jednocześnie z siarczanem morfiny, mogą wystąpić zagrażające życiu działania na ośrodkowy układ nerwowy, oddychanie lub krążenie. Leki o działaniu antycholinergicznym (leki psychotropowe, przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne czy leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona) mogą nasilać antycholinergiczne działania niepożądane opioidów, z kolei mieszanego agonistów/antagonistów opioidowych (np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) zmniejszają działanie przeciwbólowe poprzez konkurencyjne hamowanie receptorów z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia. Działanie morfiny może nasilać działanie leków zmiotczających mięśnie i przeciwnadciśnieniowych [29].

Cymetydyna hamuje metabolizm morfiny, ryfampicyna w dużym stopniu indukuje metabolizm morfiny podawanej doustnie a klomipramina i amitryptylina wzmacniają działanie przeciwbólowe, co można częściowo przypisać zwiększonej biodostępności. We wszystkich przypadkach konieczne może być dostosowanie dawki. Należy unikać jednoczesnego stosowania morfiny z alkoholem.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**



### Ciąża

Nie należy stosować morfiny w czasie ciąży, ponieważ badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na zdrowie noworodka, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Noworodki, których matki otrzymywały opioidowe leki przeciwbólowe podczas ciąży, powinny być obserwowane w kierunku objawów zespołu odstawienia (abstynencji).

### Karmienie piersią

Nie należy stosować morfiny u matek w okresie karmienia piersią, ponieważ morfina przenika do mleka matki prowadząc do pojawienia się u noworodków objawów odstawienia.

### Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że morfina może zmniejszać płodność a ze względu na właściwości mutagenne morfina powinna być podawana mężczyznom i kobietom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, gdy stosują oni skuteczną antykoncepcję hormonalną.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Oramorph® może wywierać znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez wywoływanie uczucia senności i zmniejszenie czujności. Może się tak zdarzyć zwłaszcza na początku leczenia, po zwiększeniu dawki i przy zmianie leków, a także w połączeniu z alkoholem i substancjami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy [29].

### **Przedawkowanie**

Oznakami przedawkowania oraz w konsekwencji zatrucia morfiną są odpowiednio depresja oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc, mioza i niedociśnienie z zaburzeniami krążenia i postępującą śpiączką. U niemowląt mogą wystąpić także napady drgawek. W zależności od dawki, morfina prowadzi do depresji oddechowej i sedacji w różnym stopniu, od lekkiego zmęczenia do uczucia senności. W poważniejszych przypadkach może dojść do niewydolności krążenia i głębokiej śpiączki, gdzie początkowo ciśnienie krwi pozostaje w normie, ale zaczyna wyraźnie spadać wraz z postępowaniem zatrucia. Utrzymujący się spadek ciśnienia krwi może spowodować wstrząs, tachykardię, bradykardię i rabdomiolizę. Spada także temperatura ciała a mięśnie szkieletowe rozluźniają się. Niewydolność oddechowa lub jej powikłania mogą doprowadzić do zgonu [29].

### Leczenie przedawkowania

W przypadku przedawkowania morfiny, zaleca się przede wszystkim oczyszczenie dróg oddechowych i utrzymanie ich drożności, jak również wspomaganą lub kontrolowaną wentylację. W przypadku znacznego przedawkowania zaleca się podanie dożylnie naloksonu w dawce 0,4-0,8 mg. W razie potrzeby iniekcję można powtórzyć w odstępach 2-3 minutowych lub zastąpić je wlewem naloksonu w dawce 2 mg w 500 ml roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu dekstrozy (0,004 mg/ml). Działanie

naloksonu zanika po stosunkowo krótkim czasie, konieczne jest więc ściśle monitorowanie pacjenta aż do całkowitego powrotu spontanicznego oddechu. Jednorazowa dawka naloksonu u dzieci wynosi 0,01 mg na kg masy ciała. Dalsze środki wspomagające (podawanie tlenu, leków wazopresyjnych, dożylna suplementacja objętościowa) są zależne od stanu pacjenta. Płukanie żołądka powinno być wykonywane w ciągu pierwszych 2 godzin od przyjęcia morfiny i tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie [29].

### Działania niepożądane

Częstości występowania działań niepożądanych pojawiających się u pacjentów stosujących produkt leczniczy Oramorph® zostały określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 99. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Oramorph® (siarczan morfiny) w trakcie badań klinicznych [29].**

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, ataki astmy u wrażliwych pacjentów
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Drgawki, hipotermia, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe.
	Bardzo rzadko	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu ADH (zespół SIADH; objaw wiodący: hiponatremia).
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Zmienność nastroju, głównie euforia, ale też obniżenie nastroju (dysforia).
	Często	Zmiany aktywności (zazwyczaj sedacja, ale też podwyższony poziom aktywności lub stany pobudzenia), bezsenność, zmiany czynności poznawczych i sensorycznych (np. zaburzenia myślenia, zaburzenia percepcji/halucynacje, stan splątania).
	Bardzo rzadko	Uzależnienie, zmniejszone libido lub zaburzenia potencji.
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy.
	Niezbyt często	Dezorientacja, pobudzenie, uspokojenie, zmienność nastroju, senność, uczucie zawrotów głowy.
	Bardzo rzadko	Drżenie, mimowolne drgawki mięśni, napady nadaczkowe.
	Nieznana	Allodynia, hiperalgezia, nadmierna potliwość (hiperhydroza).
Zaburzenia oka	Często	Mioza (zwężenie źrenicy oka).
	Rzadko	Niewyraźne widzenie, podwójne widzenie i oczopląs.
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Palpitacja, zaczerwienienie twarzy.
	Rzadko	Obniżone ciśnienie krwi, bradykardia, tachykardia, ogólne osłabienie (astenia), omdlenia i niewydolność serca.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Depresja oddechowa, skurcz oskrzeli.
	Bardzo rzadko	Duszność.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty (zwłaszcza na początku leczenia), zaparcia, anoreksja, dyspepsja i zaburzenia smaku.
	Niezbyt często	Suchość w ustach, kolka.

