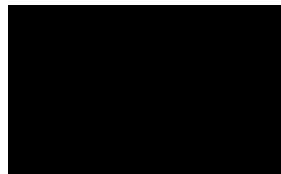




**ORAMORPH® (20 mg/ml MORFINY SIARCZANU,
KROPLE DOUSTNE, ROZTWÓR) W LECZENIU BÓLU W
PRZEBIEGU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH, NEURALGII
POPÓŁPAŚCOWEJ PRZEWLEKŁEJ, WIELOOBJAWOWEGO
MIEJSCOWEGO ZESPOŁU BÓLOWEGO TYPU I -
ODRUCHOWA DYSTROFIA WSPÓŁCZULNA ORAZ TYPU
II – KAUZALGIA**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, luty 2023 (uzupełnienie danych – maj 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. Strada Statale 67, Tosco Romagnola 50018 Scandicci (FI) Włochy		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA I KLASYFIKACJA BÓLU.....	13
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA	15
2.3. EPIDEMIOLOGIA	16
2.4. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE.....	18
2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA ORAZ OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE	19
2.6. METODY LECZENIA BÓLU	23
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	27
2.8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE	44
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	46
3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA SIARCZANU MORFINY	47
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	47
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	48
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	50
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	51
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	51
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	53
7. BIBLIOGRAFIA	57
8. SPIS TABEL.....	60
9. ANEKS	61
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORAMORPH® i KOMPARATORÓW.....	61
9.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT	76

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



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABPAT	ang. <i>Alberta Breakthrough Pain Assessment</i> ; Ocena bólu przebijającego Alberta
ACS	ang. <i>Acute Coronary Syndrome</i> ; Ostry zespół wieńcowy
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APS	ang. <i>American Pain Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Bólu
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAI	ang. <i>Beck Anxiety Inventory</i> ; Kwestionariusz ryzyka lęku Becka
BAT	ang. <i>Breakthrough Pain Assessment Tool</i> ; Narzędzie do oceny bólu przebijającego
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> ; Kwestionariusz ryzyka depresji Becka
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> ; Krótki inwentarz bólu
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> ; Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPS	ang. <i>Complex Regional Pain Syndrome</i> ; Zespół wielobjawowego bólu miejscowego
EAPC	ang. <i>European Association for Palliative Care</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EFIC	ang. <i>European Pain Federation</i> ; Europejska Federacja Bólu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
GAD-7	ang. <i>Generalized Anxiety Disorder-7</i> ; Kwestionariusz uogólnionego zaburzenia lękowego
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
KBILD	ang. <i>King's Brief Interstitial Lung Disease</i> ; Kwestionariusz stanu zdrowia
MPAC	ang. <i>Memorial Pain Assessment Card</i> ; Karta oceny bólu Memorial
MZ	Ministerstwo Zdrowia

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



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Krajowa Kompleksowa Sieć ds. Raka
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute of Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Doskonałości Klinicznej
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> ; Numeryczna skala oceny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PEG	ang. <i>Percutaneous Endoscopic Gastrostomy</i> ; Przezskórna endoskopowa gastrostomia
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PPI	ang. <i>Present Pain Intensity</i> ; Aktualna skala natężenia bólu
PTAiiT	Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii
PTBB	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
PTMP	Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SCD	ang. <i>Sickle Cell Disease</i> ; Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Skala wizualno-analogowa
VRS	ang. <i>Verbal Rating Scale</i> ; Werbalna skala oceny
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do siarczanu morfiny podawanego w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph® 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 – kausalgii. 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; wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się więc we wskazaniu zarejestrowanym i jest węższe niż wskazanie zarejestrowane.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Oramorph® (20 mg/ml, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór) w związku z pilną potrzebą zapewnienia dostępności refundowanej morfiny w postaci doustnej. Produkt leczniczy Oramorph® w postaci kropli doustnych ma zastępować inny, refundowany produkt leczniczy Sevredol®, którego dostępność na rynku sprzedaży leków w Polsce jest aktualnie ograniczona. Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej, oddzielnej grupy limitowej dla formy płynnej siarczanu morfiny.

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację, którą stanowią dorośli pacjenci, młodzież i dzieci od 1. roku życia wymagający leczenia bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia;

(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® [5]; produkt został zarejestrowany w leczeniu 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.

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu):

- siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu – komparator podstawowy;
- siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć – komparator dodatkowy¹;

(O) wyniki zdrowotne 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 morfinę przez cały 12 godzinny odstęp między kolejnymi dawkami; ulga w bólu w skali kategoriowej 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); jakość życia, oceniana w kwestionariuszu stanu zdrowia [ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease*, KBILD] i kwestionariuszu uogólnionego zaburzenia lękowego [ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7]; stan sprawności według Karnofsky'ego; satysfakcja z przyjmowanego leczenia oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: zdarzeń/działań niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych; ciężkich (ang. serious) zdarzeń/działań niepożądanych, zdarzeń/działań

¹ Pomimo, że morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań jest refundowana i zarejestrowana niezależnie od wieku [59] (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®.

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



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).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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 [6], [8]. Ból pełni funkcję adaptacyjną i ochronną, bo dzięki rozpoznaniu procesu chorobowego toczącego się w organizmie w wielu sytuacjach pomaga zminimalizować lub doprowadzić co całkowitego uniknięcia uszkodzenia tkanek [19].

Epidemiologia

Ze względu na złożoność problemu i ocenę wielu subiektywnych doznań w kategorii bólu, nie sposób odnaleźć dane epidemiologiczne odnoszące 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, wielobjawowemu miejscowemu zespołowi bólowemu typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulgalgii zdecydowano się przedstawić epidemiologię dla wszystkich wymienionych jednostek chorobowych.

Wyniki z przeprowadzonego europejskiego badania epidemiologicznego wykazały, że roczny wskaźnik zapadalności na zespół wielobjawowego bólu miejscowego (ang. *Complex Regional Pain Syndrome, CRPS*), inaczej nazywanego kaulgalgią, wynosi 26 na 100 tys. osób. Neuralgia półpaścowa przewlekła występuje u 9-14% chorych, którzy przebyli i wyleczyli półpasiec [62]. 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 [63].

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem w grudniu 2020 r. opublikowała szacunki dotyczące globalnego obciążenia nowotworami wskazujące, że w 2020 r. liczba zachorowań na nowotwory wzrosła do 19,3 miliona przypadków, a choroby onkologiczne 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 [29]. Co gorsza, w tej grupie chorych występuje od jednego do kilku rodzajów bólu o złożonej etiologii, patogenezie, mechanizmie i podatności na leczenie. W większości są to bóle o natężeniu umiarkowanym do bardzo silnego (występujące odpowiednio w przypadku 40-50% i 25-30% pacjentów), związane z nagłymi zaostrzeniami pomimo stosowania prawidłowego leczenia (tzw. ból przebijający) [15], [16].

Postępowanie diagnostyczne

Obiektywna ocena nasilenia dolegliwości bólowych jest nadzwyczaj ważna dla odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Często dokładnie przeprowadzony wywiad odnośnie lokalizacji bólu, źródła, charakteru, czasu trwania i natężenia oraz przeprowadzone badanie przedmiotowe pozwalają na ustalenie rodzaju bólu, którego doświadcza chory. Skale służące do oceny natężenia bólu można podzielić na trzy grupy: wizualna, werbalna i numeryczna. Dodatkowo do oceny bólu lekarze wykorzystują kartę oceny bólu Memorial (ang. *Memorial Pain Assessment Card, MPAC*) oraz Kwestionariusz BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF*).

Do oceny bólu przebijającego pojawiającego się najczęściej w przypadku pacjentów z chorobą nowotworową wykorzystuje się kwestionariusz oceniający ból przebijający (ang. *Alberta Breakthrough Pain Assessment, ABPAT*) oraz kwestionariusz, którego wartość oceniano u chorych z rozpoznaniem różnych nowotworów litych (ang. *Breakthrough Pain Assessment Tool, BAT*) [12].

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



Z kolei w przypadku dzieci, które nie potrafią mówić lub są upośledzone umysłowo i kontakt z nimi jest utrudniony stosuje się skale behawioralne oceniające ból na podstawie obserwacji zachowania. W tym celu wykorzystuje się skalę FLACC, która 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*) [20].

METODY LECZENIA

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 oraz nefarmakologiczne metody terapeutyczne, takie jak radioterapia i w niektórych przypadkach operacja.

Większość aktualnie dostępnych wytycznych praktyki klinicznej opiera się na zasadach promowanych przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) już w 1986 roku, według której standardem leczenia jest regularne podawanie silniejszych leków przeciwbólowych, kiedy słabsze przestają być skuteczne oraz kojarzenie różnych analgetyków [29]. Opioidem pierwszego wyboru w leczeniu bólu nowotworowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest morfina a preferowaną drogą podania jest podawanie doustne. W idealnej sytuacji wymagane są dwa rodzaje preparatów: o natychmiastowym uwalnianiu (do miareczkowania dawki) i o kontrolowanym uwalnianiu (do leczenia podtrzymującego) [29].

Ogólne zasady stosowania leków przeciwbólowych, zgodnie z drabiną analgetyczną wprowadzoną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) [29], zalecają:

- do leczenia łagodnego bólu nowotworowego - nieopiodowe leki przeciwbólowe (paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne: aspiryna, ibuprofen, diklofenak);
- do leczenia łagodnego do umiarkowanego bólu nowotworowego - słabe opioidy (kodeina, dihydrokodeina lub tramadol);
- do leczenia umiarkowanego do ciężkiego bólu nowotworowego - silny opioid (morfina, oksykodon, fentanyl, hydromorfon i metadon), z czego lekiem preferowanym jest morfina.

W chwili obecnej w Polsce w leczeniu bólu dostępne są wszystkie leki przeciwbólowe 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. W Polsce preparaty zawierające w swoim składzie morfinę są aktualnie refundowane w obrębie następujących grup terapeutycznych:

- 149.1 - opioidowe leki przeciwbólowe, morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu (chlorowodorek 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®).

NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW I INTERWENCJA WNIOSKOWANA

U pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy obserwuje się pogarszający się stopniowo stan zdrowia fizycznego i psychicznego. Intensywny ból, niezależnie od tego, czy jest spowodowany chorobą nowotworową, czy nie, charakteryzuje się wyraźnym pogorszeniem jakości życia i postępem w kierunku kalectwa. Ze względu na częstotliwość występowania, dotkliwość i wpływ na społeczeństwo, intensywny ból został

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



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.

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. 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 w Polsce jest znacznie 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 mógłby zastąpić jedyny refundowany produkt leczniczy morfiny, w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Sevredol®) [60].

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 cierpiących z powodu problemów z połykaniem, u których zastosowano sondę lub poddanych żywieniu dojelitowemu przez przeskórną endoskopową gastrostomię (ang. *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy*, PEG), 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 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 poprawia stabilność dawkowania w przypadku podawania produktu leczniczego Oramorph® w postaci kropli doustnych.

Sevredol® można stosować od 3. roku życia (tabletki powlekane 10 o natychmiastowym uwalnianiu; nierefundowane) lub 6. roku życia (tabletki powlekane 20 mg o natychmiastowym uwalnianiu; refundowane) [58] natomiast Oramorph® już od 1. roku życia [5], zgodnie z danymi rejestracyjnymi, przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla obu tych produktów.

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.

Interwencja wnioskowana

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi doustne podawanie siarczanu morfiny (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, 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. Zgodnie z warunkami rejestracji produktu leczniczego produkt 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.

Wybór komparatorów dla siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu

Podstawową technologią opcjonalną stosowaną w rozpatrywanej populacji pacjentów jest siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym, natychmiastowym działaniu (produkt leczniczy Sevredol®) a jako komparator dodatkowy wybrano siarczan

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



morfiny w postaci wstrzyknięć (produkt leczniczy Morphini sulfas WZF®), w celu uwzględnienia oceny wnioskowanej interwencji w odniesieniu do szerszej populacji niż ta w której refundowany jest produkt leczniczy Sevredol®. Wynika to z różnic odnośnie zarejestrowanych wskazań do stosowania obu preparatów, tj. Oramorph® (20 mg/ml, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór) można stosować w przypadku dzieci od 1 roku życia podczas gdy produkt Sevredol® (tabletki 20 mg) od 6 roku życia; poza tym zakres wskazań refundacyjnych dla obu tych produktów jest zgodny.

WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ I REKOMENDACJE FINANSOWE

Wytyczne praktyki klinicznej

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej opierają się na wytycznych przedstawionych przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) z 1986 roku. W 2018 roku WHO zaproponowało uaktualnioną wersję, zgodnie z którą, leczenie powinno opierać się na dokładnej i zindywidualizowanej ocenie pacjenta. U dorosłych i młodzieży z bólem związanym z chorobą nowotworową rozpoczynających leczenie zaleca się leki z I poziomu drabiny analgetycznej WHO, w zależności od oceny klinicznej i nasilenia bólu, w celu osiągnięcia szybkiej, skutecznej i bezpiecznej kontroli bólu. Następnie można rozważyć stosowanie dowolnego słabego opioidu w celu utrzymania łagodzenia bólu ale rekomendowane jest stosowanie doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu a jeśli z pewnych względów nie jest możliwe jej podanie – morfinę o przedłużonym uwalnianiu.

Morfinę podaje się zwykle doustnie, ale można ją podać dożylnie lub podskórnie, jeśli konieczne jest pilne złagodzenie bólu. Ból przebijający należy leczyć lekiem ratunkowym, którym powinien być opioid, taki jak morfina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu [29]. Podobne wytyczne, oparte na zaleceniach WHO, przedstawiły agencje *The British Pain Society* w 2010 roku [32], *European Society for Medical Oncology* (ESMO) w 2018 roku [33], *European Association for Palliative Care* (EAPC) w 2012 roku [34], *European Pain Federation* (EFIC) w 2018 roku [36], *American Pain Society* (APS) w 2009 i 2021 roku [37], [38], *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) w 2022 roku [39], *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) w 2012 i 2016 roku [40] i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w 2019 roku [41].

Polskie wytyczne postępowania klinicznego, opublikowane w 2017 roku, zalecają w celu łagodzenia bólu nowotworowego stosowanie analgetyków nieopiodowych (np. paracetamol, metamozol, niesteroidowe leki przeciwzapalne), w sytuacji, gdy natężenie bólu nie przekracza wartości 4 w skali NRS. U chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (wartość 4-6 w skali NRS) zaleca się opioidy drugiego stopnia (tramadol, kodeina i dihydrokodeina). Co istotne, wytyczne zalecają niskie dawki trzeciego stopnia drabiny analgetycznej WHO u chorych z bólem umiarkowanym (morfina w dawce do 30 mg na dobę). U chorych na nowotwory o silnym natężeniu bólu lekami pierwszego wyboru są analgetyki opioidowe trzeciego stopnia drabiny analgetycznej (morfina, oksykodon, hydromorfon, oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon) [30]. Ponadto, wytyczne opublikowane w 2015 roku, skupiające się na bólu przewlekłym pochodzenia nienowotworowego, zalecają wybór silnego analgetyka opioidowego do ustalania dawki leków o: natychmiastowym uwalnianiu, kontrolowanym lub zmodyfikowanym uwalnianiu, natomiast do długoterminowego stosowania wymieniają wyłącznie leki o kontrolowanym uwalnianiu, dawkowane indywidualnie w zależności od sytuacji pacjenta [31].

Rekomendacje finansowe

Nie odnaleziono stanowisk Rady Konsultacyjnej lub Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (siarczan morfiny w postaci doustnych kropli) oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych.

Ponadto, żadna z agencji Oceny Technologii Medycznych, oprócz *Haute Autorité de Santé* (HAS), nie wydała rekomendacji w zakresie finansowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w analizowanym wskazaniu. Agencja *Haute Autorité de Santé* (HAS) w 2010 roku wydała pozytywną opinię za umieszczeniem na liście leków refundowanych siarczanu morfiny w postaci

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



doustnego roztworu we wskazaniu i w dawkach uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu [53], co nie zmieniło się po ponownej ocenie w 2014 roku. Agencja *Haute Autorité de Santé* (HAS) jako jedyna wydała pozytywną opinię dla umieszczenia siarczanu morfiny w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Sevredo®) na liście leków rekomendowanych w 2001 roku [48], co nie zmieniło się po ponownej ocenie w 2006, 2011, 2014 i 2016 roku [49], [50], [51], [52].

W przypadku pacjentów z silnym, nieustępującym bólem, w szczególności bólem nowotworowym, kwalifikujących się do leczenia siarczanem morfiny, których codzienne funkcjonowanie w wyniku wysokiej aktywności choroby i jej szybkiego i ciężkiego przebiegu jest znacznie utrudnione, zapewnienie dostępu do doustnego leczenia za pomocą morfiny, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności bólowe, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Stosowanie produktu leczniczego Oramorph® w postaci doustnego roztworu w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów jest możliwe ze względu na elastyczność dawkowania przez dozowanie małych dawek morfiny w sposób dokładny i powtarzalny. 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 zapewnia szybki i silny efekt przeciwbólowy.

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do siarczanu morfiny podawanego w postaci doustnych kropli (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, 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 – kausalgia.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Oramorph® (20 mg/ml, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór) w związku z pilną potrzebą zapewnienia dostępności refundowanej morfiny w postaci doustnej. Produkt leczniczy Oramorph® w postaci kropli doustnych ma zastępować inny, refundowany produkt leczniczy Sevredol®, którego dostępność na rynku sprzedaży leków w Polsce jest aktualnie ograniczona. Wnioskodawca zwraca się także z wnioskiem o utworzenie nowej, oddzielnej grupy limitowej dla roztworu kropli doustnych siarczanu morfiny (produkt leczniczy Oramorph®).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *Practice Guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Oramorph®, siarczan morfiny w postaci doustnych kropli) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących siarczanu morfiny oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, oceniana technologia lekowa tj. siarczan morfiny w postaci kropli do podawania doustnego (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) jest dopuszczona do stosowania u dorosłych pacjentów, młodzieży i dzieci powyżej 1 roku życia cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy. **Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym Podmiot odpowiedzialny ubiega się o refundację tego leku w zakresie leczenia bólu towarzyszącego nowotworom złośliwym, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowemu miejscowemu zespołowi bólowemu typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kausalgii; wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się więc we wskazaniu zarejestrowanym i jest węższe niż wskazanie zarejestrowane.**

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA I KLASYFIKACJA BÓLU

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 [6], [8]. Ból jest spostrzeżeniem powstającym na podstawie psychicznej interpretacji zachodzących zjawisk, zmodyfikowanym przez wcześniejsze doświadczenia i uwarunkowania psychosomatyczne chorego. Bólowi towarzyszy zazwyczaj pobudzenie układu nerwowego współczulnego, co objawia się przyspieszeniem czynności serca i wzrostem ciśnienia tętniczego oraz wzmożeniem wydzielania niektórych hormonów. Ból pełni istotną funkcję adaptacyjną, bo dzięki rozpoznaniu procesu chorobowego toczącego się w organizmie w wielu sytuacjach pomaga zminimalizować lub doprowadzić do całkowitego uniknięcia uszkodzenia tkanek. Niepowodzenie w leczeniu ostrego bólu może doprowadzić do rozwinięcia się bólu przewlekłego [19].

Ból może towarzyszyć różnym stanom czy schorzeniom, stąd nie może być wyodrębniany jako osobna jednostka chorobowa. W dziesiątej wersji wspomnianej wyżej klasyfikacji jest określany jako ICD-10: R52. Ból gdzie indziej niesklasyfikowany.

Tabela 1. Klasyfikacja bólu wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [6].