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<b>Rzadko</b>	Podwyższony poziom enzymów trzustkowych, zapalenie trzustki.
	<b>Bardzo rzadko</b>	Niedrożność jelit, ból brzucha
	<b>Niezbyt często</b>	Skurcz dróg żółciowych.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>Bardzo rzadko</b>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.
	<b>Często</b>	Pocenie się, reakcje nadwrażliwości, takie jak pokrzywka, świąd.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<b>Bardzo rzadko</b>	Inne reakcje skórne, takie jak wysypka (osutka) i obrzęk obwodowy (odwracalne po zakończeniu terapii). Morfina uwalnia histaminę i w konsekwencji może powodować pokrzywkę, inne reakcje skórne i świąd.
	<b>Bardzo rzadko</b>	Skurcze mięśni, sztywność mięśni.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<b>Niezbyt często</b>	Zatrzymanie moczu, działanie antydiuretyczne, skurcz moczowodów.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Nieznana</b>	Zespół odstawienia leku (abstynencji).

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zaburzenia psychiczne

Morfina wykazuje różne psychiczne działania niepożądane, które pod względem ciężkości i charakteru występują u pacjentów w sposób różny, zależny od osobowości i czasu trwania terapii.

### Zaburzenia oka

Podczas stosowania morfiny może pojawić się typowy objaw towarzyszący - mioza (zwięźnienie źrenicy oka).

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

U pacjentów leczonych morfiną w warunkach intensywnej opieki medycznej zgłaszano niekardiogeny obrzęk płuc.

### Zaburzenia żołądka i jelit

W celu uniknięcia mdłości i wymiotów, morfina może być podawana razem z lekiem przeciwwymiotnym. Zaparcia można leczyć lekiem przeczyszczającym.

## **Przegląd bezpieczeństwa i skuteczności doustnych leków opioidowych o zmodyfikowanym uwalnianiu III poziomu WHO w leczeniu bólu [30]**

Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) zakończyła przegląd bezpieczeństwa i skuteczności doustnych leków opioidowych o zmodyfikowanym uwalnianiu III poziomu Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) w celu uśmierzania bólu. Doustne leki opioidowe należące do III poziomu WHO to silne środki przeciwbólowe przyjmowane doustnie i stosowane w przypadku wystąpienia intensywnego bólu, który nie został wystarczająco opanowany za pomocą innych leków. Obejmują one morfinę i pokrewne leki, oksykodon i hydromorfon, z których wszystkie działają poprzez przyłączenie się do receptorów w mózgu i rdzeniu kręgowym, zapobiegając bólowi.

Leki te zostały poddane ponownej ocenie w związku z obawami, że alkohol może mieć wpływ na sposób uwalnianie substancji czynnej w organizmie. Ponieważ niektóre substancje chemiczne stosowane w postaci leków o zmodyfikowanym, kontrolowanym uwalnianiu rozpuszczają się w alkoholu, istnieje teoretyczne prawdopodobieństwo, że przyjmowanie tych leków razem z alkoholem może spowodować zbyt szybkie uwalnianie substancji czynnej. Nazywa się to „zrzutem dawki” i może narazić pacjentów na ryzyko narażenia na duże dawki opioidu, co prowadzi do działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) dokonał przeglądu wyników badań laboratoryjnych dotyczących działania leków w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu po umieszczeniu ich w roztworach zawierających alkohol. Przyjrzeni się siedmiu różnym systemom stosowanym z morfiną, dwóm z hydromorfonem i czterem z oksykodonem. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi wziął również pod uwagę informacje z badań dotyczących nawyków związanych z pićm wśród pacjentów z silnym bólem, pośród których byli także pacjenci w późnym stadium raka.

Komitet stwierdził, że około połowa przetestowanych systemów zmodyfikowanego uwalniania substancji czynnej wykazała nieznaczne zwiększenie ilości uwalnianej substancji po umieszczeniu w roztworze alkoholu, ale efekt ten był łagodny. Jednak w przypadku jednego z testowanych systemów kontrolowanego uwalniania – kapsułek z powłoką z polimetakrylanu i cytrynianu trietylu, przyjmowanych raz dziennie wystąpiła istotna interakcja z alkoholem. Po umieszczeniu tych kapsułek w 20% roztworze alkoholu, 80% substancji czynnej zostało uwolnione w ciągu 15 minut. Oznacza to, że prawie całodzienna dawka morfiny zostałaby uwolniona od razu, gdyby pacjent przyjął kapsułkę z napojem czystego mocnego alkoholu.

Podsumowując, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi stwierdził, że korzyści ze stosowania większości przeciwbólowych leków opioidowych nadal przewyższają ryzyko. Komitet zauważył jednak, że wszystkie

leki z tej klasy mogą wchodzić w interakcje z alkoholem, co może na przykład nasilać uspokajające działanie opioidów. W związku z tym zaleca się spójność przedstawianych ostrzeżeń dotyczących tej interakcji w informacjach dla lekarzy i pacjentów, dla wszystkich doustnych przeciwbólowych lekach opioidowych w skali III poziomu WHO.

### **Ulotki informacyjne i komunikaty wydane przez agencję *Food and Drug Administration* (FDA) [31]-[34]**

Na stronach amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) odnaleziono trzy ulotki informacyjne odnoszące się do stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (ostatnia aktualizacja w 2012 roku) [31], [32] oraz w postaci tabletek (ostatnia aktualizacja w 2012 roku) [33]. W ulotkach informacyjnych wyszczególniono najczęściej raportowane działania/zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia siarczanem morfiny.

W przypadku stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu lub w postaci tabletek najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi na początku leczenia były zaparcia, nudności, senność, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, uspokojenie polekowe, wymioty i pocenie się [31], [32], [33]. Do poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem siarczanu morfiny należała depresja oddechowa, bezdech i w mniejszym stopniu depresja krążenia, zatrzymanie oddechu, wstrząs i zatrzymanie akcji serca. Wskazano, że należy zachować ostrożność podczas przepisywania, wydawania i podawania siarczanu morfiny, aby uniknąć błędów w dawkowaniu spowodowanych myleniem różnych stężeń i jednostek, co może spowodować przypadkowe przedawkowanie i śmierć. Agencja zwraca również uwagę, przy stosowaniu siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu, na:

- zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u pacjentów w podeszłym wieku, osłabionych, cierpiących na schorzenia, którym towarzyszy niedotlenienie, hiperkapnia lub niedrożność górnych dróg oddechowych,
- zwiększone ryzyko podwyższenia ciśnienia śródczaszkowego u pacjentów z urazami głowy lub innymi zmianami wewnątrzczaszkowymi;
- zwiększonym ryzykiem działania hipotensyjnego u pacjentów z upośledzoną zdolnością do utrzymywania ciśnienia krwi;
- zwiększonego ryzyka przedłużającej się niedrożności żołądka u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego, zwłaszcza porażoną niedrożnością jelit oraz skurczu zwieracza i zmniejszonego wydzielania żółciowego lub trzustkowego u pacjentów z chorobami dróg żółciowych;
- addytywne działanie depresyjne siarczanu morfiny na ośrodkowy układ nerwowy przy stosowaniu w połączeniu z alkoholem, innymi opioidami lub nielegalnymi narkotykami;
- szczególną ostrożność i podawanie w zmniejszonych dawkach u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, chorobą Addisona, niedoczynnością tarczycy, przerostem gruczołu

krokowego lub zwężeniem cewki moczowej, z depresją ośrodkowego układu nerwowego, psychozą toksyczną, ostrym alkoholizmem i majaczeniem alkoholowym [31], [32], [33].

Agencja Żywności i Leków zwróciła także uwagę na możliwe interakcje siarczanu morfiny stosowanego w postaci roztworu doustnego z depresantami ośrodkowego układu nerwowego, lekami powodującymi zwiotczenie mięśni, mieszaninami agonistów i antagonistów opioidowych leków przeciwbólowych (pentazocyna, nalbufina, butorfanol), cymetydyną i inhibitorami monoaminooksydazy [31], [32], [33].

Na stronie zidentyfikowano również komunikat dotyczący ostrzeżenia przed kilkoma problemami związanymi z bezpieczeństwem stosowania opioidowych leków przeciwbólowych pochodzący z 2016 roku [34]. Te zagrożenia obejmowały głównie potencjalnie szkodliwe interakcje z wieloma innymi lekami, problemy z nadnerczami i obniżony poziom hormonów płciowych. Agencja zaleciła wprowadzenie zmian w etykietach wszystkich leków opioidowych, aby ostrzec o tych zagrożeniach:

- opioidy mogą wchodzić w interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi i migrenowymi, powodując poważną reakcję ośrodkowego układu nerwowego zwaną zespołem serotoninowym, w której wysoki poziom chemicznej serotoniny gromadzi się w mózgu i powoduje toksyczność. Pacjenci przyjmujący opioid razem z lekiem serotoninergicznym powinni zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią u nich: pobudzenie, halucynacje, szybkie tętno, gorączka, nadmierna potliwość, dreszcze lub drżenie, skurcze lub sztywność mięśni, kłopoty z koordynacją, nudności, wymioty lub biegunka. Objawy na ogół pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku dni od przyjęcia mieszaniny opioidu z lekiem przeciwdepresyjnym lub migrenowym, która nasila działanie serotoniny na mózg, ale objawy mogą wystąpić później, zwłaszcza po zwiększeniu dawki;
- przyjmowanie opioidów może prowadzić do rzadkiego, ale poważnego stanu, w którym nadnercza nie wytwarzają odpowiednich ilości kortyzolu. Pacjenci powinni zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią u nich objawy niedoczynności kory nadnerczy obejmujące nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie krwi. W przypadku podejrzenia niedoczynności kory nadnerczy pracownicy służby zdrowia powinni wykonać badania diagnostyczne a w przypadku rozpoznania należy stosować leczenie kortykosteroidami i w razie potrzeby odstawić opioid;
- długotrwałe stosowanie opioidów może wiązać się z obniżonym poziomem hormonów płciowych i objawami, takimi jak obniżone libido, impotencja, zaburzenia erekcji, brak miesiączki lub niepłodność [34].

### **Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [35]**

Na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* odnaleziono podsumowanie raportów o zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych do Lareb oraz odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*).

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 17 stycznia 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 246 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania siarczanu morfiny, w tym 39 raportów dotyczących ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych, raportowanych głównie u kobiet 963,0% zgłoszonych przypadków). Najwięcej raportów odnotowano w grupie wiekowej 71 i więcej lat (26%), 61-70 lat (20,7%) i 51-60 lat (17,9%).

Zestawienie zgłoszonych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 100. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem siarczanu morfiny, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 17 stycznia 2023 roku [35].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia kardiologiczne	7
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	3
Zaburzenia okulistyczne	12
Zaburzenia układu pokarmowego	91
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	102
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia układu immunologicznego	9
Infekcje i zakażenia	5
Urazy i zatrucia	3
Badania laboratoryjne	12
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	9
Zaburzenia układu nerwowego	55
Problemy związane z produktem	4
Zaburzenia psychiatryczne	29
Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych	6
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia układu oddechowego i w obrębie klatki piersiowej	19
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	71
Zaburzenia naczyniowe	13

Podsumowując, najczęściej raportowane działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem morfiny, zgłoszone do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, dotyczyły zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (102), zaburzeń układu pokarmowego (91), skóry i tkanki podskórnej (71) i układu nerwowego (55).