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

Ból można podzielić ze względu na:

- miejsce pochodzenia:
 - receptorowy (nocyceptywny) – wynikający z podrażnienia receptorów zlokalizowanych na zakończeniach nerwów bólowych, inaczej nazywany nocyreceptorowym. Jest wynikiem normalnej, niezaburzonej pracy somatosensorycznego układu nerwowego, gdzie na skutek aktywacji receptorów powstaje sygnał elektryczny. 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 skórniego, jeśli pochodzi z tkanek zewnętrznych [12];
 - niereceptorowy (neuropatyczny) – będący następstwem pierwotnego lub wtórnego zniszczenia elementów układu nerwowego a nie pobudzeniem bodźców bólowych [23]. Wyróżnia się dwa typy bólu niereceptorowego:
 - neuropatyczny obwodowy;
 - neuropatyczny ośrodkowy;
 - nocyplastyczny – ból powstający na skutek zaburzonej nocycypcji pomimo braku zmian w potencjalnym lub faktycznym uszkodzeniu tkanek oraz pomimo braku oznak uszkodzenia somatosensorycznego układu nerwowego [23];
- 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:

- 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;
- ból splotowy - spowodowany uciskiem wywieranym na sploty nerwowe;
- neuralgia – nerwoból lub rwa, najczęściej nerwu kulszowego, trójdzielnego, udowego lub skórniego bocznego uda;
- ból korzeniowy – powstający w następstwie ucisku na korzenie grzbietowe nerwu rdzeniowego;
- kaulgalgia - neuralgia z elementem wegetatywnym wywołana uszkodzeniem nerwu;
- odruchowa dystrofia współczulna – powstająca w wyniku niecałkowitego przerwania ciągłości dużych pni nerwowych [10], [11], [13], [14].

2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA

Charakterystyczną cechą bólu jest składowa sensoryczna oraz emocjonalna. Składowa sensoryczna, inaczej zwana zmysłową, jest związana z percepcją i świadomością odczuwania bólu umożliwiając jego lokalizację (chory potrafi wskazać, że boli go głowa). Natomiast składowa emocjonalna związana jest z reakcją psychiczną na bodziec bólowy i najczęściej, określeniem nieprzyjemnego stanu związanego z odczuwaniem bólu (chory potrafi powiedzieć, że czuje się nieprzyjemnie i niekomfortowo, ponieważ boli go głowa). 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). Ale ból może pojawić się także bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek (ból niereceptorowy psychogenny) [9].

Za najczęstsze przyczyny bólu uznaje się:

- w przypadku bólu ostrego:
 - wszelkie urazy, oparzenia, skaleczenia, otarcia, złamania;
 - ból wieńcowy;
 - ból w ostrym zapaleniu trzustki;
 - kolka żółciowa lub ból spowodowany pęknięciem wrzodu żołądka lub dwunastnicy;
 - ból podczas zapalenia wyrostka robaczkowego;
 - kolka nerkowa;
 - ból w ostrym niedokrwieniu kończyny;
 - ból związany z krwawieniem podpajęczynówkowym;

- dyskopatia, rwa kulszowa;
- neuralgia;
- w przypadku bólu przewlekłego:
 - ból nowotworowy;
 - ból w przewlekłym zapaleniu trzustki;
 - ból reumatyczny lub związany z innymi zmianami zwyrodnieniowymi;
 - ból w niedokrwieniu kończyn dolnych na tyle miażdżycy;
 - ból migrenowy;
 - ból pourazowy;
 - ból fantomowy [21].

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, spowodowanymi wyniszczeniem organizmu oraz bólami współistniejącymi. Ból może powodować zwiększająca się masa guza, naciekanie na nerwy obwodowe, ucisk i destrukcja tkanek miękkich, struktur kostnych czy błon surowiczych a także postępująca martwica narządów litych czy zamknięcie naczyń krwionośnych. Szczególnym rodzajem bólu w chorobie nowotworowej jest tak zwany ból przebijający (ang. *Breakthrough pain*). Ból przebijający może pojawić się pomimo dobrej kontroli bólu podstawowego jako silne, krótkotrwałe, przemijające i zaostrzające się epizody bólowe [24]. 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 postępowaniem choroby. U osób z zaawansowanym nowotworem ból przebijający może dotyczyć niemal 90% chorych [25].

2.3. 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 – kausalgii 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 [61]. Neuralgia półpaścowa przewlekła występuje u 9-14% chorych,

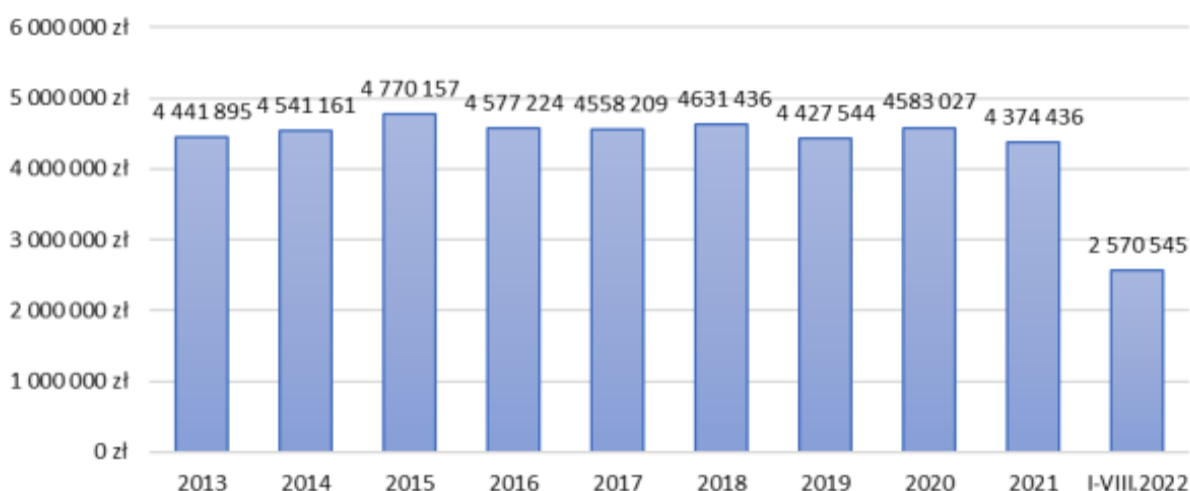
Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Analiza problemu decyzyjnego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



którzy przebyli i wyleczyli półpasiec [62]. 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 [63].

W dniu 14 grudnia 2020 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) opublikowała zaktualizowane szacunki dotyczące globalnego obciążenia nowotworami, wskazujące, że w 2020 r. liczba zachorowań na choroby onkologiczne 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 [29]. Co gorsza, w tej grupie chorych tylko 20-25% pacjentów odczuwa jeden rodzaj bólu a u reszty występuje od jednego do kilku bólów o złożonej etiologii, patogenezie, mechanizmie i podatności na wdrażane leczenie. W większości są to bóle o natężeniu umiarkowanym do bardzo silnego (odpowiednio do 40-50% i 25-30%), związane z nagłymi zaostrzeniami pomimo stosowania prawidłowego leczenia (tzw. ból przebijający) [15], [16].

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 przeciwbólne – morfina do podawania doustnego – postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu” w latach 2013–2022 – źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [60].

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



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 [60].

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej będzie określone na etapie BIA.

2.4. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

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. Skale służące do oceny natężenia bólu można podzielić na trzy grupy:

- wizualna – najbardziej znana i najczęściej wykorzystywana jest wizualna skala analogowa lub inaczej mówiąc, skala wzrokowo-analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS), w której chory posługując się linijką o długości 10 cm, wskazuje punkt odzwierciedlający jego nasileniu bólu, gdzie punkt „0” oznacza „brak bólu” a punkt „10” - „najsilniejszy ból, jaki można sobie wyobrazić”;
- werbalna – (ang. *Verbal Rating Scale*, VRS) - słowna, gdzie chory określa ból posługując się czterema stopniami: brak bólu, ból słaby, ból umiarkowany, ból silny lub dodatkowo stopień piąty – ból nie do zniesienia;
- 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).

Dodatkowo do oceny bólu lekarze posługują się również kartą 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 a także krótkim inwentarzem bólu (ang. *Brief Pain Inventory–Short Form*, BPI-SF), zawierającym skale numeryczne odnoszące się do natężenia bólu i ulgi w bólu w ciągu ostatnich 24. godzin.

Do oceny bólu przebijającego pojawiającego się najczęściej w przypadku pacjentów z chorobą nowotworową wykorzystuje się kwestionariusz oceniający ból przebijający (ang. *Alberta Breakthrough Pain Assessment*, ABPAT) oraz kwestionariusz, którego wartość oceniano u chorych z rozpoznaniem różnych nowotworów litych (ang. *Breakthrough Pain Assessment Tool*, BAT) [12]. Narzędzia mające

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



zastosowanie w diagnostyce i oceniające skuteczność prowadzonego leczenia wymagają jednak dalszych ocen w badaniach prospektywnych.

Z kolei dla dzieci, które nie potrafią mówić lub są upośledzone umysłowo i kontakt z nimi jest utrudniony przeznaczone są skale behawioralne oceniające ból na podstawie obserwacji zachowania. Skala FLACC, pierwotnie przeznaczona dla dzieci w wieku od 2 miesięcy do 7 lat, 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) [20].

2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA ORAZ OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE

Ból ogrywa rolę ostrzegawczo-obronną, ponieważ jest sygnałem potencjalnego zagrożenia, wyzwała odpowiedź organizmu w celu ograniczenia do minimum skutków uszkodzenia tkanek. Jeżeli jednak uszkodzenie tkanek jest nieuniknione, to zarówno w obwodowym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym dochodzi do powstania zmian wyrażających się nadwrażliwością i długotrwałym bólem. Zmiany te towarzyszą procesowi naprawczemu, leczeniu urazu lub choroby aż do wygojenia się tkanek. Zdarza się, że ból przestaje być sygnałem ostrzegawczym dla organizmu, a staje się chorobą samą w sobie i źródłem cierpienia, obniżającym znacząco jakość życia. Takim zjawiskiem jest ból przewlekły, który trwa pomimo wygojenia tkanek lub towarzyszy chorobie przewlekłej jak np. choroba nowotworowa.

2.5.1. JAKOŚĆ ŻYCIA

U wszystkich chorych, którzy odczuwają cierpienie z powodu jakiegokolwiek bólu, bez znaczenia czy jest to ból nowotworowy czy inny ból przewlekły, występują zaburzenia fizjologiczne, psychologiczne i społeczne, znacząco obniżające jakość życia. Co istotne, zależą one od czasu trwania bólu i stopnia jego natężenia.

W przypadku wystąpienia bólu ostrego, dochodzi do szybkiego i gwałtownego pobudzenia układu współczulnego i wewnątrzwydzielniczego. Natomiast ból przewlekły charakteryzuje się pojawieniem się stanu depresyjnego, nadmiernego niepokoju, drażliwości i zdenerwowania w miejsce pobudzenia psychicznego. U części chorych obserwuje się utratę apetytu i spadek ciężaru ciała a u pozostałych wręcz odwrotnie, nadmierna chęć jedzenia, co przy niedostatecznej aktywności ruchowej jest przyczyną otyłości. Depresyjny nastrój objawia się nie tylko smutkiem, lecz znacznie częściej rozdrażnieniem i wybuchami gniewu, zwłaszcza wobec rodziny czy przyjaciół. Powoduje to częste konflikty,

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



doprowadzając stopniowo do alienacji, izolacji, zamknięcia się w sobie i eliminacji aktywności społecznej. Dlatego też większość wytycznych praktyki klinicznej na samym początku leczenia, zaraz obok silnych leków przeciwbólowych, zaleca psychoterapię.

Davies i wsp. w 2013 roku opublikowali wyniki obserwacyjnego badania obejmującego 1 000 chorych, którzy doświadczali bólu przebijającego, leczonych w 28 specjalistycznych oddziałach medycyny paliatywnej w latach 2008–2011. U 44% chorych ból przebijający był wywoływany określonym bodźcem, u 41,5% — bodźcem idiopatycznym, a u 14,5% etiologia była mieszana [26].

Tabela 2. Wpływ bólu przebijającego na jakość życia chorych [26].

	Wszyscy chorzy, ogólnie	Chorzy z określonym bodźcem	Chorzy z bodźcem idiopatycznym	Wartość p
Ogólna aktywność	7	7	7	0,124
Nastrój	7	6	7	0,016
Poruszanie się	7	8	6	<0,001
Praca	8	9	8	<0,001
Relacje międzyludzkie	5	5	5	0,297
Sen	5	5	6	0,001
Zadowolenie z życia	7	7	7	0,995

Wyniki badania wykazały, że pacjenci z bólem przebijającym związanym z określonym bodźcem częściej zgłaszali kłopoty z poruszaniem oraz wykonywaniem podstawowych czynności, zawierających się w ogólnej aktywności, zaś chorzy, u których ból miał podłoże idiopatyczne, częściej zgłaszali zaburzenia nastroju oraz kłopoty ze snem [26].

Z kolei w badaniu Portenoy i wsp. w 1999 roku, oceniano wpływ występowania bólu przebijającego na ogólną jakość życia w dwóch grupach chorych, opierając się na kryterium występowania bądź nie bólu przebijającego u pacjentów z dobrze kontrolowanym bólem podstawowym.

Tabela 3. Wpływ bólu przebijającego na jakość życia chorych [27].

	Chorzy niedoświadczający bólu przebijającego	Chorzy doświadczający bólu przebijającego	Wartość p
Ogólna aktywność	2,7	4,0	<0,001
Nastrój	2,5	3,6	<0,001
Poruszanie się	2,3	3,5	<0,001
Praca	2,5	3,9	<0,001
Relacje międzyludzkie	1,9	2,9	<0,001

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



	Chorzy niedoświadczający bólu przebijającego	Chorzy doświadczający bólu przebijającego	Wartość p
Sen	2,2	3,2	<0,001
Zadowolenie z życia	2,7	3,7	<0,001
Ocena łączna	16,7	24,8	<0,001
BDI	12,8	18,2	<0,001
BAI	9,9	17,9	<0,001

BDI— kwestionariusz ryzyka depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*); BAI— kwestionariusz ryzyka lęku Becka (N=ang. *Beck Anxiety Inventory*).

Ból podstawowy u chorych, u którzy doświadczali bólu przebijającego, był bardziej intensywny (34,2 vs. 16,7, $p<0,01$). Każdy aspekt, na który wpływał ból chorzy oceniali w skali numerycznej od 0 do 10, gdzie „0” oznaczało brak wpływu a „10” — wpływ całkowity. Wyniki wykazały, że ból przebijający powodował większy wpływ na jakość życia w każdym aspekcie niż brak bólu przebijającego ($p<0,001$) [27].

Większość chorych nie jest w stanie pracować, co ma związek ze znacznym zmniejszeniem dochodów i obniżającym się standardem życia. Dodatkowo, chorzy w desperacji poszukują coraz to nowych zabiegów operacyjnych, sięgają do znachorów czy bioenergoterapeutów, co narusza ich budżet.

2.5.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNO-EKONOMICZNE

Analiza kosztowa leczenia pacjentów doświadczających bólu nie jest przeprowadzana często z uwagi na trudność powodowaną przez złożoną etiologię i subiektywność bólu. Przedstawione poniżej dane dotyczą analizy kosztowej opieki nad pacjentem „bólowym” oraz wskazanie optymalnego finansowo pakietu działań na podstawie badania przeprowadzonego przez Kliniczny Oddział Ratunkowy Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w 2019 roku [28]. Ból przewlekły stanowi istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne, ponieważ koszty finansowe i społeczne są porównywalne do kosztów związanych z chorobą nowotworową czy chorobą wieńcową [22].

Analiza w tym badaniu została wykonana na podstawie informacji finansowych pozyskanych z Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, dotyczących kosztów farmakoterapii oraz obligatoryjnych zakupów specjalistycznego oprzyrządowania jednorazowego użytku. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy zgłosili się na Kliniczny Oddział Ratunkowy w roku 2017, u których jednym z objawów wskazywanych był ból. Łącznie do badania włączono 20 523 osoby. Celem badania było wykazanie średniej kwoty przeznaczanej na pacjenta bólowego podczas standardowej opieki farmakologicznej [28].

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



Ogólny koszt leczenia pacjentów cierpiących na ból za rok 2017 wyniósł 1 128 668 zł. Na podstawie podziału Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób (ICD-10) okazało się, że najwięcej pacjentów „bólowych”, bo aż 29% (5 856 osób), zgłaszało się do szpitala z powodu objawów które zaliczono do grupy JGP: „Objawy, cechy chorobowe oraz nieprawidłowe wyniki badań klinicznych gdzie indziej nieklasyfikowane”. Na drugim miejscu pod względem liczebności wskazano grupę „Urazy, zatrucia i inne określone skutki działania czynników zewnętrznych” z 22% udziałem (4 464 osób) a na następnych grupę „Choroby układu krążenia” – 11% (2 335 osób), grupę „Choroby oka i przydatków oka, ucha i wyrostka sutkowatego” – 6% (1 179 osób), grupę „Choroby układu kostno-mięśniowego oraz tkanki łącznej” – 6% (1 148 osób) oraz grupę „Choroby układu nerwowego” – 5% (1 094 osób). Najmniejszy odsetek przypadków stanowiły te, które zaliczały się do grupy „Wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje chromosomowe – 0,05% (11 osób) [28].

Tabela 4. Koszt farmakoterapii oraz sprzętu jednorazowego eksploatowanego w 2017 roku na KOR u pacjentów bólowych z uwzględnieniem podziału na grupy ICD-10 [28].

Grupa ICD-10	Poniesiony koszt [PLN]	Grupa ICD-10	Poniesiony koszt [PLN]
Niektóre choroby zakaźne i pasożytnicze	564,34	Choroby układu trawiennego	45 146,78
Niektóre choroby zakaźne i pasożytnicze	2 257,36	Choroby skóry i tkanki podskórnej	22 573,36
Nowotwory	22 573,36	Choroby układu kostno-mięśniowego oraz tkanki łącznej	67 493,11
Choroby krwi i narządów krwiotwórczych oraz niektóre choroby przebiegające z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych	9 029,34	Choroby układu moczowo-płciowego	44 974,98
Zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej	9 327,67	Ciąża, poród i połóg	225,73
Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania	11 286,68	Objawy, cechy chorobowe oraz nieprawidłowe wyniki badań klinicznych gdzie indziej niesklasyfikowane	327 313,72
Choroby układu nerwowego	56 433,68	Urazy, zatrucia i inne określone skutki działania czynników zewnętrznych	248 306,96
Choroby oka i przydatków oka, ucha i wyrostka sutkowatego	67 720,08	Wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje chromosomowe	564,34

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



Grupa ICD-10	Poniesiony koszt [PLN]	Grupa ICD-10	Poniesiony koszt [PLN]
Choroby układu krążenia	124 153,48	Zewnętrzne przyczyny zachorowania oraz zgonu	5 643,34
Choroby układu oddechowego	33 860,04	Czynniki wpływające na stan zdrowia i kontakt ze służbą zdrowia	33 860,04

2.6. METODY LECZENIA BÓLU

W aktualnej praktyce lekarskiej istnieje wiele sposobów radzenia sobie z różnymi rodzajami bólu a oferowane uśmierzanie 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 i 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*), według której światowym standardem leczenia jest regularne podawanie silniejszych leków przeciwbólowych, kiedy słabsze przestają być skuteczne oraz kojarzenie różnych analgetyków [29]. Preferowane jest doustne podawanie leków przeciwbólowych a opiodem pierwszego wyboru w leczeniu bólu nowotworowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest morfina. Morfina jest standardowym opiodowym środkiem przeciwbólowym „kroku 3”, z którym porównuje się inne farmakoterapie, 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) [29].