Z kolei, do bazy *VigiBase®* prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) do stycznia 2023 roku zgłoszono 151 957 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania siarczanu morfiny, z czego 45% raportów odnotowano u kobiet i 36% u mężczyzn. Grupa wiekowa, w której zgłoszono najwięcej przypadków to grupa o nieznanym wieku (49,9%), a następnie grupa w wieku 45-

64 lat (17,4%) i 18-44 lata (17,1%). Regionem, w którym raportowano najwięcej działań/zdarzeń niepożądanych była Ameryka (72%).

**Tabela 101. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem siarczanu morfiny zgłoszone do Światowej Organizacji Zdrowia za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na styczeń 2023) [35].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	730
Zaburzenia kardiologiczne	5 822
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	591
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	653
Zaburzenia układu endokrynnego	263
Zaburzenia okulistyczne	2 332
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego	23 818
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	55 918
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 255
Zaburzenia układu immunologicznego	10 941
Infekcje i zakażenia	3 261
Urazy i zatrucia	49 312
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 260
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	3 366
Nowotwory	830
Zaburzenia układu nerwowego	22 304
Zaburzenia w czasie ciąży i okresie okołoporodowym	532
Problemy z produktem	1 603
Zaburzenia psychiatryczne	52 803
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 126
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	507
Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej	9 637
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	18 483
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	1 901
Zaburzenia układu naczyniowego	4 938
Związane z okolicznościami socjalnymi	3 560

Podsumowując, najczęściej raportowane działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem morfiny, zgłaszane do Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) za pośrednictwem bazy VigiBase®, dotyczyły zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (55 918), zaburzeń psychiatrycznych (52 803), urazów i zatruc (49 312), zaburzeń ze strony układu pokarmowego (23 818), układu nerwowego (22 304) oraz skóry i tkanki podskórnej (18 483).

### **Health Canada [36]**

Na stronie Health Canada odnaleziono ostrzeżenie, mówiące o potencjalnie śmiertelnej interakcji między opioidowymi lekami przeciwbólowymi o powolnym uwalnianiu a alkoholem. Ostrzeżenie w dużej mierze odnosiło się do kapsułek zawierających hydromorfon, znanego pod postacią leku Palladone XL. Wyniki



obserwacji i wielu badań dowiodły, że stosowanie hydromorfonu w tym samym czasie z dużą dawką alkoholu niesie za sobą poważne i potencjalnie śmiertelne problemy zdrowotne. Agencja zaznaczyła, że ten problem dotyczący bezpieczeństwa może ograniczać się do Palladone XL, ale pacjenci stosujący inne przeciwbólowe leki opioidowe o powolnym uwalnianiu powinni mieć świadomość, że może istnieć możliwość, że produkty te będą reagować w ten sam sposób, gdy będą przyjmowane z alkoholem. Spożywanie alkoholu obejmuje picie piwa, wina lub spirytusu destylowanego lub przyjmowanie jakichkolwiek innych leków na receptę lub dostępnych bez recepty, które zawierają w składzie alkohol. Leki o powolnym uwalnianiu można również opisać jako o przedłużonym uwalnianiu, kontrolowanym uwalnianiu i kontrolowanym dostarczaniu lub mogą one nosić takie skróty jak SR, XR, XL, SRC i SRT. Agencja wspomniała o innych lekach opioidowych o powolnym uwalnianiu, które również mogą wchodzić w niebezpieczną interakcję z alkoholem: Hydromorph Contin (hydromorfon), Kadian SRC (siarczan morfiny), MOS SR (chlorowodurek morfiny), M-Elson (siarczan morfiny), MS Contin SRT (siarczan morfiny), Oxycontin SRT (oksykodon), PMS-siarczan morfiny SR (siarczan morfiny), Ratio-Morphine SR (siarczan morfiny), Roxanol SR (siarczan morfiny), Zomorph (siarczan morfiny) [36].

## 20.8. OCENA BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ COCHRANE COLABORATION - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH

Tabela 102. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Thirwell i wsp. 1989 [5].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Komentarz: badanie randomizowane, losowo generowana sekwencja alokacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Komentarz: Pacjenci zostali przydzieleni do grupy badanej przez losowo generowaną sekwencję alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: Badanie podwójnie zaślepienie. Utrzymywano zaślepienie stosując technikę podwójnej obojętności, tj. każdego dnia pacjenci otrzymywali preparaty w postaci tabletek (co 12 godzin lub co 8 godzin) i roztworu (co 4 godziny), jeden aktywny, a drugi placebo.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: Badanie podwójnie zaślepienie. Utrzymywano zaślepienie stosując technikę podwójnej obojętności, tj. każdego dnia pacjenci otrzymywali preparaty w postaci tabletek (co 12 godzin lub co 8 godzin) i roztworu (co 4 godziny), jeden aktywny, a drugi placebo.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko	Komentarz: Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania (relatywnie dużo pacjentów zostało wykluczonych z analizy – 5/28 pacjentów).
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego, oprócz relatywnie małej liczby pacjentów włączonych do analizy.

Tabela 103. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Goughnour i wsp. 1989/Arkininstall i wsp. 1989 [6], [7].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: nie podano szczegółów ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące siarczan morfiny.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące siarczan morfiny.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne/ wysokie ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania. Z 29 pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu, analizie poddano tylko 17.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

**Tabela 104. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Ventafridda i wsp. 1989 [8].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: nie podano szczegółów ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak maskowania, badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak maskowania, badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania (relatywnie dużo pacjentów nie ukończyło badania).
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

**Tabela 105. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Panisch i wsp. 1993 [9].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: nie podano szczegółów dotyczących randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: nie podano szczegółów ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko	Komentarz: pojedynczo zaślepione, pielęgniarka nie wiedziała, jaki rodzaj leku przyjmowali pacjenci w czasie oceny.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko	Komentarz: pojedynczo zaślepione, pielęgniarka nie wiedziała, jaki rodzaj leku przyjmowali pacjenci w czasie oceny.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania (relatywnie dużo pacjentów nie ukończyło badania).
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

**Tabela 106. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Finn i wsp. 1993 [10].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Komentarz: przy użyciu harmonogramu randomizacji dostarczonego odpowiedzialnemu farmaceucie w każdym ośrodku badawczym (brak opisu metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Komentarz: przy użyciu harmonogramu randomizacji dostarczonego odpowiedzialnemu farmaceucie w każdym ośrodku badawczym (brak opisu metody randomizacji).

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące siarczan morfiny.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące siarczan morfiny.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 107. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Walsh i wsp. 1992 [11].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Komentarz: randomizacja została przeprowadzona przez nadzorującego farmaceutę przy użyciu tabeli liczb losowych.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak opisu metody utajenia kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące siarczan morfiny.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące siarczan morfiny.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania (relatywnie dużo pacjentów nie ukończyło badania).
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Deschamps i wsp. 1992 [12].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Komentarz: randomizacja została przeprowadzona przez firmę farmaceutyczną przy użyciu tabeli randomizacji (brak opisu metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak opisu metody utajenia kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące siarczan morfiny.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące siarczan morfiny.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>		
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niejasne/ wysokie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że nie przedstawiono wyników dla dwóch punktów końcowych związanych z natężeniem bólu, pomimo opisu sposobu ich oceny.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 109. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kronborg-White i wsp 2020 [1], [2].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko	Komentarz: randomizacja została przeprowadzona elektronicznie przez aptekę, która wyprodukowała badany lek, zgodnie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Wysokie/niejasne ryzyko	Komentarz: brak opisu metody utajenia kodu randomizacji.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące morfinę.
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; placebo imitujące morfinę.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 110. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Oxberry i wsp 2011 [3], [4].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko	Komentarz: randomizacja przy użyciu programu do generowania liczb losowych.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak opisu metody utajenia kodu randomizacji.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; apteka wydała wszystkie trzy leki do użycia w wymaganej kolejności z identycznymi etykietami. W związku z tym badacze i uczestnicy nie znali sekwencji leczenia, a przydział odbywał się z dala od zespołu badawczego.
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie; apteka wydała wszystkie trzy leki do użycia w wymaganej kolejności z identycznymi etykietami. W związku z tym badacze i uczestnicy nie znali sekwencji leczenia, a przydział odbywał się z dala od zespołu badawczego.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Atrux-Tallau i wsp. 2022 [18].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Komentarz: randomizacja przy użyciu wygenerowanej komputerowo listy.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak opisu metody kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko	Komentarz: w badaniu posłużono się określeniem „badanie zaślepienie laboratoryjne”, jednak nie wyjaśniono na czym to zaślepienie polega. Można jedynie przypuszczać, że chodziło o zaślepienie osób oceniających parametry laboratoryjne.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko	Komentarz: w badaniu posłużono się określeniem „badanie zaślepienie laboratoryjne”, jednak nie wyjaśniono na czym to zaślepienie polega. Można jedynie przypuszczać, że chodziło o zaślepienie osób oceniających parametry laboratoryjne.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 112. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Sun i wsp. 2022 [20].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Komentarz: randomizacja za pomocą procedury generowanej komputerowo.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak opisu metody kodu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak maskowania, badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak maskowania, badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania (relatywnie dużo pacjentów nie ukończyło badania).
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

**Tabela 113. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Christrup i wsp. 1999 [19].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak opisu metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak opisu metody randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie ryzyko	Nie przedstawiono informacji o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

## 20.9. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

**Tabela 114. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.**

Pytanie		Faura i wsp. 1996 [13]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarce, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*
Nie			
Porównywalność	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	Rodzaj zastosowanej terapii	
	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	
	Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		

Pytanie		Faura i wsp. 1996 [13]
Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
	Brak opisu	
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
	Nie	
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
	Brak informacji	*

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

## 20.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 115. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Badanie MERITO [14]	Badanie ORTIBER [15]	Badanie TIME [16]	Badanie ORTIBARN [17]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
<b>Ocena</b>	<b>6 punktów</b>	<b>6 punktów</b>	<b>5 punktów</b>	<b>6 punktów</b>



## 20.11. OCENA WŁĄCZONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

### 2

Tabela 116. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wiffen i wsp. 2016 [37]	Wiffen i wsp. 2014 [38]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja,</li> <li>- interwencja,</li> <li>- komparator,</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze,</li> <li>- strategię wyszukiwania,</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia,</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego),</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań,</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych,</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny,</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”,</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone,</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wiffen i wsp. 2016 [37]	Wiffen i wsp. 2014 [38]
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań,</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację,</li> <li>- opisano interwencje,</li> <li>- opisano komparatory,</li> <li>- opisano punkty końcowe,</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację,</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>),</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do</li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wiffen i wsp. 2016 [37]	Wiffen i wsp. 2014 [38]
<b>poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć „TAK”.</i>			
<b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>	<b>Dla badań RCT:</b> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<b>Dla badań nie-RCT:</b> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK
<b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy</b>	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów,	TAK NIE	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wiffen i wsp. 2016 [37]	Wiffen i wsp. 2014 [38]
otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.			
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej dziedzinie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>NISKA</p>	<p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