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



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

- do leczenia łagodnego bólu nowotworowego nieopiodowe leki przeciwbólne, 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 [18]. 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 [17].

2.6.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE

W chwili obecnej w Polsce w leczeniu bólu dostępne są wszystkie leki przeciwbólne 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 sprawie leczenia bólu silnego, w szczególności nowotworowego, 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 przeciwbólne, morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu (chlorowodorek 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 przeciwbólne, morfina do podawania pozajelitowego (siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań w produkcie leczniczym Morphini sulfas WZF®);

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



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®). 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 [4].

Tabela 5. Sposób refundacji preparatów zawierających morfinę w leczeniu bólu silnego, w szczególności nowotworowego, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na styczeń 2023) [4].

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 zmodyfikowanym 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; wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	Ryczałt
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg, 60 szt.		12,42	16,79	13,26	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
	MST Continus, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg, 60 szt.		119,88	139,99	132,62	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna	Ryczałt

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazanie	Poziom odpłatności
						oraz typu II - kausalgia	
	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 oraz typu II - kausalgia	Ryczałt
	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 - kausalgia	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 - kausalgia	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		14,79	18,94	12,41	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu

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



Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazanie	Poziom odpłatności
	wstrzykiwań, 10 mg/ml						
	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 niemodyfikowanym uwalnianiu	56,16	69,37	69,37	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	Ryczałt
	Sevredol, tabletki powlekane, 20 mg, 60 szt.		56,16	69,37	69,37	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu

Aktualnie w Polsce nie jest refundowany żaden produkt leczniczy zawierających morfinę o niezmodyfikowanym uwalnianiu w postaci płynnej, do stosowania doustnego.

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe następujących organizacji i towarzystw naukowych:

- 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), Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN);
- *British Pain Society*;
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO);

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



- *European Association for Palliative Care (EAPC);*
- *European Pain Federation (EFIC);*
- *American Pain Society (APS);*
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDC);*
- *National Institute of Clinical Excellence (NICE);*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN);*
- Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation, WHO*).

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu bólu, w szczególności bólu nowotworowego.

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



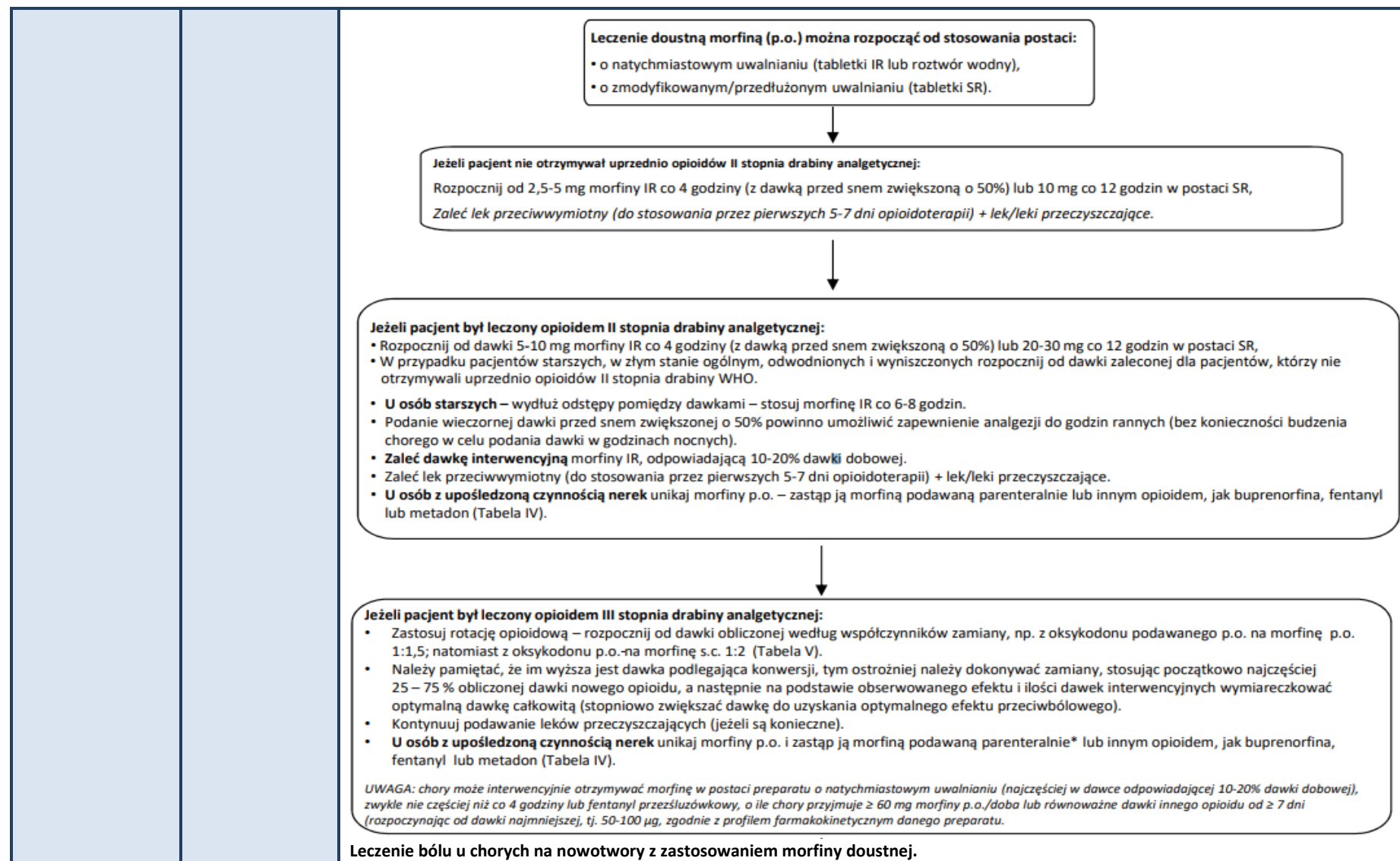
Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia bólu, w szczególności bólu nowotworowego (styczeń 2023).

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
Polska	<p>PTBB, PTMP, PTO, PTMR, PTAiIT</p> <p>2017 [30]</p> <p>2015 [31]</p>	<p>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.</p> <p>Farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia bólu w grupie chorych na nowotwór i w tym postępowaniu obowiązują ogólnie przyjęte zasady:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lek przeciwbólowy i dawka powinny być dobierane indywidualnie dla każdego chorego i rodzaju bólu. 2. Należy utrzymać analgetyczne stężenie leku w surowicy krwi i stały efekt przeciwbólowy przez podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasowych, zależnych od jego farmakokinetyki i farmakodynamiki. Oznacza to, że błędem jest podawanie analgetyku wyłącznie „w razie bólu” (z wyjątkiem leczenia epizodów bólu przebijającego). 3. Jeżeli terapia jest nieskuteczna, wówczas zmienia się lek na silniejszy zgodnie z drabiną analgetyczną WHO. 4. Farmakoterapia bólu uzupełniana jest adjuwantami analgetycznymi (ko-analgetykami). 5. Jeżeli jest to możliwe, należy priorytetowo uwzględnić doustną drogę podawania analgetyków, jakkolwiek aktualnie dopuszczalna jest każda droga podawania, która zapewnia skuteczny efekt przeciwbólowy i jest akceptowana przez chorych. 6. Konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia. <p>Farmakoterapia bólu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych na nowotwory zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych, 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 analgezji multimodalnej, co pozwala na poszerzenie spektrum efektu analgetycznego innych leków przeciwbólowych oraz na zmniejszenie dawki całkowitej analgetyków opiodowych: <ul style="list-style-type: none"> • jako nieopiodowy analgetyk pierwszego wyboru zalecany jest paracetamol (silne zalecenie); • w ostrym bólu kolkowym jako lek pierwszego wyboru zalecany jest metamizol (silne zalecenie); • w bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem zapalnym panel ekspertów zaleca stosowanie NLPZ, jednak nie wskazuje na żaden lek z tej grupy (silne zalecenie); • w wybranych sytuacjach klinicznych w bólu przebijającym pochodzenia nowotworowego zaleca się stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych (silne zalecenie); 2. Opioidy drugiego stopnia drabiny analgetycznej WHO stosowane są najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (wartość 4-6 w skali NRS), u których leki pierwszego stopnia drabiny analgetycznej WHO są nieskuteczne. Leki te stosowane są samodzielnie lub w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi: <ul style="list-style-type: none"> • w Polsce dostępne są trzy leki: tramadol, kodeina i dihydrokodeina. Tramadol jest lekiem silnie zalecanym a kodeina nie jest preferowana (słabe zalecenia); • na II stopniu drabiny analgetycznej WHO można także stosować niskie dawki opioidów trzeciego stopnia drabiny analgetycznej WHO: morfiny do 30 mg na dobę, oksykodonu do 20 mg na dobę, hydromorfon do 4 mg na dobę, podawanych drogą doustną; 3. U chorych na nowotwory w leczeniu bólu o silnym natężeniu lekami pierwszego wyboru są analgetyki opiodowe trzeciego stopnia drabiny analgetycznej. Zalicza się do nich morfinę, oksykodon, hydromorfon (nieдоступny w Polsce), oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfinę, tapentadol i metadon.

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



Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		<p>4. Według wytycznych <i>European Association for Palliative Care</i> (EAPC) oraz <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) morfiną, oksykodon i hydromorfon są opioidami pierwszego wyboru w leczeniu bólu o umiarkowanym do silnego natężenia u chorych na nowotwory.</p> <p>5. Najczęściej leczenie opioidami III stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się: po odstawieniu opioidów II stopnia drabiny WHO, które nie zapewniły skutecznej analgezji, jako kontynuacja terapii morfiną i oksykodonom w niskich dawkach na drugim stopniu drabiny analgetycznej WHO.</p> <p>6. Stosuje się zasadę miareczkowania opioidu, czyli stopniowego zwiększania dawek do uzyskania zadowalającego efektu analgetycznego i akceptowalnych przez pacjenta działań niepożądanych.</p> <p>7. Zaleca się stosowanie oksykodonu lub oksykodonu/naloksonu jako opioidu pierwszego wyboru w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem trzewnym (silne zalecenie) i bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem neuropatycznym (silne zalecenie).</p> <p>8. Zaleca się stosowanie buprenorfiny jako opioidu pierwszego wyboru w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego u chorych z niewydolnością nerek, niewydolnością nerek i wątroby oraz w wieku podeszłym (silne zalecenie).</p> <p>9. W leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego u chorego uzależnionego od opioidów lub z uzależnieniem w wywiadzie zaleca się stosowanie buprenorfiny lub metadonu jako opioidu pierwszego wyboru (silne zalecenie).</p> <p>10. Metadon jest zalecany w przypadku nieskuteczności i/lub występowania działań niepożądanych innych opioidów (silne zalecenie).</p> <p>11. U chorych leczonych opioidem w formie transdermalnej, u których zaistnieją okoliczności zmieniające stopień wchłaniania, zalecana jest zmiana drogi podawania opioidu (silne zalecenie).</p> <p>12. Niezalecane jest stosowanie opioidu w formie transdermalnej u chorych z gorączką (silne zalecenie) i u chorych z niestabilnym bólem (słabe zalecenie).</p> <p>13. U chorych, u których wykonywane są dodatkowe bolesne procedury zaleca się podanie dodatkowej dawki opioidu (silne zalecenie).</p> <p>14. Przy rozpoczynaniu terapii opioidami zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych (silne zalecenie).</p> <p>15. W przypadku 'bólu końca dawki' zaleca się zmianę plastra w formie transdermalnej co 48 godzin (słabe zalecenie).</p> <p>Morfina jest standardowym opioidem zalecanym przez WHO, ESMO, EAPC i <i>National Institute of Clinical Excellence</i> (NICE), z którym porównywana jest siła działania przeciwbólowego innych opioidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest zalecana u chorych cierpiących z powodu bólu i duszności, gdyż jest opioidem pierwszego wyboru w leczeniu objawowym duszności; • w leczeniu bólu morfinę stosuje się drogą doustną w postaciach o natychmiastowym i zmodyfikowanym uwalnianiu bądź drogą parenteralną (podskórną, dożylną, rzadziej dokanałową), a niekiedy 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; • miareczkowanie dawki morfiny najczęściej dokonuje się przy użyciu podawanych drogą doustną preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (zwłaszcza w bólach „niestabilnych” ze względu na możliwość szybszej oceny efektów i doboru odpowiedniej dawki leku) bądź o kontrolowanym uwalnianiu, zawsze z zapewnieniem możliwości przyjmowania dawek „ratunkowych” leku 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. Morfina może być stosowana również drogą podskórną u chorych z zaburzeniami połykania, a także innymi drogami: dożylną, zewnątrzoponową i podpajęczynówkową oraz miejscowo.



Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		<div style="text-align: center;"> <p>▼</p> <p>Monitoruj terapię – oceniaj efekt</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Jeżeli efekt leczenia jest zadowalający – kontynuuj terapię.</p> <p>Jeżeli chory dotąd otrzymywał morfinę w postaci IR – rozważ zamianę na preparaty SR (o ile nie występują przeciwwskazania, np. obecność ileostomii).</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Jeżeli kontrola bólu jest niezadowalająca i chory przyjmował dodatkowo > 2 dawek interwencyjnych na dobę, zwiększ dawkę morfiny stosowaną regularnie o sumę dawek interwencyjnych, co z reguły odpowiada 30-50% dawki dotychczas stosowanej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli dawka interwencyjna nie jest skuteczna zaleć jej zwiększenie (najczęściej o 50%) i oceń jej skuteczność. • Jeżeli dawka interwencyjna jest skuteczna, ale powoduje nadmierną senność, zmniejsz dawkę (najczęściej o 30-50%). </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p>Monitoruj terapię – ponownie oceń efekt po upływie 1-2 dób</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Jeżeli efekt leczenia jest zadowalający – kontynuuj terapię.</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Jeżeli kontrola bólu jest niezadowalająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oceń ponownie ból, • zwiększ dawkę opioidu stosowanego regularnie o sumę dawek dodatkowych (z reguły 30-50%), o ile nie występują działania niepożądane, • rozważ zmianę opioidu, dołączenie drugiego opioidu, i/lub dołączenie koanalgetyku. </div> </div> <p>Monitorowanie terapii leczenia bólu u chorych na nowotwory z zastosowaniem morfiny doustnej.</p> <p>Wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB), Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) w 2015 roku, dotyczące zasad stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego.</p> <p>Kryteria rozpoczęcia leczenia silnymi analgetykami opioidowymi u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ból ma charakter stały; • ból trwa powyżej 3 miesięcy; • ból ma znaczny stopień nasilenia (w skali numerycznej NRS>5 punktów); • inne metody leczenia farmakologicznego nie są skuteczne lub powodują poważne objawy niepożądane; • program wielodyscyplinarnego leczenia nie spowodował dostatecznie dobrych wyników terapii;

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



Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> • brak jest możliwości zastosowania leczenia przyczynowego np. chirurgicznego (lub chory ma przeciwwskazania do leczenia operacyjnego); • ból ogranicza w znacznym stopniu funkcjonowanie pacjenta emocjonalne, psychiczne, społeczne, socjalne, fizyczne, wykonywanie czynności dnia codziennego; • negatywny wywiad odnośnie uzależnień (leki, alkohol i substancje psychoaktywne) i chorób psychicznych; • właściwe dawkowanie leków jest uwarunkowane stanem świadomości pacjenta lub rodziny/opiekunów. <p>Początkowy okres leczenia należy traktować jak krótkotrwałą próbę terapeutyczną, wcześniej uzgodnioną z pacjentem, trwającą około 4 tygodni, czasami dłużej. Lekarz i chory powinni traktować wstępne leczenie jako próbę terapeutyczną pozwalającą ustalić, czy przewlekłe leczenie opidami jest właściwym postępowaniem w jego przypadku i czy korzyści przewyższają ryzyko. Leczenie rozpoczyna się zawsze od małych dawek i miareczkowania do dawki zapewniającej skuteczny efekt przeciwbólowy, przy minimalnych działaniach niepożądanych. Pacjent po leczeniu wstępnym może być kwalifikowany do długotrwałego leczenia AO, jeśli natężenie bólu uległo zmniejszeniu o 30% i nastąpiła poprawa funkcjonowania.</p> <p>Wybór silnego analgetyku opioidowego do długoterminowego stosowania - leki o kontrolowanym uwalnianiu (morfina, oksykodon, oksykodon z naloksonem, przezskórna buprenorfina, przezskórny fentanyl, metadon) – dokonywany jest indywidualnie w zależności od rodzaju schorzenia, chorób współistniejących, przeciwwskazań, drogi podania, oczekiwań pacjenta, wcześniejszych doświadczeń i ceny proponowanego leku.</p> <p>W czasie ustalania dawki można stosować leki o natychmiastowym uwalnianiu, kontrolowanym lub zmodyfikowanym uwalnianiu. W czasie długotrwałego leczenia zalecane są preparaty o kontrolowanym lub zmodyfikowanym uwalnianiu. W wybranych sytuacjach można zastosować postać leku o natychmiastowym uwalnianiu (ból przebijający, zaostrzenia bólu, ból związany z aktywnością).</p>
Wielka Brytania	<p>The British Pain Society</p> <p>2010</p> <p>[32]</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Opioidy pozostają podstawą leczenia bólu nowotworowego, ale długoterminowe potencjalne powikłania tolerancji, uzależnienia, hiperalgezji i supresji osi podwzgórze/przysadka należy uznać i leczyć zarówno w przypadku bólu nienowotworowego, jak i nowotworowego, a także dobrze znane działania niepożądane, takie jak zaparcia. 2. Według drabiny WHO w przypadku wystąpienia bólu należy niezwłocznie podać leki przeciwbólowe drogą doustną, aż do ustąpienia bólu. Radzi również, aby leki były podawane „na dobę”, czyli co 3-6 godzin, a nie „na żądanie”, aby nadal zapewniać „wolność od bólu”. 3. WHO stwierdza, że najpierw należy podawać leki nieopiodowe (paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne), następnie słabe opioidy (kodeina), a następnie, jeśli to konieczne, silne opioidy (morfina). Zaleca również stosowanie leków wspomagających w celu uspokojenia łąków i niepokojów.
Europa	<p>European Society for Medical Oncology (ESMO)</p> <p>2018</p> <p>[33]</p>	<p>Leczenie bólu nowotworowego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Najczęstsze leczenie bólu nowotworowego polega na stosowaniu nieopiodowych i opioidowych leków przeciwbólowych przyjmowanych doustnie. 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, dlatego bardzo ważne jest, aby przyjąć kolejną dawkę zgodnie z instrukcją, zamiast czekać, aż ból powróci. Częstym błędem pacjentów jest przyjmowanie leków przeciwbólowych podczas posiłków, ale może to skutkować długimi okresami między dawkami leków, co prowadzi do niepełnego uśmierzania bólu. 2. Leki przeciwbólowe zmniejszają ból. Są szeroko stosowane w leczeniu bólu nowotworowego i ogólnie dzielą się na dwie kategorie: nieopiody i opioidy.

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> • nieopiodowe środki przeciwbólowe obejmują paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak aspiryna, ibuprofen i diklofenak. Leki te mogą być przyjmowane w postaci tabletek, płynów, zastrzyków lub czopków i są zwykle stosowane w leczeniu łagodnego bólu; • opiodowe leki przeciwbólowe są silniejszymi środkami przeciwbólowymi i są powszechnie stosowane w leczeniu bólu nowotworowego, zwłaszcza bólu o nasileniu umiarkowanym lub silnym. Istnieje kilka rodzajów opiodów: <ul style="list-style-type: none"> - Słabe opioidy, w tym kodeina, dihydrokodeina i tramadol; - Silne opioidy, w tym morfina, metadon, oksykodon, hydromorfon, fentanyl, alfentanyl, buprenorfina i diamorfina. <p>3. Opioidy są zwykle przyjmowane doustnie (np. tabletki, kapsułki, zawiesiny), ale w razie potrzeby dostępne są inne rodzaje podawania, w tym przezskórne, dożylnie, podskórne lub czopki.</p> <p>4. Silne opioidy są standardowym sposobem leczenia bólu nowotworowego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Morfina jest najczęściej stosowanym opiodem w tej sytuacji. Morfinę podaje się zwykle doustnie, ale można ją podać dożylnie lub podskórnie, jeśli konieczne jest pilne złagodzenie bólu. Oksykodon, hydromorfon i metadon są częstymi alternatywami dla doustnej morfiny. Po ustabilizowaniu się bólu, niektórym pacjentom można zaproponować transdermalne plastry z fentanylem lub buprenorfiną – zapewniają one stałą dawkę środka przeciwbólowego bez konieczności pamiętania o przyjmowaniu leków.</p> <p>5. Po pewnym czasie skuteczność opioиду może się zmniejszyć (nazywa się to tolerancją na opioidy) lub mogą wystąpić nieprzyjemne skutki uboczne. W takim przypadku lekarz może zalecić przejście na inny opioიდ. Zamiana opiodów (znana również jako rotacja opiodów) może poprawić odpowiedź na opioidy poprzez poprawę złagodzenia bólu lub zmniejszenie intensywności działań niepożądanych. Możliwe jest również ponowne wprowadzenie wcześniej stosowanego opioidu (po rotacji) u niektórych pacjentów w celu przedłużenia jego stosowania. Lekarz dokładnie obliczy właściwą dawkę nowego opioidu, aby uniknąć nasilenia bólu lub działań niepożądanych. Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować opiodów doustnie lub przezskórnie, mogą przyjmować je podskórnie. Jeśli podanie podskórne nie jest możliwe lub konieczne jest natychmiastowe złagodzenie bólu w przypadku silnego bólu, można zastosować podanie dożylnie.</p> <p>Leczenie bólu przebijającego</p> <p>1. Leczenie przebijającego bólu nowotworowego jest zwykle leczone za pomocą szybko działających opiodów, zwłaszcza morfiny. Różne preparaty fentanylu mogą również zapewnić szybką ulgę w nieprzewidywalnym przebijającym bólu nowotworowym, w tym podawanie doustne, policzkowe (między dziąsłem a policzkiem), podjęzykowe (pod język) i donosowe.</p>
Europa	<p>European Association for Palliative Care (EAPC)</p> <p>2012 [34]</p>	<p>1. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego bólem lub których ból nie jest odpowiednio kontrolowany przez paracetamol lub niesteroidowy lek przeciwzapalny podawany regularnie doustnie, dodanie opioidu stopnia II (np. kodeiny lub tramadolu) doustnie może przynieść dobre uśmierzanie bólu bez kłopotliwych skutków ubocznych. Alternatywnie zamiast kodeiny lub tramadolu można zastosować małe dawki opioidu stopnia III (np. morfiny lub oksykodonu). Dane pozwalają na słabą rekomendację rozpoczęcia leczenia opiodami stopnia II w takich okolicznościach.</p> <p>2. Doustna morfina jest uważana za lek pierwszego wyboru w leczeniu bólu nowotworowego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Morfina pozostaje pierwszym wyborem ze względu na znajomość, dostępność i koszt, a nie udowodnioną wyższość. Jednak dane nie wykazują istotnych różnic między morfiną, oksykodonom i hydromorfonem podawanymi drogą doustną i pozwalają na słabą rekomendację, że którykolwiek z tych trzech leków może być stosowany jako opioიდ III stopnia pierwszego wyboru w przypadku bólu nowotworowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>3. Preparaty o natychmiastowym uwalnianiu są znacznie bardziej elastyczne niż preparaty o przedłużonym działaniu, zarówno w okresie dostosowywania dawki, jak i wtedy, gdy ból jest słabo kontrolowany. Dane pozwalają na słabą rekomendację, że do miareczkowania dawki</p>

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		można stosować doustne preparaty morfiny , oksykodonu i hydromorfonu o natychmiastowym i powolnym uwalnianiu. Schematy miareczkowania dla obu rodzajów preparatów należy uzupełnić doustnymi opioidami o natychmiastowym uwalnianiu, podawanymi w razie potrzeby.
Europa	<p>European Pain Federation (EFIC)</p> <p>2021/2018 [35], [36]</p>	<p>Ból nienowotworowy</p> <p>Pod patronatem Europejskiej Federacji ds. Bólu (EFIC) zgromadzenie dziewięciu europejskich towarzystw naukowych i wiodącej organizacji pacjentów opracowało nowe zalecenia kliniczne dotyczące stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego (CNCP).</p> <p>W nowych wytycznych zaleca się, aby opioidów nie przepisywać osobom z przewlekłym bólem pierwotnym, ponieważ nie działają one u tych pacjentów. Ponadto opioidów nie należy również stosować jako „terapii pierwszego rzutu” w przewlekłych zespołach bólu wtórnego. Zamiast tego lekarze powinni najpierw zastosować leki nieopiodowe lub ustalone terapie nefarmakologiczne (np. ćwiczenia fizyczne, terapie psychologiczne) i rozważyć przepisywanie opioidów tylko wtedy, gdy te terapie pierwszego rzutu nie działają, nie są tolerowane lub są przeciwwskazane. Lekarze powinni ściśle monitorować pacjentów po rozpoczęciu leczenia opioidami, a leczenie powinno być kontynuowane tylko wtedy, gdy występuje klinicznie znacząca poprawa w zakresie bólu i sprawności fizycznej, która przewyższa ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta. Nowe zalecenia EFIC zalecają rozpoczęcie od niskiego poziomu i powolne działanie. Na początku klinicyści powinni przepisać najniższą skuteczną dawkę: mniej niż 50 równoważników miligramów morfiny (MME) na dobę. Powinni także unikać zwiększania dawki powyżej 90 MME/dobę lub dokładnie uzasadniać taką decyzję. Leczenie opioidami należy przerwać, jeśli cele ustalone na początku leczenia nie są osiągnięte lub jeśli wystąpią nie do zniesienia zdarzenia niepożądane. Leczenie należy również przerwać, jeśli cele można osiągnąć za pomocą innych metod leczenia nieopiodowego lub jeśli istnieją obawy, że pacjent stanie się zależny.</p> <p><u>Przewlekły ból pierwotny</u> jest definiowany przez Światową Organizację Zdrowia jako ból, który trwa dłużej niż trzy miesiące, powodując znaczny stres emocjonalny lub niepełnosprawność funkcjonalną, ale którego nie można wytłumaczyć innym konkretnym schorzeniem. Przykłady obejmują fibromialgię, przewlekłą migrenę, zespół jelita drażliwego i niespecyficzny ból krzyża. Natomiast <u>przewlekły ból wtórny</u> jest bólem spowodowanym określonym stanem medycznym, takim jak po zabiegu chirurgicznym lub urazie, chorobach wewnętrznych, chorobach mięśni, kości lub stawów lub uszkodzeniu nerwów.</p> <p>Ból nowotworowy</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z chorobą nowotworową w wywiadzie powinni być rutynowo badani pod kątem bólu podczas każdej wizyty u pracownika służby zdrowia. [1B] 2. Pacjenci, u których rozpoznano ból związany z chorobą nowotworową, powinni zostać poddani ocenie przez pracownika służby zdrowia, która co najmniej klasyfikuje przyczynę bólu na podstawie proponowanej taksonomii ICD-11 oraz określa intensywność i wpływ bólu na jakość życia jakiegokolwiek bólu, który zgłaszają. [1B] 3. Z pacjentem należy uzgodnić multimodalny plan leczenia bólu, wyjaśniając przyczyny bólu i jego prawdopodobne rokowanie, potrzebę dalszych badań, możliwości leczenia multimodalnego, uwzględniając preferencje i cele leczenia. [1C] Celem leczenia bólu związanego z chorobą nowotworową powinno zatem być zmniejszenie bólu i jego wpływu na codzienne życie poprzez dostosowane leczenie oraz zwiększenie zdolności każdego pacjenta do samodzielnego leczenia. 4. Pacjenci powinni otrzymać dostosowane leczenie multimodalne, które zmniejsza ból i jego wpływ na codzienne życie i które może obejmować połączenie leków, leczenia nefarmakologicznego, interwencji onkologicznych, rehabilitacji fizycznej oraz wsparcia psychospołecznego lub duchowego. [1A]

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



Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		<p>Opioidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowane w bólu i umiarkowanym nasileniu: kodeina, duhydrokodeina, tramadol; - o natychmiastowym uwalnianiu w bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego: opioidy o natychmiastowym uwalnianiu w postaci preparatów doustnych i iniekcyjnych (morfina, oksykodon, hydromorfon); opioidy o przedłużonym uwalnianiu w postaci preparatów doustnych (morfina, oksykodon, tapentadol, hydromorfon); i przezskórnych (fentanyl, buprenorfina); - wyłącznie do użytku specjalistycznego: przezśluzówkowe preparaty na bazie fentanylu o szybkim początku działania, metadon. <p>Zalecenia dotyczące ocen</p> <p>1A. Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości 1B. Mocne zalecenie, dowody średniej jakości 1C. Silne zalecenie, niska jakość dowodów 2A. Słaba rekomendacja, wysoka jakość dowodów 2B. Słabe zalecenie, dowody średniej jakości 2C. Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów</p>
Ameryka	<p>American Pain Society (APS)</p> <p>2009/2021 [37], [38]</p>	<p><u>Wytyczne kliniczne American Pain Society i American Academy of Pain Medicine dotyczące stosowania przewlekłej terapii opioidowej w przewlekłym bólu nienowotworowym</u></p> <p>Ból nienowotworowy</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przed rozpoczęciem przewlekłej terapii opioidami klinicyści powinni przeprowadzić wywiad, badanie fizykalne i odpowiednie badania, w tym ocenę ryzyka nadużywania, niewłaściwego używania lub uzależnienia od substancji (silne zalecenie, dowody niskiej jakości). 2. Klinicyści mogą rozważyć próbę przewlekłej terapii opioidami jako opcję, jeśli przewlekły ból nienowotworowy jest umiarkowany lub ciężki, ból ma niekorzystny wpływ na funkcjonowanie lub jakość życia, a potencjalne korzyści terapeutyczne przewyższają lub prawdopodobnie przewyższają potencjalne szkody (zdecydowane zalecenie, dowody niskiej jakości). 3. Ocena stosunku korzyści do szkód, obejmująca wywiad, badanie fizykalne i odpowiednie testy diagnostyczne, powinna być przeprowadzona i udokumentowana przed i na bieżąco w trakcie przewlekłej terapii opioidami (silne zalecenie, dowody niskiej jakości). 4. Rozpoczynając przewlekłą terapię opioidami, należy uzyskać świadomą zgodę. Ciągła dyskusja z pacjentem na temat przewlekłej terapii opioidami powinna obejmować cele, oczekiwania, potencjalne ryzyko i alternatywy dla przewlekłej terapii opioidami (silne zalecenie, dowody niskiej jakości). 5. Wybór opioidów, początkowa dawka i miareczkowanie powinny być indywidualizowane w zależności od stanu zdrowia pacjenta, wcześniejszej ekspozycji na opioidy, osiągnięcia celów terapeutycznych oraz przewidywanych lub obserwowanych szkód (silne zalecenie, dowody niskiej jakości). Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie krótko działających opioidów w porównaniu z długo działającymi lub doraźne lub całodobowe dawkowanie opioidów. 6. Klinicyści powinni rozważyć rotację opioidów, gdy u pacjentów przewlekłe leczone opioidami występują nieakceptowalne działania niepożądane lub niewystarczające korzyści pomimo zwiększania dawki (słabe zalecenie, dowody niskiej jakości). 7. Klinicyści powinni przewidywać, identyfikować i leczyć często występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem opioidów (silne zalecenie, dowody średniej jakości).

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



Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		<p>Wytyczne kliniczne American Pain Society and Neuroscience dotyczące interwencyjnego leczenia bólu związanego z chorobą nowotworową</p> <p>Ból nowotworowy</p> <ol style="list-style-type: none"> Opioidy należy rozważyć w przypadku bólu związanego z chorobą nowotworową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wybór opioidu powinien być zindywidualizowany, aby uwzględnić różnice w objawach bólowych i współistniejących chorobach.
Ameryka	<p>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</p> <p>2022 [39]</p>	<ol style="list-style-type: none"> Terapie nieopiodowe są co najmniej tak samo skuteczne jak opioidy w przypadku wielu powszechnych rodzajów ostrego bólu. Klinicyści powinni maksymalizować wykorzystanie niefarmakologicznych i nieopiodowych terapii farmakologicznych odpowiednich dla konkretnego stanu i pacjenta, a terapię opioidami w przypadku ostrego bólu rozważać tylko wtedy, gdy przewiduje się, że korzyści przewyższają ryzyko dla pacjenta. Przed przepisaniem terapii opioidami w przypadku ostrego bólu klinicyści powinni omówić z pacjentami realistyczne korzyści i znane zagrożenia związane z terapią opioidami. (3B) Terapie nieopiodowe są preferowane w przypadku bólu podostrego i przewlekłego. Klinicyści powinni zmaksymalizować wykorzystanie niefarmakologicznych i nieopiodowych terapii farmakologicznych odpowiednich dla konkretnego stanu i pacjenta oraz rozważyć rozpoczęcie leczenia opioidami tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści w zakresie bólu i funkcji przewyższają ryzyko dla pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia opioidami bólu podostrego lub przewlekłego klinicyści powinni omówić z pacjentami realistyczne korzyści i znane ryzyko związane z terapią opioidami, powinni współpracować z pacjentami w celu ustalenia celów leczenia bólu i funkcji oraz powinni rozważyć, w jaki sposób leczenie opioidami zostanie przerwane, jeśli przyniesie to korzyści nie przewyższają ryzyka. (2A) Rozpoczynając terapię opioidami w ostrym, podostrym lub przewlekłym bólu, klinicyści powinni przepisywać opioidy o natychmiastowym uwalnianiu zamiast opioidów o przedłużonym uwalnianiu i długo działających (ER/LA). (4A) Kiedy opioidy są rozpoczynane u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami z ostrym, podostrym lub przewlekłym bólem, klinicyści powinni przepisać najniższą skuteczną dawkę. Jeśli opioidy są kontynuowane z powodu bólu podostrego lub przewlekłego, klinicyści powinni zachować ostrożność przy przepisywaniu opioidów w dowolnej dawce, powinni dokładnie ocenić indywidualne korzyści i ryzyko przy rozważaniu zwiększenia dawki oraz powinni unikać zwiększania dawki powyżej poziomów, które mogą przynieść zmniejszenie korzyści w stosunku do ryzyka do pacjentów. (3A) W przypadku pacjentów już otrzymujących terapię opioidową klinicyści powinni dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko oraz zachować ostrożność przy zmianie dawkowania opioidów. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko kontynuacji terapii opioidami, klinicyści powinni ściśle współpracować z pacjentami w celu optymalizacji terapii nieopiodowych przy jednoczesnym kontynuowaniu terapii opioidami. Jeśli korzyści nie przewyższają ryzyka kontynuacji terapii opioidami, klinicyści powinni zoptymalizować inne terapie i ściśle współpracować z pacjentami, aby stopniowo zmniejszać dawki do mniejszych dawek lub, jeśli jest to uzasadnione na podstawie indywidualnych okoliczności pacjenta, odpowiednio zmniejszać i odstawiać opioidy. O ile nie występują objawy zagrażające życiu, takie jak objawy zbliżającego się przedawkowania (np. dezorientacja, uspokojenie lub niewyraźna mowa), leczenia opioidami nie należy nagle przerywać. (4B) Gdy opioidy są potrzebne do leczenia ostrego bólu, klinicyści nie powinni przepisywać ich w większej ilości niż potrzeba na przewidywany czas trwania bólu na tyle silnego, że wymaga zastosowania opioidów. (4A) Klinicyści powinni ocenić korzyści i ryzyko u pacjentów w ciągu 1–4 tygodni od rozpoczęcia terapii opioidami w bólu podostrym lub przewlekłym lub od zwiększenia dawki. Klinicyści powinni regularnie oceniać korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia opioidami u pacjentów. (4A) Przed rozpoczęciem i okresowo podczas kontynuacji terapii opioidami klinicyści powinni ocenić ryzyko wystąpienia szkód związanych z opioidami i omówić ryzyko z pacjentami. Klinicyści powinni pracować z pacjentami nad włączeniem do planu postępowania strategii ograniczających ryzyko, w tym podawania naloksonu. (4A)

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



Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		<p>9. Przepisując początkową terapię opioidami w przypadku bólu ostrego, podostrego lub przewlekłego oraz okresowo podczas terapii opioidami w przypadku bólu przewlekłego, klinicyści powinni przejrzeć historię przepisywania przez pacjenta substancji kontrolowanych, korzystając z danych z państwowego programu monitorowania leków na receptę (PDMP), aby ustalić, czy pacjent otrzymuje dawki lub kombinacje opioidów, które narażają pacjenta na wysokie ryzyko przedawkowania. (4B)</p> <p>10. Przepisując opioidy na ból podostry lub przewlekły, klinicyści powinni rozważyć korzyści i ryzyko badań toksykologicznych w celu oceny pod kątem przepisanych leków, a także innych przepisanych i nie przepisanych na receptę substancji kontrolowanych. (4B)</p> <p>11. Klinicyści powinni zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego przepisywania opioidowych leków przeciwbólowych i benzodiazepin oraz rozważyć, czy korzyści przewyższają ryzyko jednoczesnego przepisywania opioidów i innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. (3B)</p> <p>12. Klinicyści powinni oferować lub organizować leczenie lekami opartymi na dowodach w leczeniu pacjentów z zaburzeniami związanymi z używaniem opioidów. Sama detoksykacja, bez leków na zaburzenia związane z używaniem opioidów, nie jest zalecana w przypadku zaburzeń związanych z używaniem opioidów ze względu na zwiększone ryzyko ponownego używania narkotyków, przedawkowania i śmierci z powodu przedawkowania. (1A)</p> <p>Typ i kategoria 1: Randomizowane badania naukowe lub przytłaczające dowody z badań obserwacyjnych. 2: Randomizowane badania naukowe z oryginalnych lub wyraźnych dowodów z badań obserwacyjnych. 3: Badania obserwacyjne lub randomizowane badania standardowe z normami chemicznymi 4: Doświadczenia i obserwacje obserwacji, badania obserwacyjne z miarami wyraźnymi lub randomizowane badania cząstkowe z cząstką rzetelnych próbek.</p> <p>A: Dotyczy wszystkich osób; Za pomocą których należy stosować sposób postępowania. B: Potrzebne indywidualne potwierdzenie decyzji; różne decyzje dotyczące różnych pacjentów. Klinicyści, których potrzebuje pacjent, są odpowiednio zgodną z ich wartościami i wymaganiami oraz specyficzną badaną kliniczną.</p>
Międzynarodowa	<p>National Institute of Clinical Excellence (NICE)</p> <p>2012/2016 [40]</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rozpoczynając leczenie silnymi opioidami, należy zaproponować pacjentom z zaawansowaną i postępującą chorobą regularną doustną morfinę o przedłużonym uwalnianiu lub doustną morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (w zależności od preferencji pacjenta), z ratunkowymi dawkami doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku bólu przebijającego. 2. Pacjentom bez współistniejących chorób nerek lub wątroby należy zaproponować typową całkowitą dobową dawkę początkową wynoszącą od 20 mg do 30 mg doustnej morfiny (np. uwalniać morfinę do dawek ratunkowych podczas fazy miareczkowania). 3. Dostosuj dawkę, aż do uzyskania właściwej równowagi między akceptowalną kontrolą bólu a działaniami niepożądanymi. Jeśli ta równowaga nie zostanie osiągnięta po kilku modyfikacjach dawki, zasięgnij porady specjalisty. Oferuj pacjentom częste przeglądy, szczególnie w fazie miareczkowania. 4. Należy zasięgnąć porady specjalisty przed przepisaniem silnych opioidów pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. 5. Należy zaoferować doustną morfinę o przedłużonym uwalnianiu jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu pacjentom z zaawansowaną i postępującą chorobą, którzy wymagają silnych opioidów. 6. Nie należy rutynowo oferować preparatów w postaci plastrów przezskórnych jako leczenia podtrzymującego pierwszego rzutu pacjentom, u których odpowiednie są doustne opioidy. 7. Jeśli pomimo optymalizacji pierwszego rzutu leczenia podtrzymującego ból pozostaje niewystarczająco kontrolowany, należy zweryfikować strategię leczenia przeciwbólowego i rozważyć zasięgnięcie porady specjalisty.