## 20.12. OPIS SKAL/KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 117. Charakterystyka skal/testów/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
<b>VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>); Wizualna skala analogowa</b>	Skala VAS to prosta metoda służąca do oceny jakiegś zmiennej subiektywnej cechy lub postawy (np. bólu), która może przybierać wartości w sposób ciągły i nie daje się precyzyjnie zmierzyć dostępnymi urządzeniami. Skala najczęściej ma postać linijki o długości 10 cm, ze skrajnymi określeniami na obu końcach. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem własną ocenę danej cechy lub postawy.  Źródło: <a href="https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale">https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale</a>
<b>NRS (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>) Punktowa skala numeryczna</b>	W Numerycznej Skali Oceny (NRS) pacjenci proszeni są o zakreślenie liczby od 0 do 10, od 0 do 20 lub od 0 do 100, która najlepiej odpowiada ich intensywności bólu. Zero zwykle oznacza „całkowity brak bólu”, podczas gdy górna granica oznacza „najgorszy możliwy ból”.  Źródło: <a href="https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/numeric-rating-scale">https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/numeric-rating-scale</a>
<b>VRS (ang. <i>Verbal Rating Scale</i>) Werbalna ocena bólu</b>	W Verbal Rating Scale przymiotniki są używane do opisanego różnych poziomów bólu. Respondent proszony jest o zaznaczenie przymiotnika, który najlepiej pasuje do natężenia bólu. Podobnie jak w VAS, należy zdefiniować dwa punkty końcowe, takie jak „całkowity brak bólu” i „wyjątkowo intensywny ból”. Pomiędzy tymi skrajnościami różne przymiotniki opisujące różne poziomy natężenia bólu są umieszczone w kolejności nasilenia bólu. W badaniach klinicznych stosuje się głównie cztero- do sześciopunktowe VRS. Inną formą VRS jest behawioralna skala oceny, w której różne poziomy bólu są opisywane za pomocą zdań zawierających parametry behawioralne.  Źródło: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454549/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454549/</a>
<b>MPAC (ang. <i>Memorial Pain Assessment Card</i>) Karta oceny bólu Memorial</b>	Pamiętkowa Karta Oceny Bólu to narzędzie przeznaczone do stosowania u pacjentów z rakiem, które zawiera trzy linie VAS do pomiaru intensywności bólu, łagodzenia bólu i nastroju pacjenta. Ponadto zawiera zestaw ośmiu przymiotników, spośród których pacjenci wybierają, aby opisać swoje obecne nasilenie bólu. A. Jest to proste, wydajne i ważne narzędzie, które zapewnia szybką kliniczną ocenę głównych aspektów bólu doświadczanego przez pacjentów z chorobą nowotworową. 23 B. Jest łatwy do zrozumienia i użycia, a doświadczeni pacjenci mogą go wykonać w ciągu 20 sekund. C. Składa się z dwustronnej karty o wymiarach 8,5 × 11 cali, która jest złożona w taki sposób, że powstają cztery oddzielne takty. D. Zawiera skale przeznaczone do pomiaru natężenia bólu, uśmierzania bólu i nastroju oraz zestaw przymiotników opisowych.  Źródło: <a href="https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/memorial-pain-assessment-card">https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/memorial-pain-assessment-card</a>
<b>BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>) Krótki inwentarz bólu</b>	A. Jest to piętnastominutowa ankieta, którą można wypełnić samodzielnie. B. Zawiera kilka pytań dotyczących charakterystyki bólu, w tym jego pochodzenia i skutków wcześniejszych zabiegów. C. Zawiera dwie cenne cechy Kwestionariusza bólu McGilla, graficzną reprezentację lokalizacji bólu oraz grupy deskryptorów jakościowych. Nasilenie bólu ocenia się za pomocą serii wyników wizualnej skali analogowej (VAS), które określają ilościowo ból w najlepszym, najgorszym i średnim stopniu. Postrzegany poziom interferencji z normalną funkcją jest również określany ilościowo za pomocą VAS. D. Wstępne dowody sugerują, że BPI ma zastosowanie międzykulturowe i jest użyteczny, zwłaszcza gdy pacjenci nie są zdolni do wypełnienia bardziej szczegółowego lub kompleksowego kwestionariusza.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	<p>Źródło: <a href="https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/memorial-pain-assessment-card">https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/memorial-pain-assessment-card</a></p>
<p><b>SF-36</b> (ang. <i>Short-Form Healthy Survey</i>) Krótka ankieta zdrowotna</p>	<p>Krótka ankieta składająca się z 36 pozycji (SF-36) to narzędzie do pomiaru wyników, które jest często używanym, dobrze zbadanym, samoopisowym narzędziem do pomiaru stanu zdrowia. Składa się z 36 pytań, które obejmują osiem dziedzin zdrowia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ograniczenia w aktywności fizycznej z powodu problemów zdrowotnych.</li> <li>2) Ograniczenia w aktywności społecznej z powodu problemów fizycznych lub emocjonalnych.</li> <li>3) Ograniczenia w zwykłych czynnościach z powodu problemów ze zdrowiem fizycznym.</li> <li>4) Ból ciała.</li> <li>5) Ogólne zdrowie psychiczne (dyspres i dobre samopoczucie).</li> <li>6) Ograniczenia w zwykłych czynnościach związanych z rolą z powodu problemów emocjonalnych.</li> <li>7) Witalność (energia i zmęczenie).</li> <li>8) Ogólne postrzeganie zdrowia.</li> </ol> <p>SF-36 jest często używany jako miara jakości życia (QOL) osoby lub populacji.</p> <p>Źródło: <a href="https://www.physio-pedia.com/36-Item_Short_Form_Survey_(SF-36)">https://www.physio-pedia.com/36-Item_Short_Form_Survey_(SF-36)</a></p>
<p><b>PPI</b> (ang. <i>Present Pain Intensity</i>) Aktualna skala natężenia bólu</p>	<p>Aktualny wskaźnik natężenia bólu składa się z sześciu przymiotników: brak bólu (0), łagodny (1), dyskomfort (2), przygnębiający (3), okropny (4) i rozdzierający (5). Zarówno VAS, jak i PPII dostarczają danych tylko o natężeniu bólu, a nie o jakości bólu.</p> <p>Źródło: <a href="https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/mcgill-pain-questionnaire">https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/mcgill-pain-questionnaire</a></p>
<p><b>GAD-7</b> (ang. <i>Generalized Anxiety Disorder-7</i>) Wwquestionariusz uogólnionego zaburzenia lękowego</p>	<p>Kwestionariusz ten jest narzędziem przesiewowym stosowanym do określenia odczuć związanych z zespołem lęku uogólnionego. Oznacza to, że na podstawie wyniku nie można postawić rozpoznania, jest on jedynie wskazówką w podjęciu decyzji, czy wskazana jest wizyta u psychologa lub psychiatry.</p> <p>Pytania dotyczą ostatnich 2 tygodni. Należy wskazać odpowiedź najlepiej opisującą częstość opisanych w pytaniu odczuć, od 0 do +3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uczucie nerwowości, niepokoju lub na krawędzi;</li> <li>- Niemożność powstrzymania lub kontrolowania martwienia się;</li> <li>- Za bardzo martwisz się różnymi rzeczami;</li> <li>- Kłopoty z relaksem;</li> <li>- Bycie tak niespokojnym, że trudno usiedzieć w miejscu;</li> <li>- Łatwo się denerwujesz lub irytujesz;</li> <li>- Uczucie strachu, jakby mogło się wydarzyć coś straszego.</li> </ul> <p>Źródło: <a href="https://www.hiv.uw.edu/page/mental-health-screening/gad-7">https://www.hiv.uw.edu/page/mental-health-screening/gad-7</a></p>
<p><b>KBILD</b> (ang. <i>King's Brief Interstitial Lung Disease</i>) Kwestionariusz Stanu Zdrowia</p>	<p>Kwestionariusz <i>King's Brief Interstitial Lung Disease</i> to krótki, zweryfikowany, 15-elementowy, specyficzny dla choroby kwestionariusz jakości życia związanej ze zdrowiem.</p> <p>Składa się z 15 pozycji z trzema domenami (Psychologiczne (KBILD-P), Duszność i aktywność (KBILD-B) i objawy w klatce piersiowej (KBILD-C)) połączone w całkowitą punktację (KBILD-T). Wynik każdej domeny i wynik całkowity mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem. KBILD zajmuje 5–7 minut i wykazano, że jest ważny, powtarzalny i reaguje na naturalne zmiany podłużne.</p> <p>Źródło: <a href="https://erj.ersjournals.com/content/54/3/1900281">https://erj.ersjournals.com/content/54/3/1900281</a></p>
<p><b>PHQ-9</b> (ang. <i>Patient Health Questionnaire-9</i>) Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9</p>	<p>Kwestionariusz zawiera zestaw pytań dotyczących problemów występujących w ciągu dwóch ostatnich tygodni. Punktacja zawiera się w zakresie: 0 – wcale nie dokuczały, 1 – dokuczały kilka dni, 2 – dokuczały więcej niż połowę dni, 3 – dokuczały niemal codziennie. Następnie pacjent określa jak bardzo te problemy utrudniały wykonywanie pracy, zajmowanie się domem i relacje z innymi ludźmi.</p> <p>Problemy dotyczyły:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niewielkie zainteresowanie lub odczuwanie przyjemności z wykonywania czynności;</li> <li>- Uczucie smutku, przygnębienia lub beznadziejności;</li> <li>- Kłopoty z zaśnięciem lub przerywany sen, albo zbyt długi sen;</li> </ul>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uczucie zmęczenia lub brak energii;</li> <li>- Brak apetytu lub przejadanie się;</li> <li>- Poczucie niezadowolenia z siebie — lub uczucie, że jest się do niczego, albo że zawiódł/zawiodła Pan/Pani siebie lub rodzinę;</li> <li>- Problemy ze skupieniem się na przykład przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji;</li> <li>- Poruszanie się lub mówienie tak wolno, że inni mogliby to zauważyć? Albo wręcz przeciwnie — niemożność usiedzenia w miejscu lub podenerwowanie powodujące ruchliwość znacznie większą niż zwykle;</li> <li>- Myśli, że lepiej byłoby umrzeć, albo chęć zrobienia sobie jakiejś krzywdy.</li> </ul> <p>Źródło: <a href="https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/Mental%20Health/PHQ9_Polish%20for%20Poland.pdf">https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/Mental%20Health/PHQ9_Polish%20for%20Poland.pdf</a></p>
<p><b>FACT-G</b> (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>) <b>Funkcjonalna Ocena Terapii Nowotworu</b></p>	<p>To 27-punktowy kwestionariusz przeznaczony do pomiaru czterech domen jakości życia związanej ze stanem zdrowia u pacjentów z rakiem: dobrego samopoczucia fizycznego, społecznego, emocjonalnego i funkcjonalnego.</p> <p>FACT-G wersja 4 zawiera 27 pytań, na każde z których odpowiada się za pomocą 5-punktowej skali Likerta od 0 (wcale) do 4 (bardzo). Pytania są sformułowane w taki sposób, że wyższe liczby wskazują na lepszy stan zdrowia, co prowadzi do odwrotnej punktacji niektórych pozycji. Pytania mierzą stan zdrowia respondentów w ciągu ostatnich 7 dni w czterech podskalach: Dobrostan Fizyczny (PWB, 7 pytań), Dobrostan Społeczny/Rodzinny (SWB, 7 pytań), Dobrostan Emocjonalny (EWB, 6 pytań) i funkcjonalnego dobrego samopoczucia (FWB, 7 pytań). Wersje FACT-G specyficzne dla choroby zawierają te cztery podstawowe podskale, z dołączonymi dodatkowymi pytaniami odnoszącymi się do czynników specyficznych dla choroby.</p> <p>Źródło: <a href="https://en.wikipedia.org/wiki/Functional_Assessment_of_Cancer_Therapy_-_General">https://en.wikipedia.org/wiki/Functional_Assessment_of_Cancer_Therapy_-_General</a></p>