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



Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		<ol style="list-style-type: none"> 8. Rozważyć wprowadzenie plastrów transdermalnych przy najniższych kosztach nabycia u pacjentów, u których doustne opioidy nie są odpowiednie, a zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe jest stabilne, w razie potrzeby poparte poradą specjalisty. 9. Podczas przepisywania, przeglądania lub zmiany recept na opioidy należy korzystać z uznanych wytycznych dotyczących przeliczania dawek opioidów, aby mieć pewność, że uwzględniono całkowite obciążenie opioidami. 10. Rozważyć wprowadzenie podskórnych opioidów o najniższym koszcie nabycia u pacjentów, u których doustne opioidy nie są odpowiednie, a zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe jest niestabilne, w razie potrzeby poparte poradą specjalisty. 11. Należy zaoferować doustną morfinę o natychmiastowym uwalnianiu jako lek pierwszego rzutu w leczeniu bólu przebijającego u pacjentów podtrzymujących doustną terapię morfiną. Nie należy oferować szybko działającego fentanylu jako leku ratunkowego pierwszego rzutu.
Międzynarodowa	<p style="text-align: center;">National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p> <p style="text-align: center;">2019 [41]</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zaleca się rozważyć wszystkie interwencje związane z leczeniem bólu w kontekście konkretnych celów pacjenta w zakresie komfortu i funkcjonalności, a także bezpieczeństwa. Zindywidualizowane leczenie bólu powinno uwzględniać również etiologię i charakterystykę bólu oraz stan kliniczny pacjenta. Ważne jest, aby oddzielić ból związany ze stanem nagłym onkologicznym od bólu niezwiązanego ze stanem nagłym onkologicznym. 2. Decydując o najbardziej odpowiednim leku, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie bólu u pacjenta, choroby współistniejące i potencjalne interakcje lekowe. We wszystkich grupach pacjentów należy rozważyć dodanie adiuwantowych leków przeciwbólowych w przypadku określonych zespołów bólowych. Adiuwantowe leki przeciwbólowe mogą być stosowane jako główne leki przeciwbólowe lub w celu wzmocnienia działania analgetyków opioidowych lub nieopiodowych. 3. W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami, odczuwających łagodny ból (ocena 1–3), należy rozważyć leczenie nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak NLPZ lub acetaminofen, oraz adiuwantowymi lekami przeciwbólowymi przed opioidowymi lekami przeciwbólowymi, chyba że są one przeciwwskazane ze względu na działania niepożądane lub potencjalne interakcje leków. Pacjenci nieleczeni wcześniej opioidami, odczuwający umiarkowany ból (tj. o nasileniu bólu 4–7), powinni otrzymywać odpowiednio leki nieopiodowe i uzupełniające, z dostosowywaniem dawki krótko działających opioidów w razie potrzeby. Preparaty o krótkim działaniu mają tę zaletę, że szybko zaczynają działać przeciwbólowo. 4. Pacjenci z tolerancją opioidów, którzy odczuwają łagodny ból, powinni nadal otrzymywać leki nieopiodowe i leczenie uzupełniające, jeśli jest to właściwe. Należy ponownie ocenić potrzebę stosowania opioidowych leków przeciwbólowych i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki. Pacjenci z tolerancją na opioidy, którzy odczuwają umiarkowany ból, powinni w razie potrzeby kontynuować leczenie nieopiodowe i uzupełniające z krótko działającymi opioidami, jeśli to konieczne. Krótkodziałające opioidy należy miareczkować w celu zwiększenia dawki dobowej o 30–50%, aż do uzyskania uśmierzania bólu. 5. Jeśli pacjent odczuwa ból o umiarkowanym natężeniu od 4 do 7, przy niewystarczającym łagodzeniu bólu podczas trwającego schematu leczenia opioidami, można kontynuować lub zwiększać dawkę opioidu. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują zwiększania dawki dotychczas stosowanego opioidu z powodu działań niepożądanych, należy rozważyć alternatywny opioid. 6. U pacjenta, który nie był w przeszłości narażony na działanie opioidów, morfiną jest ogólnie uważana za standardowy lek początkowy z wyboru. Preferowaną drogą podania jest podanie doustne. U pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami zaleca się początkową dawkę doustną od 5 do 15 mg doustnego siarczanu morfiny o krótkim czasie działania lub odpowiednika. Pacjenci zgłaszający się z silnym bólem wymagającym natychmiastowej ulgi powinni być leczeni pozajelitowymi opioidami, zwykle podawanymi dożylnie lub podskórnie. W przypadku podania pozajelitowego dawka równoważna stanowi jedną trzecią dawki doustnej. U pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami zalecana jest dawka początkowa od 2 do 5 mg siarczanu morfiny podanego dożylnie lub odpowiednika.

Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
Międzynarodowa	World Health Organisation (WHO) 2018 [29]	<p>Strategią zaproponowaną przez WHO już w 1986 roku była tak zwana drabina analgetyczna, która była częścią szeroko zakrojonego programu zdrowotnego zwanego „Cancer Pain and Palliative Care Program”, mającego na celu poprawę strategii leczenia bólu nowotworowego poprzez kampanie edukacyjne, tworzenie wspólnych strategii i rozwój globalnej sieci wsparcia. Oryginalna drabina składała się głównie z trzech stopni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwszy krok. <u>Łagodny ból</u>: nieopiodowe leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub paracetamol z adiuwantami lub bez. 2. Drugi krok. <u>Umiarkowany ból</u>: słabe opioidy (hydrokodon, kodeina, tramadol) z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi lub bez oraz z adiuwantami lub bez. 3. Trzeci krok. <u>Silny i uporczywy ból</u>: silne opioidy (morfina, metadon, fentanyl, oksykodon, buprenorfina, tapentadol, hydromorfon, oksymorfon) z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi lub bez nich oraz z adiuwantami lub bez. <p>Ponadto, strategia zawierała proste i skuteczne wytyczne dotyczące podawania leków przeciwbólowych, aktualne do dziś. Główne komponenty obejmowały:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Doustne dawkowanie leków, gdy tylko jest to możliwe (w przeciwieństwie do dożylnych, doodbytniczych itp.) 2. Całodobowe podawanie leków, zamiast na żądanie pacjenta. Recepta musi być zgodna z właściwościami farmakokinetycznymi leków. 3. Leki przeciwbólowe należy przepisywać zgodnie z intensywnością bólu ocenianą na podstawie skali nasilenia bólu. W tym celu badanie kliniczne musi być połączone z odpowiednią oceną bólu. 4. Terapia zindywidualizowana (w tym dawkowanie) uwzględnia obawy pacjenta. Ta metoda zakłada, że nie ma znormalizowanej dawki w leczeniu bólu. Prawdopodobnie jest to największe wyzwanie w medycynie bólu, ponieważ dawkowanie musi być stale dostosowywane do pacjenta, równoważąc pożądane efekty przeciwbólowe z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. 5. Właściwe przestrzeganie dawkowania leków przeciwbólowych, ponieważ każda zmiana może prowadzić do nawrotu bólu. <p>Światowa Organizacja Zdrowia zaktualizowała wytyczne w 2018 roku.</p> <p>Zasady przewodnie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Celem optymalnego zarządzania bólem jest zmniejszenie bólu do poziomu, który zapewnia akceptowalną jakość życia. 2. Leczenie powinno opierać się na globalnej i dokładnej ocenie pacjenta, uznając, że poszczególni pacjenci doświadczają i wyrażają ból w różny sposób. 3. Należy zapewnić bezpieczeństwo pacjentów, opiekunów, świadczeniodawców opieki zdrowotnej, społeczności i społeczeństwa. 4. Plan leczenia bólu powinien obejmować leczenie farmakologiczne i może obejmować opiekę psychospołeczną. 5. Środki przeciwbólowe, w tym opioidy, muszą być zarówno dostępne, jak i niedrogie. 6. Podawanie leków przeciwbólowych powinno odbywać się doustnie, na czas, w formie zindywidualizowanej dla pacjenta i z dbałością o szczegóły. 7. Leczenie bólu nowotworowego powinno być zintegrowane jako część opieki onkologicznej. <p>Zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia bólu nowotworowego u dorosłych i młodzieży</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U dorosłych (w tym osób w podeszłym wieku) i młodzieży z bólem związanym z chorobą nowotworową niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol i opioidy na ogół należy stosować na etapie rozpoczynania leczenia bólu, samodzielnie lub w skojarzeniu, w zależności od oceny klinicznej i nasilenia bólu, w celu osiągnięcia szybkiej, skutecznej i bezpiecznej kontroli bólu. (<i>zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości</i>)

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



Kraj/ Region	Organizacja, rok wydania wytycznych, referencja	Zalecane leki/ substancje
		<ol style="list-style-type: none"> 2. U dorosłych (w tym osób starszych) i młodzieży z bólem związanym z chorobą nowotworową można rozważyć stosowanie dowolnego opioidu w celu utrzymania łagodzenia bólu, w zależności od oceny klinicznej i nasilenia bólu, w celu utrzymania skutecznej i bezpiecznej kontroli bólu. <i>(Zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości)</i> 3. Ból przebijający należy leczyć lekiem ratunkowym, którym powinien być opioid, taki jak morfinę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. 4. W celu utrzymania skutecznego i bezpiecznego uśmierzania bólu należy stosować regularnie doustną morfinę o natychmiastowym uwalnianiu lub morfinę o powolnym uwalnianiu. W przypadku obu preparatów jako lek ratunkowy należy zastosować doustną morfinę o natychmiastowym uwalnianiu. <i>(Silne zalecenie; dowody średniej jakości)</i> 5. U dorosłych (w tym osób w podeszłym wieku) i młodzieży z bólem związanym z chorobą nowotworową należy podać dodatkowe steroidy w celu uzyskania kontroli bólu, jeśli jest to wskazane. <i>(Silne zalecenie; dowody średniej jakości)</i> 6. U osób dorosłych (w tym osób starszych) i młodzieży z przerzutami do kości należy stosować bisfosfoniary w celu zapobiegania i leczenia bólu kości. <i>(Silne zalecenie; dowody średniej jakości)</i>.

PTBB - Polskie Towarzystwo Badania Bólu; PTMP - Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej; PTO - Polskie Towarzystwo Onkologiczne; PTMR - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej; PTaiIT - Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii; PTN - Polskie Towarzystwo Neurologiczne; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. *European Society for Medical Oncology*); EAPC - *European Association for Palliative Care*; NICE - Narodowy Instytut Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute of Clinical Excellence*); EFIC – Europejska Federacja Bólu (ang. *European Pain Federation*); APS – Amerykańskie Towarzystwo Bólu (ang. *American Pain Society*); CDC – Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*); NCCN - Krajowa Kompleksowa Sieć ds. Raka (ang. *National Comprehensive Cancer Network*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*).

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



Podsumowując, zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej skupiają się na wytycznych przedstawionych 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. W 2018 roku WHO zaproponowało uaktualnioną wersję, która skupiała się na optymalnym zarządzaniu bólem do poziomu, który zapewnia akceptowalną jakość życia. Co istotne, leczenie powinno opierać się na dokładnej i zindywidualizowanej ocenie pacjenta, z uwagi na to, że każdy z pacjentów odczuwa i wyraża ból inaczej. U dorosłych i młodzieży z bólem związanym z chorobą nowotworową w pierwszej linii leczenia zaleca się niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol i opioidy, samodzielnie lub w skojarzeniu, w zależności od oceny klinicznej i nasilenia bólu, w celu osiągnięcia szybkiej, skutecznej i bezpiecznej kontroli bólu. Następnie można rozważyć stosowanie dowolnego opioidu w celu utrzymania łagodzenia bólu ale rekomendowane jest stosowanie regularnie, doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu a jeśli z jakichś względów nie jest możliwe jej podanie – morfinę o przedłużonym uwalnianiu. Morfinę podaje się zwykle doustnie, ale można ją podać dożylnie lub podskórną, jeśli konieczne jest pilne złagodzenie bólu. Ból przebijający należy leczyć lekiem ratunkowym, którym powinien być opioid, taki jak morfina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu [29]. Wytyczne oparte na zaleceniach WHO opracowała *The British Pain Society* w 2010 roku [32], *European Society for Medical Oncology (ESMO)* w 2018 roku [33], *European Association for Palliative Care (EAPC)* w 2012 roku [34], *European Pain Federation (EFIC)* w 2018 roku [36], *American Pain Society (APS)* w 2009 i 2021 roku [37], [38], *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* w 2022 roku [39], *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* w 2012 i 2016 roku [40] i *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* w 2019 roku [41].

Ponadto, agencja *European Pain Federation (EFIC)* w 2021 roku wydała zalecenia dotyczące bólu nienowotworowego, a dokładnie bólu przewlekłego pierwotnego i wtórnego. W nowych wytycznych zaleca się, aby opioidów nie przepisywać osobom z przewlekłym bólem pierwotnym oraz jako „terapii pierwszego rzutu” w przewlekłych zespołach bólu wtórnego. Zamiast tego leczenie powinno skupić się na lekach nieopiodowych lub ustalonej terapii nefarmakologicznej (np. ćwiczenia fizyczne, terapie psychologiczne) i rozważyć przepisywanie opioidów tylko wtedy, gdy te terapie pierwszego rzutu nie działają, nie są tolerowane lub są przeciwwskazane [35].

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 analgezji multimodalnej, co pozwala na poszerzenie spektrum efektu analgetycznego innych

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



leków przeciwbólowych oraz na zmniejszenie dawki całkowitej analgetyków opioidowych. Tutaj wymienia się paracetamol, metamizol 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 trzeciego stopnia drabiny analgetycznej WHO w niskich dawkach u chorych z bólem umiarkowanym (morfina w dawce do 30 mg na dobę). U chorych na nowotwory o silnym natężeniu bólu lekami pierwszego wyboru są analgetyki opioidowe trzeciego stopnia drabiny analgetycznej. Zalicza się do nich morfinę, oksykodon, hydromorfon (nieдоступny w Polsce), oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfinę, tapentadol i metadon [30]. 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 analgetyka opioidowego do ustalania dawki z leków o natychmiastowym uwalnianiu, kontrolowanym lub zmodyfikowanym uwalnianiu, natomiast do długoterminowego stosowania wyłącznie z leków o kontrolowanym uwalnianiu (morfina, 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 [31].

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



2.8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE

U pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy, obserwuje się pogarszający się stopniowo stan zdrowia fizycznego i psychicznego. Intensywny ból, niezależnie od tego, czy jest spowodowany chorobą nowotworową, czy nie, charakteryzuje się wyraźnym pogorszeniem jakości życia i postępem w kierunku kalectwa. Ze względu na częstotliwość występowania, dotkliwość i wpływ na społeczeństwo, terapia bólu została uznana 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.

Morfina od wielu lat jest uznana za złoty standard terapii w walce z bólem, zwłaszcza nowotworowym. Jej przeciwbólowe działanie oraz profil bezpieczeństwa został bardzo dobrze poznany na drodze wielu badań klinicznych. Interwencja wnioskowana, produkt leczniczy Oramorph®, niedawno dopuszczony do obrotu w Polsce produkt leczniczy, który zawiera siarczan morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w postaci kropli doustnych, podawanych co 4 godziny. Działanie terapeutyczne siarczanu morfiny nie ma jasno określonej dawki granicznej, a zwiększenie dawki wydaje się zwykłym sposobem określenia minimalnej skutecznej dawki potrzebnej do uzyskania odpowiedniej kontroli bólu indywidualnie dla każdego pacjenta [5].

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®) [60].

Niewątpliwie zaletą stosowania produktu leczniczego Oramorph® jest możliwość podania kropli doustnych we wszystkich sytuacjach klinicznych, obejmujących nagłe wypadki, pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, pacjentów cierpiących z powodu trudności z połykaniem, u których zastosowano sondę lub poddanych żywieniu dojelitowemu przez przedśródną endoskopową gastrostomię (ang. *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy*, PEG), pacjentów z lękiem przed iniekcją czy z jakościowym zaburzeniem świadomości, co może wiązać się z ryzykiem nieprawidłowego przyjmowania doustnych postaci leku w postaci tabletek przez osoby starsze i osłabione.

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



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 zapewnia szybki efekt przeciwbólowy. Z kolei stała biodostępność z przewodu pokarmowego na poziomie 25% wiąże się z większą stabilnością dawkowania, unikając stosowania ponadterapeutycznych dawek analgetyków opioidowych.

Podawanie doustnego roztworu morfiny wiąże się z brakiem wpływu innych leków na etap uwalniania i rozpuszczania oraz ze zmniejszonym ryzykiem zmian parametrów wchłaniania poszczególnych leków, wynikających z interakcji w sytuacji polifarmakoterapii.

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.

Produkt Oramorph® jest zarejestrowany od 1. roku życia, co obejmuje populację nieco szerszą niż Sevredol®, który jest zarejestrowany od 3. roku życia a refundowany od 6 roku życia.

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.

W przypadku pacjentów z silnym, nieustępującym bólem, w szczególności bólem nowotworowym, kwalifikujących się do leczenia siarczanem morfiny, których codzienne funkcjonowanie w wyniku wysokiej aktywności choroby i jej szybkiego i ciężkiego przebiegu jest znacznie utrudnione, zapewnienie dostępu do doustnego leczenia za pomocą morfiny, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności bólowe, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną.

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



3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi doustne podawanie siarczanu morfiny (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [4].

Wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Oramorph® dotyczy leczenia bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Zgodnie z warunkami rejestracji produktu leczniczego produkt 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 jest zatem węższe od zarejestrowanego, gdyż ogranicza się do bólu wywołanego przed konkretne jednostki chorobowe o charakterze przewlekłym.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Oramorph®, zalecono dawkowanie w zależności od grupy wiekowej pacjentów: dla dzieci od 1. roku życia do 5. roku życia zalecana jest maksymalna dawka 5 mg siarczanu morfiny, odpowiadająca 0,25 ml, czyli 4 kroplom Oramorph® doustnie co 4 godziny; dla dzieci od 6. do 12. roku życia zaleca się dawkę 5-10 mg, co odpowiada 0,25-0,5 ml, czyli 4-8 kroplom Oramorph® doustnie co 4 godziny, natomiast dla młodzieży i dorosłych zaleca się dawkę początkową w zakresie 10-20 mg, odpowiadającą 0,5-1,0 ml czyli 8-16 kroplom co 4-6 godzin, w zależności od potrzeb. Ponadto, w ChPL można znaleźć informację, że dawka leku jest ustalana w zależności od natężenia bólu oraz indywidualnej sytuacji i wrażliwości pacjenta [4]. Wydaje się więc, że działanie terapeutyczne siarczanu morfiny nie ma jasno określonej dawki granicznej, a zwiększenie dawki jest zwykłym sposobem określenia minimalnej skutecznej dawki potrzebnej do uzyskania odpowiedniej kontroli bólu.

Zgodnie z Wezwaniem Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2022 (Nr sprawy: R221121813) przedłożono pełny komplet analiz HTA; wezwanie do procesowania w trybie obejmującym ocenę dokumentacji HTA przez AOTMiT przemawia za uwzględnieniem przez Ministra Zdrowia możliwości utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Oramorph®.

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Oramorph®, w tym dawkowania i sposobu podania, znajdują się w Aneksie (rozdz. 9.1.) do niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego.

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA SIARCZANU MORFINY

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 osi podwzgórzowo-przysadkową [4].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – siarczanu morfiny w postaci doustnych kropli (produkt leczniczy Oramorph®, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) brano pod uwagę finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1] odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy przeprowadzić porównanie wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi w danej populacji w danym wskazaniu [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana *vs* refundowana

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



technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii opcjonalnych z innymi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Produkty lecznicze zawierające siarczan morfiny o niezmodyfikowanym (natychmiastowym) uwalnianiu (w tym 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.

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 w Polsce jest znacznie ograniczona, więc w praktyce pacjenci mają ograniczoną możliwość stosowania doustnej farmakoterapii morfiną. W związku z tym, produkt leczniczy Oramorph® w postaci kropli doustnych, który również zawiera siarczan morfiny o niezmodyfikowanym uwalnianiu mógłby zastąpić, po uzyskaniu refundacji, jedyny refundowany produkt leczniczy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Sevredol®) [60]. Zatem jako podstawowy komparator dla produktu Oramorph® wybrano produkt leczniczy Sevredol®. 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 tym samym zakresie wskazań do terapii i tym samym etapie leczenia bólu co siarczan morfiny w postaci doustnych kropli (produkt leczniczy Oramorph®).

Charakterystyka Produktu Leczniczego Sevredol® (20 mg) wskazuje, że produkt jest zarejestrowany do stosowania w populacji pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci od 6. roku życia a jego refundacja oprócz nowotworów złośliwych obejmuje także neuralgię popółpaściową przewlekłą oraz wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I, w skład której wchodzi odruchowa dystrofia współczulna i typu II,

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



która obejmuje kaulgalgię. 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 [58] 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 roku życia nie jest objęte refundacją. W związku z tym jako komparator dodatkowy wybrano siarczan 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 nieopiodowych lekach przeciwbólowych a jego refundacja oprócz nowotworów złośliwych, obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji. Co ważne morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt Morfini Sulfas WZF [59]), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem może być stosowana również u noworodków, a więc w szerszej populacji niż produkt leczniczy Sevredol®. Pomimo, że morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań jest refundowana i zarejestrowana niezależnie od wieku [59] (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.

Podsumowując, podstawową technologią opcjonalną stosowaną w leczeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulgalgii będzie siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym, natychmiastowym działaniu (produkt leczniczy Sevredol®, 20 mg) a jako komparator dodatkowy wybrano siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć.

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



5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja jest lekiem przeciwbólowym, poszukiwanymi punktami końcowymi z zakresu skuteczności klinicznej będą:

- 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 morfinę przez cały 12 godzinny odstęp między kolejnymi dawkami;
- ulga w bólu w skali katerycznej 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;
- odsetek pacjentów z redukcją bólu o >50% względem wartości wyjściowych.

Ponadto, do istotnych analizowanych punktów końcowych będzie zaliczana jakość życia, oceniana na podstawie kwestionariusza stanu zdrowia (ang. King's Brief Interstitial Lung Disease, KBILD) i uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7) oraz stan sprawności według Karnofsky'ego i satysfakcja z przyjmowanego leczenia.

Profil 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).

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



6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU BÓLU

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Dotychczas (luty 2023) nie odnaleziono stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (siarczan morfiny w postaci doustnych kropli) oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu pacjentów z silnym bólem lub bólem nieustępującym po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności z bólem nowotworowym.

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



Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (luty 2023).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT (lub Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Siarczan morfiny (produkt leczniczy Oramorph®; krople doustne, roztwór) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [42]	Brak rekomendacji [42]
Siarczan morfiny (produkt leczniczy Sevredol®; tabletki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu) [Komparator]	Brak rekomendacji [42]	Brak rekomendacji [42]
Siarczan morfiny (Morphini sulfas WZF®; roztwór do wstrzykiwań) [Komparator]	Brak rekomendacji [42]	Brak rekomendacji [42]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RP – Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RK – Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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



6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych, takich jak:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba);*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*

pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej, siarczanu morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph®) oraz komparatora podstawowego – siarczanu morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu (produkt leczniczy Sevredol®) i komparatora dodatkowego – siarczanu morfiny w postaci wstrzyknięć (produkt leczniczy Moprhini Sulfas WZF®).

Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena interwencji wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (luty 2023).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Brak rekomendacji [43]	-
	Komparator Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu	Brak rekomendacji [43]	-
	Komparator Siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć	Brak rekomendacji [43]	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Brak rekomendacji [44]	

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



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Komparator Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu	Brak rekomendacji [44]	-
	Komparator Siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć	Brak rekomendacji [44]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Brak rekomendacji [45]	-
	Komparator Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu	Brak rekomendacji [45]	-
	Komparator Siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć	Brak rekomendacji [45]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Brak rekomendacji [46]	-
	Komparator Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu	Brak rekomendacji [46]	-
	Komparator Siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć	Brak rekomendacji [46]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana Siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu	Brak rekomendacji [47]	-
	Komparator Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu	Brak rekomendacji [46]	-
	Komparator Siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć	Brak rekomendacji [46]	-

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczuanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana Siarczuan morfiny w postaci doustnego roztworu	Pozytywna rekomendacja [54] Agencja utrzymuje decyzję dotyczącą wpisu siarczuanu morfiny w postaci doustnego roztworu (produkt leczniczy Oramorph®) na listę leków refundowanych we wskazaniu i w dawce uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.	2014
		Pozytywna rekomendacja [53] Agencja opowiada się za utrzymaniem wpisu siarczuanu morfiny w postaci doustnego roztworu (produkt leczniczy Oramorph®) na listę leków refundowanych we wskazaniu i w dawce uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.	2010
	Komparator Siarczuan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu	Pozytywna rekomendacja [49], [50], [51], [52] Agencja utrzymuje decyzję dotyczącą wpisu siarczuanu morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu (produkt leczniczy Sevredol®) na listę leków refundowanych we wskazaniu i w dawce uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.	2006, 2011, 2014, 2016
		Pozytywna rekomendacja [48] Agencja opowiada się za utrzymaniem wpisu siarczuanu morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu (produkt leczniczy Sevredol®) na listę leków refundowanych we wskazaniu i w dawce uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.	2001
	Komparator Siarczuan morfiny w postaci wstrzyknięć	Brak rekomendacji [55]	-
Gemeinsamer Bundesausschuß (G-Ba)	Interwencja wnioskowana Siarczuan morfiny w postaci doustnego roztworu	Brak rekomendacji [56]	-
	Komparator Siarczuan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu	Brak rekomendacji [56]	-
	Komparator Siarczuan morfiny w postaci wstrzyknięć	Brak rekomendacji [56]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana Siarczuan morfiny w postaci doustnego roztworu	Brak rekomendacji [57]	-
	Komparator Siarczuan morfiny w postaci tabletek	Brak rekomendacji [57]	-

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



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
	powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu		
	Komparator Siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć	Brak rekomendacji [57]	-

Dotychczas (luty 2023) żadna, oprócz *Haute Autorité de Santé* (HAS), z ww. agencji nie wydała rekomendacji w zakresie finansowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (kropli) w analizowanym wskazaniu. Agencja *Haute Autorité de Santé* (HAS) w 2010 roku wydała pozytywną opinię za umieszczeniem na liście leków refundowanych siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu we wskazaniu i w dawce uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu [53]. Ponowną ocenę przeprowadzono w 2014 roku, jednak nie zmieniło to decyzji agencji [54].

Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku komparatorów. Żadna, oprócz *Haute Autorité de Santé* (HAS), z ww. agencji nie wydała rekomendacji w zakresie finansowania siarczanu morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu, będącym komparatorem podstawowym, lub siarczanem morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięcia (domięśniowego, podskórnego lub dożylnego), będącego komparatorem dodatkowym. Pozytywna opinia dla umieszczenia siarczanu morfiny w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Sevredol®) na liście leków rekomendowanych po raz pierwszy pojawiła się w 2001 roku [48] i nie zmieniła się po czterokrotnej ponownej ocenie przeprowadzonej w 2006, 2011, 2014 i 2016 roku [49], [50], [51], [52]. Agencja oceniła korzyści ze stosowania produktu leczniczego Sevredol® w zwalczaniu bólu intensywnego i/lub opornego na słabsze leki przeciwbólowe, silnego bólu nowotworowego, ciężkiego nienowotworowego bólu ostrego (ból pooperacyjny), ciężkiego przewlekłego bólu pochodzenia neuropatycznego, intensywnego i/lub uporczywego bólu występującego w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego lub biodrowego oraz przewlekłego bólu krzyża, jako znaczące.

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



7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie 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. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf>
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); <http://www.aotm.gov.pl/> (luty 2023).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (luty 2023)
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Oramorph® (luty 2023)
- [6] 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)
- [7] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10. <https://icd.who.int/browse10/2010/en#/R52> (luty 2023)
- [8] International Association for the Study of Pain. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain> (styczeń 2023)
- [9] Wordliczek J., Dobrogowski J. Leczenie bólu. PZWL, Warszawa 2007: 11–27.
- [10] Thor P. (red.) Podstawy patofizjologii człowieka. Kraków; Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne VESALIUS, 2009.
- [11] Domżał T M. Ból przewlekły – problemy kliniczne i terapeutyczne. Pol Prz Neurol 2008; 1: 1-8.
- [12] Konturek S. Fizjologia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny. Wrocław; Elsevier Urban&Partner, 2007.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Goudas L.C., Bloch R., Gialeli-Goudas M. et al.: The epidemiology of cancer pain. Cancer Invest. 2005, 23(2): 182-90.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. British Medical Bulletin, s. 13–27, 2004
- [20] Crellin DJ, Harrison D, Santamaria N et al. Systematic review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale for assessing pain in infants and children: is it reliable, valid, and feasible for use? Pain, 2015, 156 (11), s. 2132-51.
- [21] <https://pl.wikipedia.org/wiki/B%C3%B3l> (luty 2023)
- [22] Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. 2010, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology 24: 769-781.
- [23] IASP tak Force on Taxonomy. Part III: Pain terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage (with later updates. In: Merskey H, Bogduk N (eds) Classification of chronic pain, Second Edi. IASP Press, Seattle, pp 209-214.
- [24] Winiarczyk K, Knetki-Wróblewska M. Breakthrough pain in cancer patients. Oncol Clin Pract 2016; 12: 1–6.
- [25] Vellucci R., Fanelli G., Pannuti R. i wsp. What to do, and what not to do, when diagnosis and treating breakthrough cancer pain (BTcP): expert opinion. Drugs 2016; 11: 1–16.

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



- [26] Davies A., Buchanan A., Zeppetella G. i wsp. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2013; 46: 619–628.
- [27] Portenoy R.K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129–134.
- [28] Pogorzelszyk K, Synowec J, Basiński A, Ślęzak D, Robakowska M, Żuratyński P, Mędrzycka-Dąbrowska W. Analiza kosztowa leczenia pacjentów bólowych na przykładzie Klinicznego Oddziału Ratunkowego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. *Ból* 2019; 20 (2 / X Zjazd PTBB): 15-20.
- [29] 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)
- [30] 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,
- [31] 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.
- [32] Cancer Pain Management. A perspective from the British Pain Society, supported by the Association for Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners, The British Pain Society, 2010.
- [33] Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer pain. An ESMO guide for patients. 2018, *Ann Oncol* 29, Suppl 4: 166–191.
- [34] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–68.
- [35] Hauser W, Morlion B, Vowles KE et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. 2021, *European Journal of Pain* Volume 25, Issue 5 p. 949-968.
- [36] Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. 2018, *European Journal of Pain* Volume 23, Issue 4 p. 660-668.
- [37] Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG et al; American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009 Feb;10(2):113-30.
- [38] Aman MM, Mahmoud A, Deer T, Sayed D, Hagedorn JM, Brogan SE, Singh V, Gulati A, Strand N, Weisbein J, Goree JH, Xing F, Valimahomed A, Pak DJ, El Helou A et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. *J Pain Res.* 2021 Jul 16;14:2139-2164.
- [39] Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. *MMWR*, November 4, 2022, vol. 71, no. 3.
- [40] NICE. Palliative care for adults: strong opioids for pain relief. Clinical guideline, 2012.
- [41] Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Aug 1;17(8):977-1007.
- [42] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=oramorph&searchphrase=all&Itemid=101> (luty 2023)
- [43] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#S> (luty 2023)
- [44] <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports> (luty 2023)
- [45] <https://www.nice.org.uk/search?q=morphine> (luty 2023)
- [46] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/?active-tab=0&node-id=6990&keywords=morphine&filter-3561=&filter-3567=&filter-3803=&from=&to=&total-results-0=12&total-results-1=0> (luty 2023)
- [47] <https://awttc.nhs.wales/search-results/> (luty 2023)
- [48] https://www.has-sante.fr/jcms/c_399094/fr/sevredol-morphine-sulfate-de (luty 2023)

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



- [49] https://www.has-sante.fr/jcms/c_460158/fr/moscontin-sevredol-morphine-sulfate-de (luty 2023)
- [50] https://www.has-sante.fr/jcms/c_1062732/fr/moscontin-sevredol-morphine-sulfate-de (luty 2023)
- [51] https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735585/fr/moscontin-sevredol-morphine-sulfate-de (luty 2023)
- [52] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2671743/fr/moscontin-sevredol-morphine-sulfate-de (luty 2023)
- [53] https://www.has-sante.fr/jcms/c_1013233/fr/oramorph-sulfate-de-morphine (luty 2023)
- [54] https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735576/fr/oramorph-sulfate-de-morphine (luty 2023)
- [55] https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche?text=morphine&tmpParam=&opSearch=&types=technologies (luty 2023)
- [56] <https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=morphine> (luty 2023)
- [57] <https://www.sbu.se/en/search/?q=morphine> (luty 2023)
- [58] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sevredol®.
- [59] Charakterystyka Produktu Leczniczego Morphini sulfas WZF®.
- [60] Uzasadnienie wniosku: Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA, NFZ), 2022.
- [61] 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.
- [62] <https://instytutleczeniabolu.pl/82/neuralgia-popolpascowa> (luty 2023)
- [63] Przeklasa-Muszyńska A. Neuralgia popółpaścowa. *Medycyna Bólu MCKPUJ*, Kraków 2008: 1–6.

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



8. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja bólu wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [6].	14
Tabela 2. Wpływ bólu przebijającego na jakość życia chorych [26].	20
Tabela 3. Wpływ bólu przebijającego na jakość życia chorych [27].	20
Tabela 4. Koszt farmakoterapii oraz sprzętu jednorazowego eksploatowanego w 2017 roku na KOR u pacjentów bólowych z uwzględnieniem podziału na grupy ICD-10 [28].	22
Tabela 5. Sposób refundacji leków w sprawie leczenia bólu silnego, w szczególności nowotworowego, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na styczeń 2023) [4].	25
Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia bólu, w szczególności bólu nowotworowego (styczeń 2023).	29
Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (luty 2023).	52
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (luty 2023).	53
Tabela 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny w postaci doustnych kropli) [5].	61
Tabela 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sevredol® (siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu) oraz Morphini sulfas WZF® (siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania) [48], [49].	68

Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczaniu, krople doustne, roztwór) stosowany w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ORAMORPH® i KOMPARATORÓW

Tabela 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oramorph® (siarczan morfiny w postaci doustnych kropli) [4].

Siarczan morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór)	
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, naturalne alkaloidy opium, kod ATC: N02AA01.
Mechanizm działania	<p>Morfina wiąże się z określonymi receptorami znajdującymi się w ośrodkowym układzie nerwowym i w różnych narządach obwodowych. Wrażenie bólu i afektywna reakcja na ból są zmniejszane przez interakcję z receptorami ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p><u>Działanie na ośrodkowy układ nerwowy</u></p> <p>Morfina ma działanie przeciwbólowe zależne od dawki. Może działać na zachowanie psychomotoryczne i prowokować, w zależności od dawek, uspokojenie lub pobudzenie. Morfina ma działanie przeciwkaszlowe, uspokajające i antydiuretyczne, działa depresyjnie na ośrodek oddechowy i ośrodek kaszlowy nawet w dawkach terapeutycznych. Działanie morfiny na ośrodek wymiotny (przez strefę chemoreceptora) oraz na opróżnianie żołądka nadaje jej zmienne właściwości wymiotne (może mieć działanie wymiotne przy podawaniu w mniejszych dawkach oraz u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie przyjmowali morfiny lub może mieć działanie przeciwwymiotne przy większych dawkach i powtarzanym podawaniu). Morfina powoduje zwężenie źrenic pochodzenia ośrodkowego, które może być również objawem przewlekłego zatrucia.</p> <p><u>Działanie obwodowe</u></p> <p>Zaparcie, skurcz zwieraczy dróg żółciowych, zwiększenie napięcia mięśniówki pęcherza moczowego i zwieraczy pęcherza, opóźnienie opróżniania żołądka z powodu zwężenia odźwiernika, zaczerwienienie twarzy, pokrzywka i świąd w wyniku uwalniania histaminy, a u chorych na astmę skurcz oskrzeli, wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkową, a w konsekwencji wpływ na hormonalne działanie kortykosteroidów, hormonów płciowych, prolaktyny i hormonu antydiuretycznego. Możliwe jest wystąpienie objawów klinicznych w wyniku tych zmian hormonalnych.</p>
Postać farmaceutyczna	Krople doustne, roztwór. Prawie bezbarwny roztwór wodny.
Wskazania do stosowania	Silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy. Lek Oramorph® wskazany jest u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.
Dawkowanie	<u>Dawkowanie</u> Dawka Oramorph® jest ustalana w zależności od natężenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta. Pod kontrolą lekarską można zwiększyć dawkę w zależności od stopnia nasilenia bólu oraz w zależności od wcześniejszego stosowania leków przeciwbólowych. Zalecana dawka zależy od indywidualnego nasilenia bólu i jest podana w poniższej tabeli w oparciu o pojedynczą dawkę od 0,2 do 0,3 mg morfiny siarczaniu /kg masy ciała.

Siarczan morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór)

Dawkowanie

- dzieci 1-5 lat (10-20 kg): maksymalna dawka 5 mg morfiny siarczanu (odpowiadająca 0,25 ml, tj. 4 krople Oramorph, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) co 4 godziny;
- dzieci 6-12 lat (20-40 kg): maksymalna dawka 5-10 mg morfiny siarczanu (odpowiadająca 0,25-0,5 ml, tj. 4-8 kropli Oramorph, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) co 4 godziny;
- młodzież 13-16 lat (40-50 kg): dawka początkowa zwykle 10-20 mg morfiny siarczanu (odpowiadająca 0,5-1,0 ml, tj. 8-16 kropli Oramorph, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) co 4-6 godzin;
- dorośli i młodzież powyżej 16 lat: dawka początkowa zwykle 10-20 mg morfiny siarczanu (odpowiadająca 0,5-1,0 ml, tj. 8-16 kropli Oramorph, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) co 4-6 godzin.