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności w bólu nowotworowym. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



## 20.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 118. Klasyfikacja doniesień naukowych \*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 119. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [40].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		



Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności w bólu nowotworowym. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

**Tabela 120. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.**

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna
		Wybrana z odmiennej populacji
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
Raportowanie przez samego chorego		
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	
	Nie	
Porówny	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
		Brak opisu
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
Brak informacji		

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

**Tabela 121. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.**

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i> ) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

\*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

**Tabela 122. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.**

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-8 punktów</b>

**Tabela 123. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR2\*.**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja,</li> <li>- interwencja,</li> <li>- komparator,</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <b>wszystkie</b> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze,</li> <li>- strategię wyszukiwania,</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia,</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego),</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań,</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych,</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny,</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”,</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone,</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</li> </ul>	TAK NIE
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań,</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</li> </ul>	TAK NIE
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację,</li> <li>- opisano interwencje,</li> <li>- opisano komparatory,</li> <li>- opisano punkty końcowe,</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację,</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study/s setting</i>),</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	
<p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p><b>Dla badań RCT:</b> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p>TAK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p><b>Dla badań RCT:</b> Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b> Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych,</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p><b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b></p>	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB,</li> <li>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p><b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego,</li> <li>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</li> </ul>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b></p>	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników,</li> <li>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

**Tabela 124. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

## 20.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

### Dane podstawowe

<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności w bólu nowotworowym. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
<b>Autor/ autorzy Analizy klinicznej:</b>	[REDAKOWANE]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	07.02.2023

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	
<b>Badanie pierwotne</b>	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
<b>Badanie wtórne</b>	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Przegląd systematyczny</b>	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2., rozdz. 5., 6., 8., 9., 10., 11.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4. oraz rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do</i>	Tak, rozdz. 2.4., rozdz. 3., rozdz. 20.1.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazy MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> i <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a>)?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<p><i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• <b>kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, UMC, Lareb, Health Canada</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 2.3., rozdz. 14.1.
<b>2.1.2. Strategia wyszukania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3., rozdz. 20.1.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględni następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i></li> <li>• <i>użyte filtry,</i></li> <li>• <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 20.1.
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 20.4.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 20.1., 2.2. oraz 2.3.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 2.6., rozdz. 20.1.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 20.1.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 20.12, rozdz. 20.13.
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 15. (Dyskusja)
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 20.8.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 20.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 20.10.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 20.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 14. oraz 20.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, 5., 6., 8., 9., 10., 11.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 15.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 15.
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 20.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 20.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 20.4
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 20.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8., rozdz. 20.14 (formularz ekstrakcji danych)
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5., 6., 8., 9., 10., 11.



Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 7. i 12.
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5. 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5. 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5. 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 15.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5. 6., 8., 9. i 20.4.
<b>2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)</b>	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badania typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metodę Buchera,</li> <li>• porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</li> <li>• metodę Bayesa,</li> <li>• metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis),</li> <li>• metaregresję.</li> </ul>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i>	Nie dotyczy

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naive comparison),</li> <li>• porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</li> <li>• porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</li> </ul>	
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Nie dotyczy
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5., 6.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5., 6.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 2.5., 13. oraz 20.7.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 13.
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Nie dotyczy.
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Tak, rozdz. 13. i rozdz. 20.7.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie zidentyfikowano PSUR dla analizowanej interwencji
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Ocena dotyczy populacji ogólnej populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Tak, rozdz. 5., 6., 7., 8., 9.,
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Tak, rozdz. 7.
Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?	Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?	Nie dotyczy
Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy
Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy
Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?	Nie dotyczy
Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?	Tak, rozdz. 5., 6., 7., 8., 9.
Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?	Tak, rozdz. 7.
Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?	Tak, rozdz. 5., 6.
<b>2.5. Ograniczenia</b>	

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 16.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 16.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 16.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 16. i rozdz. 15. (Dyskusja)
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 15.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 15.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 15.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	W opracowaniu uwzględniono również badania dotyczące efektywności praktycznej oraz poszerzoną ocenę bezpieczeństwa
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 17.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 17.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 17.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 17.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 17.

**20.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”**

**Dane podstawowe**

<b>Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności w bólu nowotworowym. Analiza kliniczna Analiza problemu decyzyjnego.
<b>Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	[REDAKTOWANE]
<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności w bólu nowotworowym. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
<b>Autor/autorzy Analizy klinicznej:</b>	[REDAKTOWANE]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	Analiza problemu decyzyjnego: 8.10.2021 Analiza kliniczna: 07.02.2023

<b>Pytanie</b>	<b>Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)</b>
<b>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</b>	<b>Analiza Problemu Decyzyjnego:</b> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: luty 2023)  <b>Analiza kliniczna:</b> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 19.02.2023)
<b>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</b>	
<b>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
<b>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.1
<b>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 20.1.
<b>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3,</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3.,</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3,</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2.4.</li> </ul>
<p><b>2.5.</b> wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> rozdz. 4.2.
<p><b>3.</b> Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 5., 6., 8., 9., 10., 11. oraz rozdz. 15 (Dyskusja)</li> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 5., 6., 8., 9., 10., 11. oraz rozdz. 15 (Dyskusja)</li> </ul>
<p><b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b></p>	
<p><b>4.1.</b> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5., 6., 8., 9., 10., 11.
<p><b>4.2.</b> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.
<p><b>4.3.</b> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 2.2, rozdz. 2.3, rozdz. 20.1.
<p><b>4.4.</b> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 20.1.
<p><b>4.5.</b> charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 20.4</li> <li>• kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 20.4</li> <li>• opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 20.4</li> <li>• charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 20.4</li> <li>• charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 20.4</li> <li>• wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: 20.4</li> <li>• informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 20.4</li> <li>• wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 20.4</li> </ul>
<p><b>4.6.</b> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. Streszczenie
<p><b>4.7.</b> informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł:</p>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 13.1. i 20.7. Data ostatniego wyszukiwania: luty 2023.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i>	
<b>5.</b> <i>Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</i>	Nie dotyczy
<b>6.</b> <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</i>	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 18.
<b>7.</b> <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</i>	Akty prawne, Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 18.