Ze względu na swoje stężenie lek Oramorph® nie jest odpowiedni dla dzieci, które nie ukończyły 1. roku życia. Lek Oramorph® nie jest przeznaczony do długotrwałego leczenia.

Dawkę określa się, zliczając krople z butelki o pojemności 20 ml (1 kropla = 1,25 mg morfiny siarczanu):

- 4 krople = 5 mg morfiny siarczanu;
- 8 kropli = 10 mg morfiny siarczanu;
- 16 kropli = 20 mg morfiny siarczanu;
- 24 krople = 30 mg morfiny siarczanu.

Lekarz decyduje o czasie trwania leczenia w zależności od stanu pacjenta i zaburzeń bólowych. W żadnym wypadku lek Oramorph® nie powinien być podawany dłużej niż jest to absolutnie konieczne. Jeżeli ze względu na charakter i nasilenie choroby konieczne wydaje się długotrwałe leczenie przeciwbólowe z użyciem Oramorph®, należy wprowadzić staranny i regularny monitoring w krótkich odstępach czasu (w razie potrzeby poprzez czasowe zawieszenie stosowania leku w celu oceny, czy i w jakim stopniu konieczne jest dalsze stosowanie leczenia). W razie potrzeby należy zastosować bardziej odpowiednie postacie farmaceutyczne. W przypadku bólu chronicznego preferowany jest stały schemat dawkowania

Populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów, których nie powinno się poddawać sedacji, należy zmniejszyć dawkę. Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej) oraz pacjenci w ogólnie złym stanie zdrowia mogą wykazywać większą wrażliwość na morfinę. W związku z tym przy dostosowywaniu dawki należy zachować większą ostrożność i (lub) zastosować dłuższe odstępy pomiędzy dawkami. Jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek oraz pacjentów z podejrzeniem przedłużonego przesuwania treści pokarmowej przez żołądek i jelita, dawka leku Oramorph® powinna być ustalana szczególnie ostrożnie.

Zależność między różnymi drogami podania

Siarczan morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór)	
	<p>Dawkowanie morfiny różni się w zależności od drogi podania. Gdy pacjenci są przestawiani z innych preparatów morfiny na Oramorph®, właściwe może być miareczkowanie dawki. Przy przechodzeniu z jednej drogi podania (podskórna, dożylna) na podanie doustne należy uwzględnić następujące współczynniki konwersji w celu utrzymania tej samej biodostępności morfiny i porównywalnego działania przeciwbólowego: x2 dla drogi podskórnej, x3 dla podania dożylnego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Przerwanie leczenia</u></p> <p>W przypadku nagłego przerwania podawania leków opioidowych może dojść do wystąpienia zespołu odstawiennego. Dlatego też dawka powinna być stopniowo zmniejszana przed zaprzestaniem stosowania.</p>
Sposób podawania	<p style="text-align: center;">Do stosowania doustnego. Roztwór powinien być podawany z pewną ilością płynu (woda lub sok), niezależnie od posiłków.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych; <ul style="list-style-type: none"> • ostre zatrucie alkoholem; • pobudzenie u pacjentów w wyniku picia alkoholu lub przyjmowania produktów nasennych; <ul style="list-style-type: none"> • podejrzenie niedrożności porażennej jelita; • „zespół ostrego brzucha”; • ostre choroby wątroby (zapalenie wątroby, porfiria wątrobowa); • uraz głowy i stany z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym; <ul style="list-style-type: none"> • napady astmy oraz ostra i ciężka niedrożność oskrzeli; • niewydolność oddechowa lub depresja oddechowa, w przypadku, gdy wentylacja mechaniczna nie jest możliwa; • jednoczesne podawanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub w ciągu 2 tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO; <ul style="list-style-type: none"> • ciąża i karmienie piersią.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;">Zachować szczególną ostrożność stosując lek w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z obturacyjnymi zaburzeniami oddechowymi, zmniejszoną rezerwą oddechową (np. kifoskolioza, rozemda lub poważna otyłość); <ul style="list-style-type: none"> • serce płucne; • w stanach z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, o ile nie jest prowadzona wentylacja mechaniczna; <ul style="list-style-type: none"> • hipotensja w warunkach hipowolemii; • jeśli u pacjenta występują zaburzenia świadomości; • znanego uzależnienia od opioidów. Pacjentom uzależnionym od opioidów można przepisać morfinę, jeśli wydaje się to niezbędne w leczeniu bólu, szczególnie w stanach ostrych. Zalecane jest szczególne monitorowanie leczenia; <ul style="list-style-type: none"> • w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji; • w ciągu 24 godzin przed poddaniem pacjenta chłodotomii. W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie leczenia morfiną; • u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek lub wątroby, zapaleniem trzustki, obrzękiem śluzowatym, niewydolnością kory nadnerczy, niedoczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym, przerostem prostaty z zaleganiem moczu (ryzyko rozerwania pęcherza moczowego z powodu zatrzymania moczu); <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z zapalnymi lub obturacyjnymi chorobami jelit; • u pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych lub chorobami dróg moczowych, lub skurczami dróg żółciowych i moczowodów z powodu tworzenia się kamieni, ponieważ morfina może nasilić te objawy; <ul style="list-style-type: none"> • po operacji wpływającej na drogi żółciowe, ponieważ morfina może powodować ból brzucha;

Siarczan morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór)	
	<ul style="list-style-type: none">• opóźnienie opróżniania żołądka. Morfina powoduje zmniejszenie motoryki żołądka. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów, których ten stan wcześniej dotyczył;• padaczka lub zwiększona skłonność do napadów. Morfina obniża próg drgawkowy u pacjentów chorych na epilepsję. Morfinę należy podawać pod ścisłą kontrolą lekarza u pacjentów cierpiących na padaczkę, a dawkę należy dostosowywać indywidualnie;• równoczesne podawanie agonistów lub antagonistów morfiny. Objawy odstawienia można przyspieszyć przez podanie mieszanego agonisty/antagonisty środka przeciwbólowego (np. pentazocyny, butorfanolu, buprenorfiny, nalbufiny). <p>Ostrożne dawkowanie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością serca i upośledzeniem czynności wątroby lub nerek (w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę). Podawanie morfiny może prowadzić do znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z upośledzeniem zdolności utrzymania homeostazy (np. zmniejszenie objętości krwi, jednoczesne podawanie fenotiazyn lub niektórych leków znieczulających). Potencjał nadużycia morfiny jest podobny jak w przypadku innych silnych leków opioidowych, dlatego morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzależnienie i zespół odstawienny (abstynencyjny)</u></p> <p>Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznej i/lub psychicznej zależności lub tolerancji na lek. Ryzyko wzrasta wraz z czasem stosowania leku, a także przy wyższych dawkach. Nie jest to jednak dominujący problem w leczeniu pacjentów z silnym bólem. Stosowanie dawek terapeutycznych przez okres od 1 do 2 tygodni może prowadzić do fizycznego i psychicznego uzależnienia. Codzienne podawanie pacjentom z przewlekłym bólem znacząco zmniejsza ryzyko uzależnienia fizycznego i psychicznego. Indywidualne przypadki uzależnienia były rozpoznawane już po 2-3 dniach terapii. Ryzyko może zostać zmniejszone, gdy lek jest podawany zgodnie z ustalonym harmonogramem. Przerwanie po wielokrotnym podaniu lub podaniu antagonistów opioidowych może prowadzić do typowej sytuacji odstawienia (zespół odstawienia). Nagłe przerwanie po długotrwałym leczeniu może doprowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych w ciągu kilku godzin. Zespół odstawienia osiąga maksimum 36-72 godzin po zaprzestaniu terapii morfinowej. Objawy można zminimalizować poprzez dostosowanie dawki lub postaci dawkowania oraz stopniowe wycofywanie morfiny. Występuje tolerancja krzyżowa z innymi opioidami.</p> <p>W porównaniu z chorymi, którzy nie są operowani, stosowanie Oramorph® wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedrożności jelit lub depresji oddechowej w fazie pooperacyjnej, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u chorych przed i po operacji. Ze względu na działanie przeciwbólowe morfiny możliwe jest maskowanie poważnych powikłań wewnątrzbrzusznych, takich jak np. perforacja jelita.</p> <p style="text-align: center;"><u>Niewydolność nadnerczy</u></p> <p>Opioidowe środki przeciwbólowe mogą powodować odwracalną niewydolność kory nadnerczy wymagającą monitorowania i zastępczej terapii glikokortykoidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi. W przypadku istniejącej wcześniej niewydolności kory nadnerczy (np. choroba Addisona) należy monitorować stężenie kortyzolu w osoczu krwi i w razie potrzeby należy zastąpić kortykosteroidy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ostry zespół wieńcowy (ang. <i>Acute Coronary Syndrome</i>, ACS) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (<i>Sickle Cell Disease</i>, SCD)</u></p> <p>Ze względu na możliwy związek między ACS a stosowaniem morfiny u pacjentów z SCD leczonych morfiną w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego uzasadnione jest ścisłe monitorowanie objawów ACS.</p>

Siarczan morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór)	
	<p style="text-align: center;"><u>Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny</u></p> <p>Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu płciowego, impotencję lub brak miesiączki. Ze względu na swoje właściwości mutagenne morfina powinna być podawana mężczyznom i kobietom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, gdy stosują oni skuteczną antykoncepcję. Podczas stosowania morfiny, szczególnie u pacjentów dotychczas leczonych dużymi dawkami, może wstąpić hiperalgezia, która nie ustępuje po dalszym zwiększeniu dawki leku. Konieczne może być zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana opioidu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne</u></p> <p>Jednoczesne stosowanie Oramorph® i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne leki, może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na te zagrożenia jednoczesne przepisywanie z lekami uspokajającymi powinno być ograniczone do grupy pacjentów, dla których niemożliwe są alternatywne metody leczenia. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu Oramorph® jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą dawkę skuteczną, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. Pacjenci powinni być uważnie obserwowani w kierunku objawów i oznak depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów, aby byli świadomi możliwości wystąpienia tych objawów.</p> <p style="text-align: center;">Stężenia morfiny w osoczu mogą być zmniejszone przez ryfampicynę. Należy obserwować działanie przeciwbólne morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną.</p> <p style="text-align: center;"><u>Doustna terapia przeciwpłytkowa inhibitorem P2Y12</u></p> <p style="text-align: center;">W pierwszym dniu leczenia skojarzonego inhibitorem P2Y12 i morfiną obserwowano zmniejszenie skuteczności leczenia inhibitorem P2Y12.</p> <p style="text-align: center;">Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml (16 kropeł), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Jednoczesne stosowanie produktów uspokajających, znieczulających, nasennych, wyciszających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, fenotiazyn lub alkoholu nasila działanie depresyjne morfiny na ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza depresyjne działanie na oddychanie (depresja oddechowa).</p> <p style="text-align: center;"><u>Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub leki pokrewne</u></p> <p>Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu na skutek addytywnego działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas trwania równoczesnego stosowania powinny być ograniczone.</p> <p>Leki o działaniu antycholinergicznym (np. leki psychotropowe, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwwymiotne, leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona) mogą nasilać antycholinergiczne działania niepożądane opioidów (np. zaparcia, suchość w ustach lub zaburzenia mikcji).</p> <p>Mieszani agoniści/antagoniści opioidowi (np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) zmniejszają działanie przeciwbólne poprzez konkurencyjne hamowanie receptorów z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia.</p>

Siarczan morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór)	
	<p>Jeżeli w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem podawania morfiny będą stosowane inhibitory monoaminooksydazy lub jeżeli będą one podawane jednocześnie z morfiną, mogą wystąpić zagrażające życiu działania na ośrodkowy układ nerwowy, oddychanie lub krążenie.</p> <p>Cymetydyna hamuje metabolizm morfiny. Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznanne. Niemniej cymetydyna powinna być stosowana z ostrożnością, przynajmniej na początku leczenia, a dawki powinny być zwiększane stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy.</p> <p>Morfina może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie i przeciwnadciśnieniowych.</p> <p>Ryfampicyna w dużym stopniu indukuje metabolizm morfiny podawanej doustnie. Może być konieczne zwiększenie dawki.</p> <p>U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych morfiną obserwowano opóźnioną i zmniejszoną ekspozycję na doustną terapię przeciwpłytkową inhibitorem P2Y12. Interakcja ta, może być związana ze zmniejszoną ruchliwością przewodu pokarmowego i dotyczyć innych opioidów. Znaczenie kliniczne nie jest znane, jednak dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności inhibitora P2Y12 u pacjentów otrzymujących jednocześnie morfinę i inhibitor P2Y12 (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można wstrzymać podawania morfiny, a szybkie hamowanie P2Y12 uznaje się za kluczowe, można rozważyć zastosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y12.</p> <p>Klomipramina i amitryptylina wzmacniają działanie przeciwbólowe morfiny, co można częściowo przypisać zwiększonej biodostępności. Konieczne może być dostosowanie dawki. Należy unikać jednoczesnego stosowania z alkoholem.</p>
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p style="text-align: center;"><u>Ciąża</u></p> <p>Nie wolno podawać morfiny w czasie ciąży, ponieważ badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na zdrowie noworodka. Stosowanie morfiny podczas porodu nie jest zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u noworodka. Noworodki, których matki otrzymywały opioidowe leki przeciwbólowe podczas ciąży, powinny być obserwowane w kierunku objawów zespołu odstawienia (abstynencji) u noworodków. Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.</p> <p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania u matek w okresie karmienia piersią, ponieważ morfina przenika do mleka matki. U noworodków można zaobserwować objawy odstawienia, jeśli matki poddawane są długotrwałemu leczeniu. Dlatego przed podaniem produktu Oramorph konieczne jest odstawienie od piersi.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p> <p>Badania na zwierzętach wykazały, że morfina może zmniejszać płodność. Ze względu na swoje właściwości mutagenne morfina powinna być podawana mężczyznom i kobietom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, gdy stosują oni skuteczną antykoncepcję.</p>

Siarczan morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór)	
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	<p>Oramorph wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może wywoływać uczucie senności i zmniejszać czujność. Należy się tego spodziewać zwłaszcza po rozpoczęciu leczenia, po zwiększeniu dawki i przy zmianie leków, a także w połączeniu z alkoholem i substancjami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.</p> <p>Podczas przyjmowania produktu Oramorph pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Czas, po którym można bezpiecznie wznowić takie działania, w największym stopniu zależy od samego pacjenta i musi być określony przez lekarza.</p>
Działania niepożądane	<p>Działania niepożądane, które pojawiały się <u>bardzo często</u> ($\geq 1/10$) w przypadku stosowania Oramorph® to: zmienność nastroju, głównie euforia, ale też obniżenie nastroju (dysforia); <u>często</u> ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: 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), zawroty głowy, ból głowy, mioza (zwiężenie źrenicy oka), nudności, wymioty, zaparcia, anoreksja, dyspepsja i zaburzenia smaku, pocenie się, reakcja nadwrażliwości, pokrzywka, świąd.</p> <p style="text-align: center;"><u>Opis wybranych działań niepożądanych</u> <u>Zaburzenia psychiczne</u></p> <p>Morfina wykazuje różne psychiczne działania niepożądane, które pod względem ciężkości i charakteru występują u poszczególnych pacjentów w różny sposób (w zależności od osobowości i czasu trwania terapii).</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia oka</u></p> <p>Mioza (zwiężenie źrenicy oka) jest typowym objawem towarzyszącym.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u></p> <p>U pacjentów leczonych w warunkach intensywnej opieki medycznej zgłaszano niekardiogeny obrzęk płuc.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u></p> <p>W celu uniknięcia mdłości i wymiotów morfina może być podawana razem z lekiem przeciwwymiotnym. Zaparcia można leczyć lekiem przeczyszczającym.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zespół uzależnienia od leku i odstawienia (abstynencji)</u></p> <p>Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznej i (lub) psychicznej zależności lub tolerancji na lek. W przypadku nagłego przerwania podawania leków opioidowych lub podania antagonistów opioidowych może dojść do wystąpienia zespołu odstawiennego, który może też czasami wystąpić między dawkami. Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunkę, kolkę brzuszną, nudności, objawy grypopodobne, tachykardię i rozszerzenie źrenic. Objawy psychologiczne obejmują nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.</p> <p>Depresja oddechowa i niedociśnienie z zaburzeniami krążenia i postępującą śpiączką są oznakami przedawkowania; można ich uniknąć przez odpowiednie dawkowanie. U niemowląt mogą wystąpić napady drgawek. W zależności od dawki, morfina prowadzi do depresji oddechowej i sedacji w różnym stopniu, od lekkiego zmęczenia do uczucia senności. Niewydolność oddechowa może prowadzić do śmierci.</p>

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. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Siarczan morfiny w postaci kropli doustnych (produkt leczniczy Oramorph® 20 mg/ml, krople doustne, roztwór)	
Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania	<u>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania</u> Butelkę należy przechowywać w zewnętrznym kartonie w celu ochrony przed światłem. Nie należy przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. Strada Statale 67, Tosco Romagnola 50018 Scandicci (FI) Włochy
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 26018
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2020

Tabela 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sevredol® (siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu) oraz Morphini sulfas WZF® (siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania) [58], [59].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu (Sevredol®) [58]	Siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania (Morphini sulfas WZF®) [59]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy opium. Kod ATC: N02AA01.	Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium; morfina. Kod ATC: N02AA01.
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	Tabletki powlekane. Tabletkę można podzielić na połowy. Substancja czynna: siarczan morfiny (Morphini sulfas). Jedna tabletki powlekana Sevredol® 10 mg zawiera 10 mg siarczanu morfiny (co odpowiada 7,5 mg morfiny). Jedna tabletki powlekana Sevredol® 20 mg zawiera 20 mg siarczanu morfiny (co odpowiada 15,0 mg morfiny). Substancje pomocnicze: Jedna tabletki Sevredol® 10 mg zawiera 207,5 mg laktozy. Jedna tabletki Sevredol® 20 mg zawiera 197,5 mg laktozy oraz 0,023 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).	Roztwór do wstrzykiwań. Bezbarwny lub jasnożółty przezroczysty płyn. 1 ml roztworu zawiera 10,0 mg morfiny siarczanu (Morphini sulfas). 1 ml roztworu zawiera 20,0 mg morfiny siarczanu (Morphini sulfas).

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu (Sevredol®) [58]	Siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania (Morphinulfas WZF®) [59]
	Z wymienionych powyżej postaci Sevredolu®, refundacji w Polsce podlegają jedynie tabletki o mocy 20 mg.	
Mechanizm działania	<p>Morfina jest narkotycznym lekiem przeciwbólowym, wybiórczym agonistą receptorów opioidowych (silny agonista receptorów mi, słabszy receptorów kappa i delta).</p> <p><u>Działanie na ośrodkowy układ nerwowy</u> Działając na ośrodkowy układ nerwowy ma silne działanie przeciwbólowe i wprowadza w stan uspokojenia polekowego (co objawia się przez np. ospałość). Morfina wykazuje również działanie depresyjne na ośrodki oddechowy i kaszlowy w rdzeniu przedłużonym. Efekt przeciwkaszlowy można osiągnąć poprzez podanie mniejszej niż zwykle dawki leku zalecanej przy znoszeniu bólu. Morfina powoduje zwężenie źrenicy nawet w zupełnej ciemności. Źrenica szpileczkowata jest objawem przedawkowania, ale nie jest typowym objawem danej choroby (ten sam objaw charakteryzujący różne choroby). Rozszerzenie źrenicy rzadziej niż zwężenie może być widoczne przy niedotlenieniu narządów i tkanek, a nie przy przedawkowaniu morfiny.</p> <p><u>Działanie na żołądek, jelita i inne mięśnie gładkie</u> Morfina zwiększa napięcie mięśni gładkich (z wyjątkiem mięśni gładkich naczyń krwionośnych i macicy). Powoduje skurcz odźwiernika opóźniając opróżnianie żołądkowe. Wzrost napięcia mięśni okrężnych jelit prowadzi do zahamowania czynności propulsywnej i występowania zaparć spastycznych. Morfina kurczy zwieracz Oddiego i powoduje wzrost ciśnienia w drogach żółciowych. Silnie kurczy zwieracz pęcherza moczowego i mięśniówkę gładką dróg moczowych.</p> <p><u>Działanie na układ sercowo-naczyniowy</u> Morfina może spowodować uwalnianie histaminy z lub bez udziału rozszerzania naczyń obwodowych. Objawami uwalniania histaminy i (lub) rozszerzenia naczyń obwodowych są: świąd, zaczerwienienie się, czerwone oczy, pocenie się, i (lub) niedociśnienie ortostatyczne.</p> <p><u>Działanie na układ hormonalny</u> Opioidy mogą wpływać na funkcjonowanie osi wzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i osi wzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej. Niektóre objawy to wzrost stężenia prolaktyny a także obniżenie poziomu kortyzolu i testosteronu we krwi. Kliniczne objawy mogą wywodzić się z tych zmian.</p> <p><u>Inne farmakologiczne rezultaty</u></p>	<p>Morfina jest alkaloidem opium. Jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, skutecznym w leczeniu bólów pochodzenia nocycetyprynowego. Działa poprzez receptory opioidowe rozmieszczone w ośrodkowym układzie nerwowym. Szczególne powinowactwo wykazuje do receptorów μ. Morfina działa przeciwbólowo poprzez ośrodkowy układ nerwowy. Wywołuje także senność, zmiany nastroju, obniżenie temperatury ciała, zależne od dawki zahamowanie czynności oddechowej. Działanie przeciwbólowe powodowane jest również przez modyfikację uwalniania substancji neuroprzekaznikowych z włókien nerwowych aferentnych. Do migracji i zwiększonej koncentracji receptorów opioidowych dochodzi w tkankach zmienionych zapalnie, co wpływa na obwodowe działanie przeciwbólowe morfiny.</p> <p>Morfina wywiera również działania obwodowe: rozszerza naczynia krwionośne, początkowo zwiększa, a następnie obniża napięcie mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego i dróg moczowych, przy zachowanym skurczu zwieraczy. Działanie to może powodować opóźnienie opróżniania żołądka i przedłużenie przebywania w nim treści pokarmowej, zahamowanie perystaltyki jelit, zaparcia, zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych, zaburzenia oddawania moczu. Morfina hamuje czynność wydzielniczą kory nadnerczy pod wpływem czynników stresowych. Morfina zmniejsza duszność w niewydolności lewej komory serca i obrzęku płuc. Morfina nie wpływa na odruchy ścięgniste (np. rzepkowy oraz ze ścięgna Achillesa) oraz autonomiczne. Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować uwalnianie histaminy, co u pacjentów z astmą może wywołać skurcz oskrzeli.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu (Sevredol®) [58]	Siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania (Morphinulfas WZF®) [59]
	Badania in vitro i na zwierzętach wskazują na różne skutki oddziaływania naturalnie występujących opioidów, takich jak morfina, na składowe układu immunologicznego. Kliniczne znaczenie tych spostrzeżeń jest nieznane.	
Wskazania do stosowania	Sevredol® jest wskazany do zwalczania średnio natężonych i silnych bólów nie ustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu.	Morfina jest wskazana w bólu ostrym i przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do silnego, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych innych niż opioidowe. Morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych.
Dawkowanie	<p>Dawkę należy dobrać indywidualnie w zależności od natężenia bólu, wieku pacjenta i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe, tak aby doprowadzić do ustąpienia bólu i utrzymania działania przeciwbólowego do chwili podania następnej dawki.</p> <p>Dorośli i dzieci powyżej 12 lat 10 mg lub 20 mg co 4 godziny.</p> <p>Dzieci od 3 do 5 lat 5 mg siarczanu morfiny (pół tabletki 10 mg) co 4 godziny.</p> <p>Dzieci od 6 do 12 lat 5-10 mg co 4 godziny.</p> <p>Nasilenie bólu lub wystąpienie tolerancji na lek może wymagać zwiększenia dawki produktu.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u> U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek oraz w przypadku podejrzenia u pacjenta przedłużonego pasażu żołądkowo-jelitowego, produkt Sevredol® należy dawkować ze szczególną ostrożnością.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej) oraz pacjenci w ogólnie złym stanie zdrowia mogą wykazywać większą wrażliwość na morfinę. Dlatego przy dostosowywaniu dawki należy zachować większą ostrożność i (lub) zastosować dłuższe odstępy pomiędzy dawkami. Jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę.</p> <p><u>Specjalne uwagi dotyczące dostosowania dawki</u></p>	<p>Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta. Produkt podaje się podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dorosłym pacjentom lekarz może zalecić rozcieńczenie zawartości ampułki wodą i zażycie doustne.</p> <p><u>Dawkowanie zwykle stosowane</u> Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w ostrym bólu zwykle 10 mg do 15 mg (0,1 do 0,15 mg/kg mc.) podskórnie lub domięśniowo albo 2 mg do 8 mg dożylnie (z szybkością 2 mg/min). W razie potrzeby dawki można powtarzać co 4 godziny; - w bólu przewlekłym 5 mg do 20 mg doustnie, podskórnie lub domięśniowo co 4 godziny. Pacjentom w podeszłym wieku zazwyczaj podaje się połowę dawki przeznaczonej dla młodszych osób dorosłych. <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zwykle stosuje się podskórnie lub domięśniowo 0,1 do 0,2 mg/kg mc., w razie potrzeby co 4 godziny; nie należy przekraczać 15 mg na dawkę; - nie zaleca się podawania morfiny doustnie; - u noworodków zalecana dawka to 0,1 mg/kg mc. podskórnie, w razie potrzeby co 4 do 6 godzin. W przypadku stosowania produktu u noworodków lub niemowląt zaleca się stałą obserwację. <p>Produkt należy stosować systematycznie. Jeśli zachodzi taka potrzeba, lekarz może dokonać zmian w dawkowaniu.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu (Sevredol®) [58]	Siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania (Morphinulfas WZF®) [59]
	<p>Tabletki o mniejszej zawartości substancji czynnej można zastosować w procesie ustalania dawki początkowej (miareczkowania), a także jako uzupełnienie do trwającego leczenia z zastosowaniem tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Regułą jest, aby ustalić indywidualnie dawkowanie w taki sposób, aby dobrana dawka jednocześnie stanowiła najmniejszą skuteczną przeciwbólowo dawkę dla danego pacjenta. W leczeniu bólu przewlekłego terapię należy prowadzić w oparciu o ustalony schemat. U pacjentów poddawanych innemu dodatkowemu leczeniu przeciwbólowemu (np. okołoperacyjnemu, blokada splotu nerwowego), dawka powinna być ustalona powtórnie na podstawie ponownego pomiaru natężenia bólu.</p> <p>O czasie trwania leczenia zadecyduje lekarz w oparciu o stopień natężenia bólu u pacjenta. Nie należy stosować produktu Sevredol® dłużej niż to bezwzględnie konieczne. Jeśli w związku z charakterem i natężeniem objawów wystąpi konieczność przedłużonego leczenia przeciwbólowego produktem Sevredol, należy wówczas przeprowadzać dokładnie ocenę terapii w krótkich, regularnych odstępach czasu (jeśli konieczne, również stosując przerwy w leczeniu), by ocenić, czy i w jakim stopniu nadal istnieje potrzeba takiego postępowania. Jeśli to konieczne, należy dokonać zmiany leku na bardziej odpowiednią formę dawkowania. W leczeniu bólów przewlekłych należy zachować ustalony schemat dawkowania. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe w przypadku, gdy leczenie zostanie przerwane nagle, po podjęciu decyzji o zakończeniu leczenia dawka powinna być zmniejszana stopniowo.</p>	
Sposób podawania	<p><u>Sposób podawania i czas trwania leczenia</u></p> <p>Tabletki powlekane należy połykać w całości, bez żucia, łamania czy kruszenia, popijając odpowiednią ilością płynu - niezależnie od posiłków. Tabletki można jednak podzielić na połowy wzdłuż kreski dzielącej, jeśli wymaga tego ustalony schemat dawkowania.</p>	<p>Produkt podaje się podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dorosłym pacjentom lekarz może zalecić rozcieńczenie zawartości ampułki wodą i zażycie doustne.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - niedrożność jelita lub podejrzenie niedrożności jelita; <ul style="list-style-type: none"> - zespół ostrego brzucha; - ostre choroby wątroby; - niekontrolowane drgawki; - równoczesne stosowanie leków agonistów i antagonistów morfiny; - równoczesne stosowanie z inhibitorami MAO ani w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO; 	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na morfiny siarczan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - upośledzenie oddychania lub choroba obturacyjna górnych dróg oddechowych; <ul style="list-style-type: none"> - kolka wątrobowa; - ostre zatrucie alkoholem; - stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy i okres 2 tygodni po ich odstawieniu; - stany chorobowe przebiegające z drgawkami;

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu (Sevredol®) [58]	Siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania (Morphinulfas WZF®) [59]
	<ul style="list-style-type: none"> - karmienie piersią. 	<ul style="list-style-type: none"> - urazy głowy; - zespół ostrego brzucha; - guz chromochłonny nadnerczy; - podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe; - śpiączka.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Uważne monitorowanie i (lub) zmniejszenie dawki jest konieczne w razie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzależnienia od opioidów, - występowania zaburzeń świadomości, - występowania zaburzeń czynności ośrodka oddechowego i czynności płuc lub stanu, który prowadzi do wystąpienia powyższych zaburzeń, - serca płucnego, - stanów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, wówczas, kiedy nie jest prowadzona mechaniczna wentylacja, - niedociśnienia tętniczego związanego z hipowolemią, - przerostu gruczołu krokowego z zaleganiem moczu w pęcherzu (ryzyko rozerwania pęcherza moczowego z powodu zatrzymania moczu), - zwężenia cewki moczowej lub kolki nerkowej, - zaburzeń czynności dróg żółciowych, - niedrożności jelit i stanu zapalnego jelit, - guza chromochłonnego, - zapalenia trzustki, - ciężkiej niewydolności nerek, - niedoczynności tarczycy, - padaczki lub zwiększonej skłonności do drgawek, - astmy oskrzelowej. <p>Depresja ośrodka układu oddechowego stanowi najistotniejsze niebezpieczeństwo w przypadku przedawkowania opioidów.</p> <p>Długotrwałe stosowanie produktu Sevredol® może prowadzić do rozwoju tolerancji na lek powodując konieczność zastosowania stopniowo coraz większych dawek morfiny do utrzymania kontroli nad bólem. Długotrwałe stosowanie produktu Sevredol® może prowadzić do uzależnienia fizycznego, a przy nagłym przerwaniu leczenia może wystąpić zespół odstawienia. Jeśli leczenie morfiną nie jest już dłużej konieczne, zaleca się stopniową redukcję dawki, aby zapobiec wystąpieniu zespołu odstawienia, który charakteryzuje się następującymi objawami: biegunka, bóle kostne i stawowe, zaburzenia ze strony układu krążenia.</p>	<p>Produktu nie należy podawać podpajęczynówkowo i nadtwardówkowo.</p> <p>Opioidowe leki przeciwbólowe należy podawać ostrożnie lub w zmniejszonych dawkach pacjentom z niedoczynnością tarczycy, niewydolnością kory nadnerczy, astmą, zmniejszoną rezerwą oddechową, przerostem gruczołu krokowego, niedociśnieniem, wstrząsem, chorobami zapalnymi lub upośledzeniem drożności jelit, miastenią, a także pacjentom nadużywającym leków.</p> <p>Morfina może powodować wzrost ciśnienia w drogach żółciowych, co wynika z wpływu na zwieracz Oddiego. Dlatego u pacjentów z kolką wątrobową lub innymi zaburzeniami dróg żółciowych morfina może nasilić dolegliwości bólowe. Morfina podawana pacjentom po zabiegu usunięcia pęcherzyka żółciowego, powodowała wystąpienie bólu.</p> <p>Podczas podawania morfiny pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ostrożność, ponieważ metabolizm morfiny przebiega w wątrobie.</p> <p>U osób z zaburzeniem czynności nerek, po podaniu morfiny, stwierdzano długotrwałe zahamowanie czynności oddechowej o ciężkim przebiegu.</p> <p>Podczas regularnego stosowania morfiny może szybko rozwinąć się uzależnienie, jednak u chorych otrzymujących morfinę ze wskazań medycznych uzależnienie występuje rzadko. Nagłe zaprzestanie stosowania morfiny przez osobę uzależnioną może wywołać objawy zespołu abstynencyjnego, których nasilenie zależy od stanu pacjenta, wielkości i częstości podawania dawek oraz czasu stosowania. Są to: nudności, biegunka, kaszel, dysforia (zaburzenia nastroju), łzawienie, rozszerzenie źrenic, katar, bezsenność (z równoczesnym uporczywym ziewaniem), zlewne poty, podwyższenie ciśnienia tętniczego, drżenia mięśniowe, piloerekcja („gęsia skórka”), utrata łaknienia, niewielki wzrost częstości oddechu, uczucie rozlanego bólu w wielu miejscach ciała, bardzo silny głód narkotyku oraz majaczenie.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu (Sevredol®) [58]	Siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania (Morphinulfas WZF®) [59]
	<p>Podobnie jak inne silne opioidy, morfina może być nadużywana i niewłaściwie stosowana przez osoby uzależnione lub podatne na uzależnienia. Produkt Sevredol® należy przepisywać ze szczególną ostrożnością pacjentom nadużywającym alkohol lub leki.</p> <p>Z powodu ryzyka wystąpienia niedrożności jelit lub depresji ośrodka oddechowego, których to częstość występowania jest wyższa u pacjentów w fazie pooperacyjnej, w porównaniu z pacjentami niepoddawanyymi operacji, produkt Sevredol® należy stosować z ostrożnością zarówno przed jak i po operacji.</p> <p>Lek może utrudniać rozpoznanie i zaciemniać obraz kliniczny ostrych schorzeń brzusznych. np. perforacji jelit.</p> <p>W rzadkich przypadkach może wystąpić zjawisko hiperalgezji, która nie ustępuje po zwiększeniu dawki produktu Sevredol®, szczególnie u pacjentów dotychczas leczonych dużymi dawkami. Konieczne może być zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana na inny opioid.</p> <p>U pacjentów chorych na epilepsję morfina może obniżyć próg drgawkowy.</p> <p>U pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy (np. choroba Addisona) należy kontrolować stężenie kortyzolu w osoczu krwi, i jeśli to konieczne, prowadzić substytucję kortykosteroidów.</p> <p>Produkt Sevredol® tabletki powlekane 10 mg nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 6 lat. Sevredol tabletki powlekane 20 mg nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 12 lat. Zawartość 4 substancji czynnej w produktach jest zbyt wysoka względem zapotrzebowania na morfinę w tych grupach pediatrycznych.</p> <p>Z powodu mutagennych właściwości morfiny, substancję czynną należy podawać mężczyznom i kobietom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, jeśli stosują oni skuteczną antykoncepcję.</p> <p>Stosowanie produktu Sevredol® może dać pozytywny wynik podczas kontroli dopingowej.</p> <p>Morfina działa zapierająco – z chwilą rozpoczęcia leczenia należy jednocześnie prowadzić profilaktykę zaparc.</p>	<p>U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych należy zmniejszyć dawki morfiny.</p> <p>Produkt zawiera pirosiarczyn sodu, który może być przyczyną wystąpienia reakcji alergicznych, szczególnie u pacjentów z alergią w wywiadzie.</p>

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. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu (Sevredol®) [58]	Siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania (Morphinulfas WZF®) [59]
	<p>Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu Sevredol®.</p> <p>Produkt Sevredol® 20 mg tabletki powlekane zawiera barwnik żółcień pomarańczową (E 110), która może wywoływać reakcje alergiczne.</p>	
Wpływa na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Ciąża</u> Nie ma wystarczających danych do określenia potencjalnego ryzyka działania teratogennego u ludzi. Raportowano o możliwym związku między stosowaniem morfiny a zwiększonym ryzykiem występowania przepukliny pachwinowej. Morfina przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na potomstwo przez cały czas trwania ciąży. Dlatego morfina może być stosowana podczas ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Donoszono o występowaniu zespołu odstawienia u noworodków po stosowaniu morfiny przez długi okres podczas ciąży.</p> <p><u>Poród</u> Morfina może wydłużać lub skracać czas trwania porodu. Noworodki, których matki otrzymywały opioidowe środki przeciwbólowe podczas porodu powinny być monitorowane w kierunku objawów depresji ośrodka oddechowego lub zespołu odstawienia i jeśli to konieczne, należy zastosować właściwy lek będący antagonistą opioidowym.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Morfina wydzielana jest do mleka, gdzie osiąga stężenia wyższe niż w osoczu krwi matki. Ponieważ u niemowląt mogą wystąpić stężenia istotne klinicznie, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku.</p> <p><u>Płodność</u> Ze względu na właściwości mutagenne, morfinę należy podawać kobietom i mężczyznom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, jeśli stosują oni skuteczną antykoncepcję</p>	<p><u>Ciąża</u> Stosowanie produktu u kobiet w ciąży wymaga zachowania szczególnej ostrożności. Morfina może być stosowana u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności. Nie zaleca się stosowania morfiny w czasie porodu, niezależnie od drogi podania. U noworodków urodzonych przez matki przyjmujące długotrwale morfinę mogą wystąpić objawy zespołu odstawiennego, w tym nadpobudliwość, zaburzenia czynności żołądka i jelit, ciężkie zaburzenia oddychania, ziewanie, kichanie, osutka plamista, podwyższona temperatura ciała.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Morfina przenika do mleka kobiecego. Nie ustalono, jaki ma to wpływ na niemowlę karmione piersią. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u kobiet karmiących piersią.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Norpharma A/S 11 Slotsmarken 15 DK- 2970 Hørsholm Dania	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

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. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Siarczan morfiny w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym działaniu (Sevredol®) [58]	Siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwania (Morphinulfas WZF®) [59]
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Sevredol® 10 mg: 8826 Sevredol® 20 mg: 8827	10 mg/ml – Pozwolenie nr 4049 20 mg/ml – Pozwolenie nr 4050
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2001 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 marca 2011	10 mg/ml Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 marca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 lipca 2007 20 mg/ml Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 marca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 lipca 2007

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. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



9.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTICZNYMI AOTMIT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego:	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 problemu decyzyjnego (APD).
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	12.02.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<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.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.; rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.2.

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 – kaulgalgia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy z rozdziału 2.5. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.2.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6. i 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6. i 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.,
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3. i 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania</i>	Tak, rozdz. 9.1.

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. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



<i>technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2. i 2.6.1.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej).
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Zgodnie z programem lekowym
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Jw.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4..
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.